



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Estudio Multivariante de los Factores Asociados a la Morbilidad, Mortalidad y Supervivencia tras la Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertérmica (HIPEC) en Pacientes con edad igual o superior a los 75 Años con Carcinomatosis Peritoneal. Estudio Multicéntrico del Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP).

D. Víctor López López

2016

AGRADECIMIENTOS.

A Pepe, el cirujano que todo paciente y compañero de profesión quiere tener a su lado.

Al Profesor Parrilla, mentor de una filosofía que ha cambiado la mentalidad de una generación de cirujanos.

A todos aquellos que durante estos años de residencia me habéis transmitido vuestra pasión por la profesión y me habéis ayudado en el camino.

A mis compañeros de residencia. Muchas gracias por todo.

Al Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP) por hacer posible este proyecto. En especial al: Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario De Torrecárdenas (Almería), Hospital De Sant Joan De Espi Moises Broggi (Sant Joan De Espi), Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca), Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid), Hospital General Universitario (Valencia), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Hospital Quirón de Torrevieja (Alicante) y MD Anderson Cancer Center (Madrid).

A Pedro, el ejemplo a seguir. Gracias por tus consejos, por tus enseñanzas, por tu motivación, por tu confianza, y sobre todo, por tu amistad.

A mi familia y amigos, soy un afortunado de teneros cerca. Sólo en el lodazal permanecen los que no te abandonarán.

A mi hermana, porque me has demostrado que con tesón, esfuerzo y sacrificio uno consigue lo que se propone.

A mis padres, junto a mi hermana, las personas más importantes. Por los valores y educación que me habéis transmitido, por vuestro apoyo incondicional, por enseñarme que la constancia y la honestidad son el único camino. No hay palabras para agradecer el esfuerzo que habéis realizado por mí durante estos años.

A los pacientes, la verdadera razón de tanto esfuerzo.

ABREVIATURAS

18F-FDG PET-TC: tomografía computarizada por emisión de positrones con el trazador 18F-fluorodesoxiglucosa.

A: Cirugía Abierta.

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

AVD: Actividades de la Vida Diaria.

CC: Cáncer de Colon.

CCR: Cáncer Colorrectal.

CCS: Score de Citorreducción Completa.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

CRLM: Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal

DM: Diabetes Mellitus.

E.S.: Estadísticamente Significativo.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EORTC: Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer.

EPIC: Quimioterapia Intraperitoneal Postoperatoria Precoz.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

HCC: Hepatocarcinoma.

HIPEC: Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertérmica.

HTA: Hipertensión Arterial.

IK: Índice de Karnofsky.

ILE: Intervalo Libre de Enfermedad.

ILR: Intervalo Libre de Recurrencia.

JRSGS: Clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación de la carcinomatosis en Cáncer Gástrico.

KPS: Karnofsky Performance Status.

L: Cirugía Laparoscópica.

NS: No Estadísticamente Significativo.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NOTES: Cirugía Endoscópica Transluminal a través de Orificios Naturales.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PACE: Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly.

PCI: Índice de Carcinomatosis Peritoneal.

PIPAC: Quimioterapia con Aerosol Intraperitoneal Presurizada.

PSS: Score Quirúrgico Previo.

R: Cáncer de Recto.

Ro: Cirugía Robótica.

RM: Resonancia Magnética.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SILS: Cirugía Laparoscópica por Incisión Única Transumbilical.

SPCI: Sistema de Clasificación de Carcinomatosis Peritoneal Holandés.

TC: Tomografía Computarizada.

TNM: Clasificación de Tumores Malignos.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VGI: Valoración Geriátrica Integral.

ÍNDICE.

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO	21
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	29
2.1 CIRUGÍA ONCOLÓGICA EN EL PACIENTE ANCIANO	31
2.1.1 VEJEZ Y ENVEJECIMIENTO	33
2.1.1.1 Definición de anciano	35
2.1.1.2 Fragilidad	37
2.1.1.3 Panorama actual del envejecimiento	38
2.1.2 CÁNCER Y ANCIANOS	42
2.1.2.1 Epidemiología	42
2.1.2.2 Evaluación del paciente oncológico geriátrico	44
2.1.2.2.1 Valoración geriátrica integral	47
2.1.2.3 Cirugía oncológica en el anciano	55
2.1.2.4 Tratamiento quirúrgico en el anciano de los cánceres abdominales más comunes	58
2.1.2.4.1 Cáncer de esófago	58
2.1.2.4.2 Cáncer gástrico	63
2.1.2.4.3 Cáncer de páncreas	69
2.1.2.4.4 Cirugía hepática	74
2.1.2.4.5 Cáncer de colorrectal	80
2.1.2.4.6 Carcinomatosis Peritoneal	88
2.2 CARCINOMATOSIS PERITONEAL	91
2.2.1 DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA	93
2.2.2 CONTEXTO HISTÓRICO	93
2.2.3 PERITONEO Y DISEMINACIÓN TUMORAL INTRAPERITONEAL	95
2.2.3.1 Peritoneo	96
2.2.3.1.1 Sistema tricompartmental	97
2.2.3.2 Mecanismos de diseminación.....	98
2.2.3.2.1 Diseminación tumoral según su etiología primaria.....	100
2.2.4 DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL	101
2.2.4.1 Marcadores Tumorales	101
2.2.4.1.1 CEA.....	101
2.2.4.1.2 Ca 19.9	103
2.2.4.1.3 Ca 125	103
2.2.4.2 Tomografía computarizada	104
2.2.4.2.1 Aspectos claves en el diagnóstico radiológico de	

la carcinomatosis peritoneal	105
2.2.4.3 18F-FDG PET Y 18F-FDG PET-TC	108
2.2.4.4 Resonancia magnética	110
2.2.4.5 Laparoscopia diagnóstica	111
2.2.5 CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL	115
2.2.5.1 Índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) de Sugarbaker	115
2.2.5.2 Sistema de estadificación de Lyon	116
2.2.5.3 PCI simplificado del grupo holandés (SPCI)	117
2.2.5.4 Clasificación de la japanese research society for gastric cancer carcinomatosis staging (JRSG)	117
2.2.6 CIRUGÍA DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL	118
2.2.6.1 Procedimientos de peritonectomía	118
2.2.6.2 Posición e incisión quirúrgica	119
2.2.6.3 Peritonectomía pélvica	121
2.2.6.4 Resecciones del tracto urinario	125
2.2.6.5 Omentectomía mayor con o sin esplenectomía y exploración del estómago	127
2.2.6.6 Hilio hepático-omentectomía menor	129
2.2.6.7 Citorreducción del intestino delgado.....	129
2.2.6.8 Hipocondrio derecho	134
2.2.6.9 Hipocondrio izquierdo	136
2.2.7 CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC) POR LAPAROSCOPIA	136
2.2.7.1 Cirugía citorreductora por abordaje laparoscópico	136
2.2.7.2 Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) por laparoscopia	137
2.2.7.3 PIPAC	138
2.2.8 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC)	139
2.2.9 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC)	142
2.2.9.1 HIPEC vs EPIC	142
2.2.9.2 HIPEC+EPIC vs HIPEC	144

2.2.10 ESQUEMAS BIDIRECCIONALES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	145
2.2.11 CALIDAD DE VIDA TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA MAS HIPEC	146
2.2.12 MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA MAS HIPEC	149
2.2.12.1 Morbilidad	149
2.2.12.2 Mortalidad	151
3. PACIENTES Y MÉTODO	153
3.1 PACIENTES	155
3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	157
3.1.2 ESCENARIO CLÍNICO	157
3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	158
3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	159
3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	160
3.1.5.1 Variables preoperatorias	160
3.1.5.2 Variables intraoperatorias	162
3.1.5.3 Variables postoperatorias	163
3.2 MÉTODO	167
3.2.1 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	169
3.2.1.1 Laparotomía exploradora	169
3.2.1.2 Laparoscopia exploradora	169
3.2.1.3 Cirugía radical con procedimientos de peritonectomía	170
3.2.2 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA	171
3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	172
4. RESULTADOS	175
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS	177
4.2 VARIABLES PREOPERATORIAS	179
4.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS	182
4.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS	187
4.5 MORBILIDAD GLOBAL (I-IV)	195
4.5.1 Estudio univariante	195

4.5.2 Estudio multivariante	199
4.6 MORBILIDAD GRAVE (III-IV)	199
4.6.1 Estudio univariante	199
4.6.2 Estudio multivariante	202
4.7 FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DEL PROCEDIMIENTO	203
4.7.1 Análisis univariante	203
4.7.2 Análisis multivariante	214
4.8 FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ENFERMEDAD DEL PROCEDIMIENTO	215
4.8.1 Análisis univariante	215
4.8.2 Análisis multivariante	224
5. DISCUSIÓN	227
5.1 ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD	229
5.1.1 Referente a la morbilidad postoperatoria tras citorreducción mas HIPEC ...	231
5.1.2 Factores relacionados con las complicaciones postoperatorias	241
5.1.2.1 Complicaciones globales	241
5.1.2.2 Complicaciones graves	242
5.2 ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL	253
5.2.1 Referente a la supervivencia global y recurrencia de la enfermedad en la citorreducción mas HIPEC en el anciano	255
5.2.1.1 Cáncer colorrectal	258
5.2.1.2 Cáncer de ovario	259
5.2.1.3 Pseudomixoma peritoneal y apendicular	260
5.2.2 Factores relacionados con los resultados de supervivencia	261
5.3 LIMITACIONES EN LOS ESTUDIOS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS DE EDAD AVANZADA	267
5.3.1 Investigación oncológica en pacientes de edad avanzada	269
5.3.2 Calidad de vida en pacientes de edad avanzada con carcinomatosis peritoneal	272
6. CONCLUSIONES	275
7. BIBLIOGRAFÍA	279

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

La cirugía oncológica peritoneal, como disciplina que ofrece una alternativa curativa a pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal es de aparición reciente. Su desarrollo ha permitido pasar de un paradigma paliativo, con la administración de quimioterapia intravenosa, a una actitud proactiva que en determinados pacientes culminará con la curación de su enfermedad. No obstante, la cirugía con procedimientos de peritonectomía y la administración de HIPEC es una alternativa costosa, compleja y no exenta de morbilidad postoperatoria que es menor en centros de experiencia acumulada.

Las tasas de morbilidad después de la citorreducción máximo esfuerzo y la administración HIPEC en pacientes con enfermedad peritoneal oscilan entre tasas similares a las obtenidas en la cirugía oncológica gastrointestinal. El análisis de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la citorreducción de máximo esfuerzo y la administración de HIPEC permite la identificación de aquellos factores de riesgos asociados a unos peores resultados relacionados a este procedimiento terapéutico. Los resultados descritos en la literatura y la experiencia adquirida en centros de referencia han logrado una curva de aprendizaje adecuado en el manejo de estos pacientes mediante grupos de trabajo multidisciplinares permitiendo que un número creciente de pacientes con enfermedad peritoneal sean evaluados para someterse a este procedimiento. Esta experiencia ha permitido mejorar la selección de pacientes con el objetivo de optimizar los recursos de este tratamiento caro y muy especializado, pero también ha mostrado algunos puntos controvertidos como cual es la mejor opción en pacientes ancianos candidatos a citorreducción e HIPEC.

Además, varias preguntas acerca de este tipo de enfoque deben ser pertinentes en estos tiempos, tales como: ¿cuál es la mejor opción terapéutica en pacientes de edad avanzada con enfermedades malignas de la superficie peritoneal? Y por otra parte, ¿es la edad una contraindicación absoluta para someter a estos pacientes a citorreducción e HIPEC? Varios estudios limitan la aplicación de citorreducción e HIPEC en pacientes con un promedio de menos de 75 años, y otros, que incluyen a pacientes mayores de 75 años, rara vez discuten específicamente los resultados de este subgrupo con una edad avanzada.

La generalización de los programas de citorreducción e HIPEC ponen de manifiesto distintos aspectos controvertidos como el límite de edad a la que los pacientes deben ser excluidos para el tratamiento y bajo estas premisas nos planteamos las siguientes HIPÓTESIS DE TRABAJO:

1. Los programas de citorreducción de máximo esfuerzo e HIPEC en carcinomatosis peritoneal de diferentes orígenes en pacientes con una edad igual o superior a 75 años de edad pueden realizarse sin una morbilidad y mortalidad añadida.
2. Los programas de citorreducción de máximo esfuerzo e HIPEC en carcinomatosis peritoneal de diferentes orígenes en pacientes con una edad igual o superior a 75 años de edad presentan un impacto positivo en el intervalo libre de la enfermedad y en la supervivencia global de la enfermedad.

Para contrastar estas hipótesis un estudio retrospectivo multi-institucional se llevó a cabo utilizando una base de datos que contiene los parámetros recogidos de forma prospectiva de 10 hospitales españoles que forman parte del Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP) en 85 pacientes con una edad igual a superior a los 75 años candidatos a citorreducción de máximo esfuerzo e HIPEC con los siguientes OBJETIVOS:

- Estudio descriptivo de la serie de pacientes con una edad igual o superior a 75 años con carcinomatosis peritoneal de origen diverso sometidos a citorreducción e HIPEC.
- Analizar los factores relacionados con la morbilidad y mortalidad asociados al procedimiento de citorreducción e HIPEC en pacientes con una edad igual o superior a 75 años con carcinomatosis peritoneal de origen diverso y compararlos con la literatura.
- Analizar los factores relacionados con la supervivencia asociados a procedimientos de citorreducción e HIPEC en pacientes con una edad igual o

superior a 75 años con carcinomatosis peritoneal de origen diverso y establecer una comparativa con los parámetros comunicados en la literatura para grupos poblacionales mas jóvenes.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1 CIRUGÍA ONCOLÓGICA EN EL PACIENTE ANCIANO.

2.1.1 VEJEZ Y ENVEJECIMIENTO.

En las culturas de Grecia y Roma, la vejez era considerada como una desdicha, de tal forma que morir joven era concebido como una virtud, ya que no se tenía que soportar la pérdida de la funcionalidad asociada al envejecimiento¹. No obstante, Platón y Cicerón, en sus obras *La República* y *De Senectute*, respectivamente, destacan la importancia de la vejez como un reflejo de las facultades intelectuales y experiencias adquiridas por los ancianos en las diferentes etapas de la vida. Tradicionalmente, la vejez se ha definido en base a términos cronológicos, sin embargo el amplio repertorio de sinónimos utilizados para referirse a la persona mayor hacen que no sea correcto encasillarla solamente en función de la edad. El envejecimiento, o senescencia, es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos, lo que supone una disminución progresiva de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos que inciden en el individuo. Es un proceso que comprende la última etapa del ciclo de la vida donde se aprecia el resultado de todas las experiencias, transformaciones y aprendizajes vividos en las etapas anteriores. Estos cambios definen a las personas cuando ya son mayores, y debe ser visto como un proceso natural, inevitable y no necesariamente ligado a estereotipos.

El envejecimiento se entiende como un proceso que se engloba dentro de diferentes enfoques (biológico, demográfico, socioeconómico, sociocultural, familiar, psicológico...). Desde la perspectiva biológica, se define como un proceso asociado a la disminución de la eficiencia del funcionamiento orgánico y de las funciones fisiológicas que llevan a la muerte. A partir de ahí puede distinguirse un envejecimiento primario (enfocado en la herencia, en el cual, a pesar de los factores como las enfermedades o traumas, también hay cambios inevitables que se dan con el paso del tiempo) y secundario (referido a la pérdida de las capacidades ocasionada por los traumas, caídas o enfermedades).

La proporción de personas mayores crece en todo el mundo más rápidamente que en cualquier otro grupo de edad, produciéndose un envejecimiento acelerado de la población y un aumento en la esperanza de vida. El envejecimiento de la población puede considerarse

un éxito de las políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico y constituye un reto para toda sociedad ya que debe adaptarse a esta nueva realidad. Se trata de un reto que solamente podrá afrontarse con información y programas específicos sobre envejecimiento activo y a través de la promoción de una imagen positiva de las personas mayores, de incrementar su rol activo y de que sus valores redunden en otras generaciones.

El envejecimiento activo es un concepto reciente, definido en 1999 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad a fin de mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen". El término "activo" se refiere a la participación continua de los adultos mayores de forma individual y colectiva, en los aspectos sociales, económicos, culturales, espirituales y cívicos, y no solamente a la capacidad para estar activos laboralmente². Pretende mejorar la calidad de vida de las personas a medida que envejecen, favoreciendo sus oportunidades de desarrollo para una vida saludable, participativa y segura. El envejecimiento activo implica entender esta etapa de la vida como un ciclo de crecimiento personal, añadiendo "vida a los años y no solamente años a la vida".

Para ello, es necesario apoyarse en el desarrollo de hábitos de vida saludables, la formación a través del reconocimiento de capacidades y competencias, la promoción de la igualdad de oportunidades, el fomento de la autoestima y la participación de las personas mayores en la sociedad, desde su experiencia, formación y valores, incidiendo en el papel de la familia y la comunidad³. Como podemos analizar, el concepto de envejecimiento activo y sus determinantes son ampliamente utilizados en las estrategias, las políticas, los estudios y la toma de decisiones en cuanto a la protección de derechos y el aseguramiento de una vida digna que garantice la calidad de la vida y el desarrollo humano.

En la asistencia a las personas mayores, hemos de tener siempre como referencia un concepto fundamental: el de la calidad de vida. El impacto de la enfermedad sobre la situación funcional del anciano es la característica fundamental que marca la diferencia respecto a pacientes de otros grupos de edad en situación de enfermedad. Así el envejecimiento presenta una estrecha relación con la capacidad funcional entendida como la

destreza para realizar actividades de la vida diaria de forma independiente adaptándose a los problemas de todos los días a pesar de sufrir alguna limitación física o psíquica.

Este cambio demográfico tiene varias consecuencias para la salud pública. Gozar de buena salud es fundamental para que las personas mayores mantengan su independencia y puedan tener un lugar en la vida familiar y en su comunidad. Cuidar la salud a lo largo de la vida y prevenir la enfermedad pueden evitar o retrasar la aparición de enfermedades crónicas y no transmisibles, como las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares y el cáncer. Pero esas enfermedades también deben ser detectadas y tratadas a tiempo con el fin de reducir al mínimo sus consecuencias; además, quienes padezcan una enfermedad avanzada necesitarán cuidados y un apoyo adecuado de forma prolongada. El mejor modo de prestar esos servicios es mediante un sistema integral de atención primaria.

Sin embargo, estas ventajas van acompañadas de desafíos sanitarios especiales para el siglo XXI. Es importante preparar a los proveedores de atención sanitaria y a las sociedades para que puedan atender las necesidades específicas de los ancianos. Esto incluye proporcionar formación a los profesionales sanitarios sobre la atención de salud de las personas de edad avanzada; prevenir y tratar las enfermedades crónicas asociadas a la edad; elaborar políticas sostenibles sobre la atención paliativa de larga duración; y diseñar servicios y entornos adaptados a las personas de edad avanzada.

2.1.1.1 Definición de anciano.

Cada vez con más frecuencia empieza a predominar entre los especialistas la idea de que los ancianos son un grupo tan diverso como heterodoxo y que hay diferencias entre ellos en cuanto a hábitos, actitudes, valores, condiciones de vida, salud, etc. Entre un 15-40% de los ancianos de 70 años carecen de enfermedades objetivables⁴; por lo tanto, no es posible predecir la salud de un individuo en función únicamente de su edad. En la práctica clínica, se diferencian distintos perfiles de ancianos.

Los términos empleados para definir estos perfiles suelen estar mal definidos, y con frecuencia son utilizados en el lenguaje diario de forma inapropiada. A continuación se exponen las definiciones que de forma aproximada han adquirido un mayor nivel de consenso en nuestro entorno^{5,6}:

1. **Anciano sano**: se trata de una persona de edad avanzada con ausencia de enfermedad objetivable.
2. **Anciano enfermo**: es aquel anciano sano con una enfermedad aguda.
3. **Anciano frágil**: es aquel anciano que conserva su independencia de manera precaria y que se encuentra en situación de alto riesgo de volverse dependiente.
4. **Paciente geriátrico**: es aquel paciente de edad avanzada con una o varias enfermedades de base crónicas y evolucionadas, en el que ya existe una discapacidad de forma evidente.

El camino para alcanzar un acuerdo en la definición de anciano sigue siendo un tema de controversia donde cada vez cobra más importancia el concepto de edad fisiológica frente al de edad cronológica. Clásicamente la edad cronológica por si sola era un motivo de discriminación en la evaluación de un paciente oncológico candidato a un procedimiento quirúrgico, pero en la actualidad cuando se envejece, se experimentan una serie de cambios fisiológicos y cognitivos que se acompañan de un aumento de comorbilidades que hacen de la evaluación geriátrica un proceso más complejo.

Internacionalmente, en 1984 se admitió por convenio, que anciano es toda persona mayor de 65 años, edad coincidente con la jubilación. Según las OMS las personas de 60 a 74 años son consideradas de edad avanzada; de 75 a 90 ancianas o

viejas; y a las que sobrepasan los 90 se les conoce como grandes viejos o longevos. Por otro lado también se conoce como tercera edad aquella personas entre 65 y 79 años y cuarta edad aquellas mayores de 80 años.

La literatura médica pone de manifiesto esta falta de consenso en los distintos trabajos que analizan a estos pacientes donde se utilizan como puntos de corte, tanto los 65 años como los 85 años de edad. Aun así dentro de esta variabilidad la mayoría de los artículos consensuan los 70 años de edad como la edad media más comúnmente utilizada⁷⁻¹².

Las condiciones de comorbilidad identificables y los cambios orgánicos específicos debidos al envejecimiento pueden limitar la capacidad del paciente para tolerar la terapia del cáncer. Además, el proceso de envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la reserva fisiológica que afecta a múltiples sistemas. Esto puede manifestarse como fragilidad y puede interferir con el estado funcional del paciente, incluso en ausencia de comorbilidades específicas.

2.1.1.2 Fragilidad.

La fragilidad es a menudo conceptualizada por los proveedores de atención de la salud como un estado de decadencia final de la vida y de vulnerabilidad que se caracteriza por la debilidad y la disminución de la reserva fisiológica. Este aumento de la vulnerabilidad contribuye a aumentar el riesgo de caídas, la institucionalización, la discapacidad y la muerte¹³. Sin embargo, si bien se reconoce que el término 'fragilidad' captura la esencia de la vulnerabilidad y el declive relacionado con la edad, ninguna definición clínica única de fragilidad ha sido aceptado y puesta en práctica.

El reconocimiento de este concepto de fragilidad en adultos mayores se vuelve cada vez más importante. El potencial para adaptar la asistencia médica en el

paciente anciano para evitar la fragilidad, mejorar los resultados, y reconocer cuando la paliación es adecuada son componentes claves de la atención geriátrica. La mayoría de las definiciones de fragilidad describen un síndrome que se caracteriza por la pérdida de la función, la fuerza y la reserva fisiológica con un aumento de la vulnerabilidad a la morbilidad y la mortalidad. La edad, comorbilidades crónicas y la discapacidad a menudo se asocian con la fragilidad, pero no hay evidencia de que la fragilidad pueda existir independientemente de estos factores¹⁵. Se han realizado muchos estudios epidemiológicos de la fragilidad, usando una amplia variedad de herramientas de medida. Uno de estos estudios¹⁶ mostró que aproximadamente el 7% de la población era frágil, el 44% intermedio y el 46% no frágil. La prevalencia de fragilidad fue mayor en mujeres y aumentaba con la edad de modo que hasta el 30% de la población cumple con los criterios de fragilidad a partir de los 90 años¹⁷.

La base fisiológica de la fragilidad se cree que está impulsada en parte por la activación de las vías inflamatorias y la alteración de los sistemas neuroendocrinos, lo que conduce a una disminución de músculo esquelético. Los cambios en varios sistemas fisiológicos, especialmente, en los sistemas de respuesta a las situaciones de estrés, son una característica clave de la fragilidad. Dentro de las distintas intervenciones centradas en el manejo de la fragilidad, el ejercicio es la única que ha demostrado tener un impacto positivo, incluso, en los ancianos más frágiles.

2.1.1.3 Panorama actual del envejecimiento.

Se prevé que de aquí a 2050 el número de personas de edad avanzada que no pueden valerse por sí mismas se multiplicará por cuatro en los países en desarrollo. Muchas de las personas ancianas pierden su capacidad de vivir de forma autónoma debido a su limitada movilidad, su debilidad u otros problemas de salud físicos o mentales, necesitando una atención de larga duración, tanto de servicios de enfermería domiciliaria como de atención sanitaria comunitaria, residencial y hospitalaria.

Según datos de la OMS¹⁸ entre 2000 y 2050, la población mundial mayor de 60 años se triplicará y pasará de 600 millones a 2000 millones. La mayor parte de ese aumento se producirá en los países menos desarrollados, donde el número de personas de edad avanzada pasará de 400 millones en el 2000 a 1700 millones en el 2050, de tal forma que en el 2050 habrá en el mundo cerca de 400 millones de personas con 80 años o más.

En Asia y América Latina, la proporción del grupo clasificado como personas de edad avanzada aumentará del 8% al 15% desde 1998 a 2025, mientras que en África se prevé que esa proporción aumente sólo del 5% al 6% durante ese período, y que después se duplique para el año 2050. Así, países como Chile, China e Irán tendrán una mayor proporción de personas de edad avanzada que los Estados Unidos de América. En Canadá, por ejemplo, este grupo de edad representa actualmente el 15% del total, y en EEUU el 16 % (población caucásica) y el 10 % (población afroamericana).

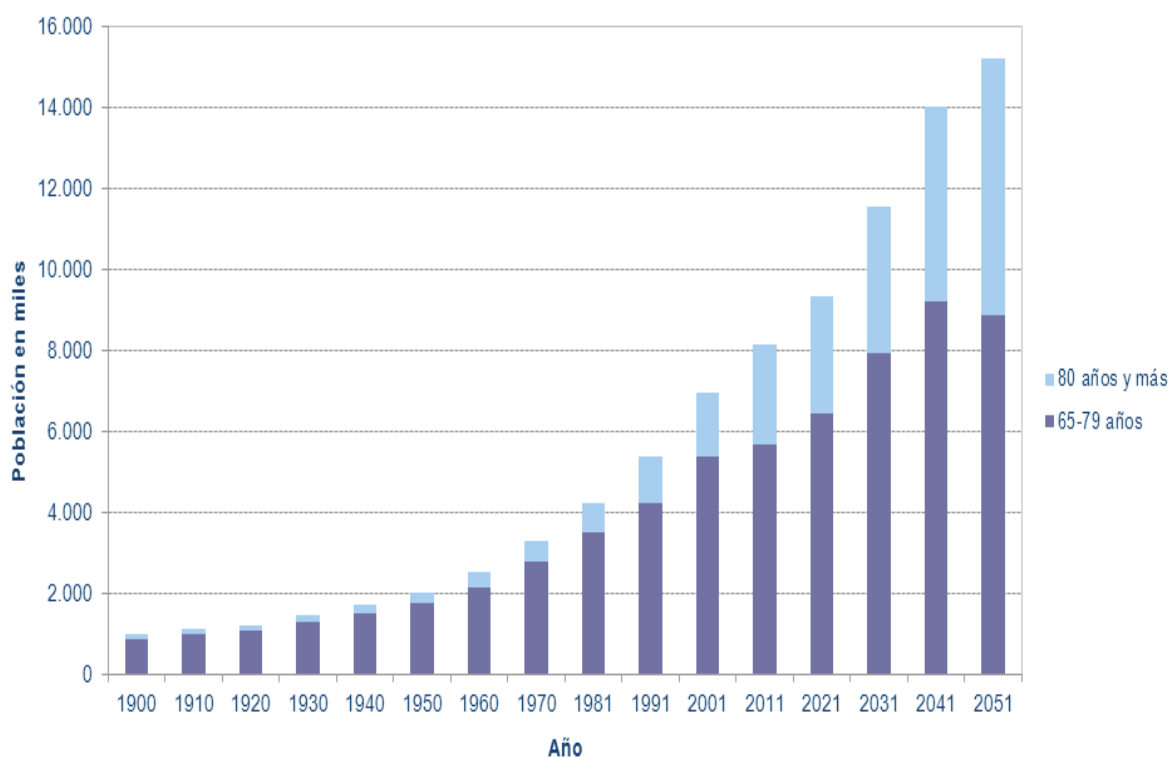
En muchos países europeos esta población supone ya un 25% de todos sus habitantes, siendo el grupo de mayores de 85 años el que ha experimentado un crecimiento más importante. Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y España son los países de la Unión Europea con una cifra más alta de personas ancianas, como corresponde también a los países más poblados. Italia, Alemania, Grecia, Portugal y Suecia son los países más envejecidos en cifras relativas.

En España¹⁹, a 1 de noviembre 2011 había 8.116.347 personas mayores (65 o más años), representando el 17,3% sobre el total de la población (46.815.916 habitantes), y la proporción de octogenarios sigue creciendo, suponiendo el 5,2% de toda la población. El sexo predominante en la vejez es el femenino con un 34% más de mujeres (4.646.092 habitantes) que de varones (3.470.259 habitantes) y este exceso tiene tendencia a mantenerse durante muchos años debido a que nacen más mujeres. Castilla y León, Galicia, Asturias y Aragón siguen siendo las comunidades autónomas más envejecidas con proporciones de personas ancianas que superan el 20%. Canarias, Baleares y Murcia son las comunidades con proporciones más bajas,

por debajo del 15%. Andalucía, Cataluña y Madrid son las comunidades con más población de edad avanzada.

La longevidad se ha incrementado de forma espectacular durante todo el siglo XX. En 1900 la esperanza de vida era de 34,8 años, y en 2011 es de 82,3 años y el factor que más ha incidido en el aumento de la esperanza de vida es el descenso de la mortalidad, en especial la mortalidad infantil. (Figura 1)

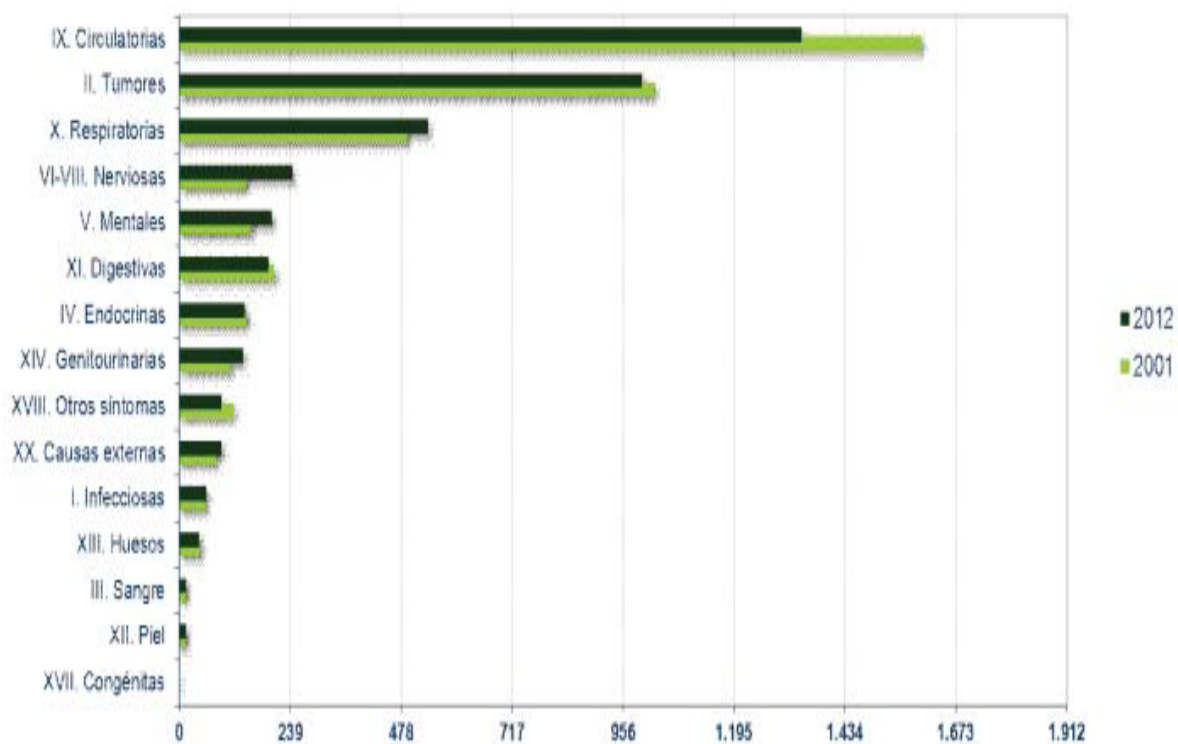
Figura 1.- Evolución de la población anciana (1900-2051).



El patrón de mortalidad de la población española en su conjunto está determinado por las causas de muerte de los ancianos. Existe una mayor homogeneización del proceso de muerte, que se produce más tarde y se concentra en edades elevadas y por causas similares. El 84,9% de todos los fallecidos en España son personas de edad avanzada mientras que a principios del siglo XX esta tasa de mortalidad no llegaba al 30%. La principal causa de muerte entre los ancianos está relacionada con enfermedades del aparato circulatorio: causante de 111.704

fallecimientos. El cáncer es la segunda causa de muerte. En tercer lugar, se encuentran las muertes por enfermedades respiratorias, destacando el aumento de mortalidad por enfermedades mentales y nerviosas (demencias, Alzheimer) en los últimos lustros. (Figura 2).

Figura 2.- Tasas de defunciones de población de 65 y más años según la causa (2001 y 2012).



2.1.2 CÁNCER Y ANCIANOS.

2.1.2.1 *Epidemiología.*

El cáncer es considerado como una enfermedad del anciano, de hecho durante mucho tiempo se ha reconocido que uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo del cáncer es el envejecimiento debido a un mayor período de exposición a numerosos carcinógenos.

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. En 2012 se le atribuyeron 8,2 millones de muertes y el 70% de todas ellas se produjo en África, Asia, América Central y Sudamérica²⁰. El cáncer es la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 79 años y en varones de 60 a 79 años y se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas^{21,22}.

El aumento de la edad se asocia directamente con un aumento de las tasas de cáncer, alcanzando una incidencia 11 veces mayor en personas con más de 65 años que en menores de 65 años. Aproximadamente el 60 % de los nuevos casos y el 70 % de la mortalidad por cáncer ocurren en pacientes mayores de 65 años de edad. Además, debido a que las personas diagnosticadas de cáncer también están viviendo más tiempo, la proporción de supervivientes de cáncer en mayores de 65 años se incrementará en un 42% entre 2010 y 2020. En pacientes mayores de 85 años es la primera causa de fallecimiento sin distinción entre sexos. En cuanto a la mortalidad, en EEUU el 67 % de todas las muertes por cáncer corresponde a la población mayor de 65 años. En Reino Unido por ejemplo las tasas de mortalidad son aún más altas que en los EEUU. En el estudio EURO CARE²³ sobre supervivencia de los ancianos con cáncer respecto a menores de 65 años, se observaron tasas drásticamente inferiores en todos los países europeos, y entre las conclusiones del estudio SUPPORT²⁴ aquellos

pacientes mayores de 65 años con cáncer recibieron tratamientos menos agresivos y tenían, por tanto, menor supervivencia.

Las cifras del cáncer en España son editadas cada año por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)^{25,26}. Los datos de incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años del 25,1%. La predicción para este 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años. Respecto a la mortalidad por cáncer en España en 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años de 10,2%. La predicción para 2015 es de 108.390 muertes por cáncer, con un crecimiento mayor para la población ≥ 65 años.

La incidencia de cáncer en España en hombres en 2012 se encuentra entre las más altas respecto del resto del mundo (similar al resto de los países más desarrollados y superior a la tasa mundial). La tendencia de la incidencia del cáncer en hombres en España ha sido a aumentar lentamente mientras que la tendencia de la mortalidad en España ha sido a disminuir a partir de los años 90, encontrándose en tasas similares a las de los países más desarrollados. La disminución en mortalidad puede explicarse por los avances en diagnóstico precoz y en terapias más eficaces.

La incidencia de cáncer en España en mujeres en 2012 es algo superior a la tasa mundial y algo inferior a la tasa de los países más desarrollados. La tendencia de la incidencia del cáncer en España ha sido aumentar, pero en las últimas dos décadas se ha estabilizado. Y la tasa de mortalidad en mujeres en España en 2012 era similar a la del mundo y a la de los países más desarrollados.

Como podemos observar el impacto de aumento de pacientes oncológicos de edad avanzada en las políticas de salud son una realidad a la que el personal sanitario debe enfrentarse en su día a día. Aun así, existen numerosos prejuicios por parte de los médicos a la hora de tratar a esta cohorte de pacientes afectados por una neoplasia maligna. Para los médicos, la edad se asocia con una progresiva disminución en la reserva funcional de múltiples órganos y una mayor incidencia de enfermedades crónicas. Además, existe una heterogeneidad en el proceso de envejecimiento, donde la edad y el cáncer interactúan a varios niveles (carcinogénesis, presentación clínica, prevención y tratamiento) que contribuyen aún más a la complejidad en la toma de decisiones.

Esta ola demográfica de pacientes ancianos con cáncer fue anticipada en la década de los 80 dando lugar a una reflexión sobre las perspectivas de futuro de la oncología geriátrica. En 1983, se organizó un simposio convocado por el Instituto Nacional del Cáncer sobre el Envejecimiento titulado "*Perspectivas sobre la prevención y el tratamiento del cáncer en el anciano*", que puso de relieve la importancia de la investigación en relación con el cáncer y el envejecimiento²⁷. Desde entonces, ha aumentado el reconocimiento de la importancia de la relación entre el cáncer y el envejecimiento, así como la evidencia sobre el papel de la investigación en el correcto manejo de estos pacientes. De hecho, esta investigación está siendo realizada por un número creciente de investigadores.

2.1.2.2 Evaluación del paciente oncológico geriátrico.

A pesar de la alta incidencia de cáncer en este grupo de edad, los pacientes ancianos están insuficientemente representados en los ensayos clínicos. En este sentido existen pocos datos sobre los riesgos y beneficios del tratamiento contra el cáncer en esta población, aunque la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁸ dictaminó una serie de directrices para su adecuado manejo con el fin de evitar una toxicidad excesiva y proporcionar una adecuada calidad de vida. (Tabla 1).

Tabla 1. Test de screening para las comorbilidades más relevantes en el paciente anciano oncológico²⁹.

Campo	Screening	Test confirmatorio
Estado mental	Serie de tres en tres: Decir al paciente, “Voy a nombrar tres objetos (lápiz, camión, libro) y en unos pocos minutos voy a preguntarle que me los repita”.	<i>Mini Examen del Estado Mental</i> . Si la puntuación es menor de 24, deberá trabajarse la demencia.
Estado emocional	Preguntar al paciente: “¿Se siente a menudo depresivo o triste?”.	<i>Escala de depresión geriátrica</i> . Si la puntuación es mayor de 10, deberá trabajarse la depresión.
Actividades de la vida diaria	Preguntar al paciente: “¿Conoce su dirección?, ¿necesita ayuda para ir al baño?, ¿necesita ayuda para vestirse?, ¿necesita ayuda para comer?, ¿puede realizar desplazamientos a otros lugares sin ayuda?, ¿necesita ayuda para tomar una ducha o un baño?”.	<i>Escala de Katz</i> para las actividades de la vida diaria.
Actividades instrumentales de la vida diaria	Preguntar al paciente: ¿Conduce?, ¿es capaz de usar el transporte público?, ¿prepara la comida?, ¿hace la compra?, ¿maneja sus asuntos económicos?, ¿es capaz de usar el teléfono?, ¿controla sus medicamentos?	<i>Índice de Lawton</i> para las actividades instrumentales de la vida diaria.
Entorno domiciliario	Preguntar al paciente: ¿Tiene algún problema con las escaleras de dentro y fuera de la casa?, ¿camina sobre alfombras en casa?	
Apoyo social	Preguntar al paciente: ¿Quién estaría dispuesto a ayudarlo en un caso de emergencia?	Si no tiene un cuidador, que intente escoger un cuidador; si el cuidador es un cónyuge, hermano o amigo de la misma edad, valorar la independencia del cuidador.

Continuación Tabla 1.

Comorbilidad	Evaluar la presencia de las siguientes condiciones por aparatos: insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria cardiaca, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad pulmonar crónica (obstructiva o restrictiva), enfermedad cerebro vascular, neuropatía periférica, insuficiencia renal crónica, hipertensión, diabetes, enfermedades vasculares del colágeno, artritis incapacitante.	Confirmar la presencia de las mismas y el grado de severidad.
Nutrición	Peso, altura, indagar sobre la pérdida de peso.	<i>Evaluación Mini-Nutricional</i>
Polimedicación	Revisar el número y tipos de medicamentos.	Si son más de tres medicamentos, revisar las duplicaciones, interacciones y cumplimiento.

A diferencia de lo que ocurre en el paciente anciano debido a que la edad es el factor principal que determina la esperanza de vida de un individuo, en los pacientes más jóvenes saludables, el riesgo competitivo de muerte no oncológico es por lo general relativamente insignificante en comparación con el riesgo de fallecimiento como consecuencia del cáncer. Las comorbilidades y los cambios fisiológicos en los órganos asociados al envejecimiento pueden limitar la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento oncológico. La selección del régimen de tratamiento y la dosificación más adecuada depende de múltiples factores, como la histología, genética, tratamientos previos, edad, medicación concomitante, farmacogenómica, comorbilidades, toxicidad previa o función renal y hepática del paciente. Por lo tanto, hay una necesidad de identificar a las personas aparentemente frágiles ya que tienden a experimentar efectos secundarios indebidos y requieren un plan de tratamiento modificado. La valoración geriátrica integral (VGI) proporciona

una mejor información sobre estos problemas de nutrición, cognición, afrontamiento de las tareas diarias, otros problemas de salud y calidad de vida.

2.1.2.2.1 Valoración geriátrica integral.

La atención de la salud de un anciano se extiende más allá del tratamiento médico tradicional de la enfermedad y requiere la evaluación de múltiples aspectos (físico, cognitivo, afectivo, social, financiero, ambiental y espiritual). La VGI se define como un proceso de diagnóstico y tratamiento multidisciplinario que identifica limitaciones médicas, psicosociales y funcionales de una persona mayor frágil con el fin de desarrollar un plan coordinado para maximizar la salud en el envejecimiento^{30,31}.

El objetivo principal de la VGI es proporcionar una evaluación integral de la salud para orientar las intervenciones geriátricas específicas y la selección adecuada del tratamiento oncológico. Los beneficios en los pacientes de edad avanzada con cáncer son: la detección de problemas y riesgos para que las intervenciones selectivas puedan aplicarse; la predicción de resultados adversos (por ejemplo, toxicidad, dolor, deterioro funcional o cognitivo, complicaciones postoperatorias); la estimación de la supervivencia; y una mejor estimación de la esperanza de vida³²⁻³⁵.

Las guías de consenso tanto de la NCCN como de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica recomiendan el uso rutinario de una evaluación geriátrica para el paciente de edad avanzada con cáncer^{36,37}. Los dominios típicos de una VGI incluyen evaluaciones del estado funcional, comorbilidades, función cognitiva, aspectos psicológicos, apoyo social, estado nutricional y revisión de la medicación.

- **Estado funcional.** La evaluación de la reserva funcional es esencial para la estimación de los riesgos de toxicidad previstos del tratamiento oncológico en pacientes mayores. La reserva funcional es multidimensional, depende del grado de

vulnerabilidad en los órganos principales, la cognición, la inmunidad, el estado psicológico y nutricional y la relación con la capacidad de mantener las actividades de la vida diaria.

El método más común para medir la reserva fisiológica en pacientes con cáncer es el estado de rendimiento clínico estimado o “performance status”³⁸. Hay dos escalas ampliamente utilizadas: el estado de Karnofsky Performance (KPS) (Tabla 2) y el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tabla 3). Tanto el ECOG como el KPS son útiles para evaluar la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia, la cirugía y para evaluar el pronóstico a corto plazo. Sin importar la edad, los pacientes con PS pobres (por ejemplo, ECOG > 2, KPS <60) por lo general van a tolerar mal tanto la quimioterapia como la cirugía y tienen una corta mediana de supervivencia global.

Una comprensión más completa del estado funcional de un paciente de edad avanzada puede ser obtenida por el uso de las escalas de Actividades de la Vida Diaria (AVD) y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD)³⁹⁻⁴⁰. Las AVD se refieren a las habilidades que son necesarias para la vida básica, e incluyen la alimentación, el aseo, la transferencia e ir al baño. Las AIVD se refieren a las habilidades necesarias para una vida independiente en la comunidad, incluyendo las compras, la gestión de las finanzas, servicio de limpieza, preparación de las comidas y la capacidad de tomar medicamentos.

Tabla 2. Estado de Karnofsky Performance

Categoría generales	Grado	Descripción
Capaz de realizar actividades normales, no requiere cuidados especiales.	100	Actividad normal. Sin evidencia de enfermedad.
	90	Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad
	80	Actividad normal. Algunos signos y síntomas de enfermedad.
Incapaz de trabajar, puede vivir en casa y autocuidarse con ayuda variable.	70	Cuida de sí mismo pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal.
	60	Necesita ayuda ocasional de otros pero es capaz de cuidar de sí mismo de la mayor parte de sus necesidades.
	50	Requiere ayuda considerable de otro y cuidados especiales frecuentes.
Incapaz de autocuidarse. Requiere cuidados especiales, susceptible de hospitalización. Probable avance rápido de la enfermedad.	40	Incapacitado. Requiere cuidados especiales.
	30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización aunque no hay indicios de muerte inminente.
	20	Gravemente enfermo. Necesita asistencia activa de soporte.
	10	Moribundo.
	0	Fallecido.

Tabla 3. Eastern Cooperative Oncology Group.

Grado	Equivalencia I.K.	Descripción
0	IK 100-90%	Paciente totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	IK 80-70%	Paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	IK 60-50%	Paciente incapaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	IK 40-30%	Paciente encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo, vestirse.
4	IK 20-10%	Paciente encamado el 100% del día y que necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo, la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	IK 0%	Paciente fallecido.

I.K.: Índice de Karnofsky.

- **Comorbilidad.** Son aquellos trastornos que acompañan a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas. Conforme un individuo envejece, el número de condiciones médicas comórbidas aumentan⁴¹. El impacto de estas comorbilidades sobre la esperanza de vida y la tolerancia del tratamiento debe ser considerado en la estimación de los riesgos y beneficios del tratamiento⁴².
- **Función cognitiva.** En la población geriátrica en general, la presencia de una demencia influye en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer⁴³. Además, está demostrado que los pacientes con demencia tiene menos probabilidades de tener un diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer y de recibir cirugía o quimioterapia. Desde un punto de vista práctico, una evaluación del estado cognitivo es importante antes de comenzar el tratamiento con el fin de asegurarse de que el paciente lo cumplimenta, y con el fin de entender y recordar cuándo se debe buscar atención médica si se presentan efectos secundarios.
- **Estado nutricional.** En la población anciana, hay varios estudios que demuestran el impacto adverso de la pérdida de peso⁴⁴. Dentro de los métodos de evaluación del estado nutricional no existe un “gold estándar” en este sentido, siendo los más utilizadas la evaluación global objetiva (mediante la aplicación de indicadores clínicos, antropométricos, dietéticos o socioeconómicos) y la valoración global subjetiva (mediante parámetros clínicos obtenidos de cambios en el peso corporal, ingesta alimentaria, síntomas gastrointestinales o capacidad funcional). Entre los pacientes con cáncer, el efecto nocivo de la pérdida de peso en la supervivencia se demostró en un estudio de 3.047 pacientes incluidos en 12 protocolos de quimioterapia. En este análisis, la pérdida de peso fue un factor pronóstico independiente en la supervivencia global y se asoció con un estado funcional inferior⁴⁵.
- **Estado psicológico y apoyo social.** Aunque la incidencia y la gravedad de los trastornos psicológicos son inferiores a los observados en los pacientes más jóvenes, aproximadamente un tercio de los pacientes de edad avanzada con cáncer experimentan trastornos psicológicos, siendo la depresión el más frecuente. La

prevalencia de depresión clínicamente significativa se estima de un 3 al 25 % en la población de edad avanzada con cáncer y las consecuencias de la depresión en este grupo incluyen un mayor riesgo de deterioro funcional posterior y una mayor utilización de los recursos sanitarios⁴⁶.

- **Polimedicación.** Los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento pueden tener un impacto relevante en la farmacocinética y farmacodinámica de la medicación farmacológica⁴⁷. Esta combinación de cambios relacionados con la edad en la fisiología y la polifarmacia se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos por medicamentos en el paciente de edad avanzada. Por lo tanto, es necesaria una revisión periódica de la lista de medicamentos para eliminar los medicamentos innecesarios y para evaluar las posibles interacciones farmacológicas.

La importancia de la VGI para la predicción de los resultados de la cirugía ha sido ampliamente descrita en la literatura (Tabla 4). El deterioro preoperatorio, el estado cognitivo, un bajo nivel de albúmina, los antecedentes de caídas previas, un bajo nivel de hematocrito, cualquier dependencia funcional o una alta carga de comorbilidades están estrechamente relacionados con una mayor mortalidad en los primeros 6 meses después del alta en pacientes sometidos a una cirugía oncológica abdominal. Así, en la evaluación preoperatoria de los pacientes con cáncer la dependencia funcional, la fatiga y un bajo “performance status” se asociaron con un aumento del 50% del riesgo de complicaciones postoperatorias.

Tabla 4. Valoración Geriátrica como predictor de los resultados quirúrgicos.

Autor	Edad (años)	Pacientes (n)	Tipo de cirugía	Predictor	Resultados
Robison et al. ⁴⁸	68-80	110	Cirugía programada que requiere estancia en UCI	Deterioro cognitivo, albúmina baja, anemia, dependencia funcional, aumento de las comorbilidades	Mortalidad a los 6 meses y reingresos
Robison et al. ⁴⁹	67-79	186	Cirugía programada que requiere estancia en UCI	Deterioro cognitivo	Aumento de las complicaciones postoperatorias, aumento de la estancia hospitalaria y mortalidad a largo plazo
PACE ⁵⁰	≥70	460	Cirugía oncológica de tumores sólidos	Discapacidad, fatiga y alteraciones del “performance status”	Complicaciones postoperatorias
Dale et al. ⁵¹	≥80	76	Duodenopan-createctomías en tumores pancreáticos	Valoración geriátrica	Complicaciones mayores, estancia hospitalaria prolongada y estancia en UCI
Large et al. ⁵²	≥65	49	Cistectomía radical en el cáncer vesical	Deterioro cognitivo y edad avanzada	Delirium

Continuación Tabla 4.

Fukuse et al. ⁵³	60-84	120	Cirugía torácica por múltiples causas	Dependencia funcional y deterioro cognitivo	Complicaciones postoperatorias
Makary et al. ⁵⁴	65-94	594	Múltiples cirugías	Fragilidad	Complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria, necesidad de atención especializada
Kim et al. ⁵⁵	≥65	141	Múltiples cirugías	Dependencia funcional, desnutrición y deterioro acumulado en la valoración geriátrica	Muerte intrahospitalaria, reingreso, complicaciones postoperatorias y estancia prolongada
Revening et al. ⁵⁶	19-86	189	Procedimientos quirúrgicos oncológicos, urológicos y generales	Fragilidad intermedia o fragilidad según el "Hopkins Frailty Score"	Complicaciones postoperatorias en los 30 primeros días
Huisman et al. ⁵⁷	>70	180	Cirugía electiva para tumores sólidos	"Time Up & Go Test"	Complicaciones postoperatorias en los 30 primeros días

La VGI ha demostrado predecir los riesgos relacionados con las complicaciones del tratamiento (por ejemplo, toxicidad de la quimioterapia o riesgo quirúrgico), pero su capacidad de predicción para la toxicidad a nivel individual sigue siendo moderada. Los cirujanos estamos poco familiarizados con el manejo de esta VGI. En este sentido, el desarrollo de una herramienta de evaluación que reconozca las debilidades fisiológicas de la población geriátrica y que nos permita predecir los resultados de la cirugía sería altamente necesario.

2.1.2.3 Cirugía oncológica en el anciano.

La decisión de operar o no a un anciano puede ser muy difícil, y la edad cronológica por sí misma no es una contraindicación absoluta. Actualmente, la experiencia en cirugía oncológica geriátrica ha aumentado de forma exponencial debido a una mejor preparación preoperatoria de los enfermos, a los avances en la anestesia y reanimación, al perfeccionamiento y especialización de los profesionales que tratan a este grupo de pacientes, a los nuevos quimioterápicos y a la mayor experiencia en las diversas opciones y técnicas quirúrgicas.

A principios del siglo XX, los cirujanos fueron conscientes de este crecimiento de la población y de cómo conforme pasaban las décadas aumentaba la esperanza de vida. Por aquel entonces, ellos, al igual que nosotros en la actualidad, se preguntaban sobre la factibilidad de realizar un procedimiento quirúrgico con seguridad en esta subpoblación. Los primeros trabajos publicados al respecto fueron de Bailey⁵⁸, Morton⁵⁹ y Brooks⁶⁰. En estos trabajos se analizaron los resultados de los diferentes procedimientos quirúrgicos oncológicos y no oncológicos en distintas especialidades (oftalmología, urología, neurocirugía, aparato digestivo, otorrinolaringología...). En la serie de Brooks los resultados oncológicos obtenidos fueron notablemente buenos, a excepción de los cánceres gastrointestinales. Quince de las 33 cirugías abdominales se llevaron a cabo por un cáncer gastrointestinal y 6 de estos pacientes fallecieron en el hospital y de los dados de alta todos murieron al año, excepto dos. Respecto a la definición de anciano, en estos primeros trabajos, Bayley y Morton consideraron ancianos a aquellos pacientes con más de 60 años,

incluyendo 51 y 29 pacientes mayores de 70 años, respectivamente. Por otro lado en el trabajo de Brooks los 287 pacientes tenían más de 70 años. En 1954 se publicó el primer trabajo específico de cirugía abdominal y vejez⁶¹. Una revisión de 106 pacientes seleccionados con más de 70 años que fueron sometidos a cirugía abdominal (vía biliar, estómago, colon y recto). Dentro de todos los pacientes, fueron operados por patología tumoral 2 de los 25 pacientes del grupo de cirugía biliar, 16 de los 32 pacientes del grupo de cirugía de estómago y 47 de los 49 pacientes del grupo cirugía colorrectal. Dentro de las complicaciones postoperatorias, las infecciones respiratorias y abdominales fueron las más frecuentes. En la serie global, de los 15 pacientes fallecidos (1 biliar, 2 gástricos y 12 colorrectales) todos fueron intervenidos por una patología oncológica. Concluyeron que la edad no era una contraindicación para la cirugía, y que el sexo, anestesia, hipertensión o problemas cardíacos no eran factores de mortalidad importantes, siendo la forma de presentación de la enfermedad, la técnica quirúrgica y la obesidad los principales factores asociados con la mortalidad.

En la actualidad, sesenta años después de este trabajo, en la mayoría de las series publicadas, como revisaremos a continuación, la edad no fue una contraindicación absoluta en aquellos pacientes ancianos que fueron sometidos con intención curativa a procedimientos tales como esófagotomías, gastrectomías, duodenopancreatectomías, resecciones hepáticas mayores o colectomías, siempre que se realicen de forma electiva.

La situación cambia radicalmente cuando el paciente requiere una cirugía oncológica de urgencia, donde existe un incremento muy marcado de la morbimortalidad, comunicándose tasas de complicaciones de 2-3 veces más altas en personas de más de 70 años frente a las observadas en los más jóvenes. Sin duda, la cirugía de urgencia deteriora la limitada reserva funcional de muchos ancianos. A este incremento de los riesgos quirúrgicos contribuye también el retraso diagnóstico por el hecho de que el anciano suele tener un alto umbral de tolerancia al dolor. Este aumento significativo de la mortalidad en cirugía de urgencia constituye, a la vez, un fuerte argumento a favor del diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer en las

personas de edad avanzada, sobre todo, los de mayor prevalencia como es el caso del cáncer colorrectal, la principal causa de cirugía oncológica de urgencia⁶²⁻⁶⁴.

En ancianos, no se recomienda limitar la intención curativa del procedimiento quirúrgico y la cirugía debe ser “tan oncológica”, como en pacientes jóvenes. Generalmente, a los pacientes ancianos se les ofrece, en menor proporción un “tratamiento óptimo” potencialmente curativo por diversos motivos: por su fragilidad mental y física, por presentar comorbilidades y/o por su deterioro orgánico propio de la edad. Por tanto, la toma de decisiones en un paciente anciano con cáncer deberá ser individualizada, teniendo en cuenta este balance riesgo/beneficio dependiendo la efectividad de la cirugía en estos pacientes ancianos principalmente de la seguridad con que se realice^{65,66}.

El pronóstico de gran parte de los tumores cambia con la edad. Los ancianos pueden desarrollar tumores con distinta agresividad y, por tanto, el “huésped anciano” puede modular de forma diferente el crecimiento de dicho tumor. El principal reto en el tratamiento médico-quirúrgico del cáncer en ancianos radica, fundamentalmente, en tratar la enfermedad con intención curativa sin poner en riesgo la vida del paciente, permitiéndoles volver a su vida cotidiana y mejorar su expectativa de vida o al menos, no disminuirla con el procedimiento quirúrgico.

Es obligado, por tanto, estar preparados para actuar ante la enfermedad en este grupo de población, mediante el conocimiento de las patologías que puede presentar el anciano, valorando todos los riesgos quirúrgicos, y tratando las complicaciones que estos enfermos van a presentar en el postoperatorio, a fin de preservar su salud y reintegrarlos con una calidad de vida suficientemente aceptable. En estos pacientes desde el punto de vista del cirujano tiene una gran importancia todo lo referente al acto quirúrgico, pasando por una indicación quirúrgica correcta, una técnica quirúrgica precisa, un tratamiento preoperatorio adecuado y un control postoperatorio que atienda a las necesidades que requiera el paciente.

2.1.2.4 Tratamiento quirúrgico en el anciano de los cánceres abdominales más comunes.

2.1.2.4.1 Cáncer de esófago.

El cáncer de esófago es una de las causas principales de muerte por cáncer en todo el mundo⁶⁷. La incidencia de tumores malignos de esófago es cada vez mayor, representando el 7% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. Tradicionalmente se ha considerado una enfermedad de la población de más edad, con un pico de incidencia entre la sexta y séptima décadas de vida. En el momento del diagnóstico, el 30% de pacientes con cáncer de esófago tiene 75 o más años de edad.

La esofagectomía sigue siendo el tratamiento de elección para tumores resecables sin metástasis asociando una tasa de mortalidad hospitalaria alrededor de 5.3% y con un elevado riesgo complicaciones postoperatorias. A pesar de que los recientes avances en el manejo preoperatorio y postoperatorio de los pacientes de edad avanzada sometidos a procedimientos quirúrgicos han mejorado los resultados, no existe un consenso sobre la idoneidad de estos pacientes para someterse a una resección de esófago. La controversia en torno a la capacidad de enfrentarse a una esofagectomía depende principalmente de si la edad por sí sola es un factor de riesgo independiente para las complicaciones y la muerte, y de si hay un claro beneficio en la supervivencia de la esofagectomía.

Dentro del manejo de esta patología otras de las principales preguntas que ha quedado sin una respuesta clara en la literatura es la de la elección entre la cirugía curativa y el tratamiento con quimiorradioterapia. No existen ensayos prospectivos a gran escala o estudios clínicos al respecto, y tan sólo unos pocos estudios han comparado cirugía versus tratamiento no quirúrgico en el cáncer de esófago en los pacientes de edad avanzada.

Entre los estudios (Tabla 5) que han comparado los resultados del manejo quirúrgico en los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes después de una resección esofágica, algunos autores han concluido un resultado favorable en los pacientes ≥ 70 años y han encontrado resultados comparables, en cuanto a complicaciones postoperatorias y supervivencia con los pacientes más jóvenes. Un trabajo de la Universidad de Lovaina (Bélgica)⁶⁸ comunicó una mortalidad postoperatoria del 7,4% en un total de 108 pacientes con edades mayores de 75 años mientras que el Queen Mary Hospital (Universidad de Hong Kong) presentó una mortalidad postoperatoria del 7,2% en 167 pacientes con 70 años o más⁶⁹. Sin embargo, otros trabajos han descrito mayores tasas de morbilidad y mortalidad tras la cirugía en el grupo de edad avanzada en comparación con sus contrapartes más jóvenes, describiéndose tasas de mortalidad a los 30 días entre un 0,7-14% en los pacientes < 70 años y 6-18% en los pacientes ancianos.

Respecto a la morbilidad postoperatoria Tapias et al⁷⁰, observó un aumento significativo de las complicaciones postoperatorias en pacientes > 80 años en un 62,5% en comparación con el 47,6% en los pacientes 70-79 años y el 37,2% en los pacientes < 70 años. Por otro lado el grupo alemán demostró que no hay una tasa significativamente mayor de complicaciones quirúrgicas entre los muy ancianos. A pesar de este resultado, la letalidad de complicaciones quirúrgicas después de la esofagectomía está fuertemente relacionada con la edad. Los pacientes de edad muy avanzada que sufrieron una fuga anastomótica tenían ocho veces mayor probabilidad de muerte que aquellos pacientes más jóvenes que presentaban fuga anastomótica. Así el riesgo de muerte postoperatoria después de complicaciones quirúrgicas es significativamente mayor en la población geriátrica que entre los más jóvenes siendo las complicaciones médicas responsables de la mayor parte de las muertes postoperatorias después de la esofagectomía en los muy ancianos.

Recientemente ha sido publicada una revisión⁷¹ que compara los resultados a corto y largo plazo en los pacientes ancianos con los más jóvenes sometidos a una esofagectomía para malignidad. La edad mínima umbral utilizada para definir la cohorte de ancianos fue de 70 años. Los pacientes de edad avanzada recibieron menos terapia neoadyuvante (14,6% vs 29,47%). La esofagectomía en pacientes de

edad avanzada se asoció con mayor mortalidad hospitalaria (7,83% vs 4,21%) así como con una mayor morbilidad pulmonar (21,77% vs 19,49%) y cardiaca (18,7% vs 13,17%). En el análisis del subconjunto de estudios que utilizaron un umbral de edad de 80 años mostró una asociación más significativa entre la mortalidad hospitalaria y la edad avanzada. En cambio no hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria o incidencia de fuga anastomótica. En el grupo de ancianos se comunicó una menor supervivencia global (21,23% vs 29,01%) y un menor intervalo libre de enfermedad a los 5 años (34,4% vs 41,8%). Con estos datos concluyeron que los pacientes ancianos tenían mayor riesgo de complicaciones pulmonares y cardíacas, mayor mortalidad perioperatoria y una menor supervivencia global a los 5 años en comparación con los pacientes más jóvenes.

Los estudios futuros deben examinar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago el impacto de las técnicas mínimamente invasivas y la tecnología robótica en la recuperación de la esofagectomía en este complejo cohorte de pacientes, ya que estos tipos de abordaje podrían conducir a una reducción de la morbilidad y mortalidad quirúrgicas^{72,73}.

En conclusión, parece que la esofagectomía se puede realizar en los pacientes de edad avanzada con una morbilidad y mortalidad aceptable. Aunque la edad avanzada se asocia con una peor evolución postoperatoria no debe ser el factor decisivo en la indicación quirúrgica, siendo recomendable la cuidadosa selección de los pacientes.

Tabla 5. Características respecto a la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Pacientes	Rango de edad	Edad media	Morbilidad (%)	e.s.	Mortalidad (%)	e.s.
Karl et al. ⁷⁵	1995	18	≥70	73.5±0.7	57.1	N	0	N
Thomas et al. ⁷⁶	1996	56	> 70	73.5±3.5	50	N	10.7	N
Jougon et al. ⁷⁷	1997	89	> 70	75±2.33	24.7	N	7.8	N
Poon et al. ⁶⁹	1998	167	> 70	74.8±4.7	-	N	7.2	S
Alexiou et al. ⁷⁸	1998	36	> 80	81.5±1.7	31.6	N	5.6	N
		150	(70-79)	73.6±2.6	34		6.7	
Ellis et al. ⁷⁹	1998	147	≥70	74±2.83	37.6 (21.6*)	N	5.3	N
Johanson and Walther ⁸⁰	2000	50	> 70	75 (70-83)	43.7	N	0	N
Kinugasa et al. ⁸¹	2001	55	> 70	-	-	N	10.9	N
Fang et al. ⁸²	2001	79	> 70	-	41.8	N	7.6	N
Sabel et al. ⁸³	2002	24	> 70	77 (70-95)	-	N	4	N
Rahamin et al. ⁸⁴	2003	199	> 70	75 (71-78)	44	S	12.1	S
Di Martino et al. ⁸⁵	2005	51	> 70	75 (70-84)	48.4	N	12.1	S
Moskovitz et al. ⁸⁶	2006	31	> 80	-	16.1*	N	19.4	S
Ruol et al. ⁸⁷	2007	159	> 70	73.1 (71.6-76.6)	49.1	N	1.9	N
Finlayson et al. ⁸⁸	2007	15.145	>70-79	-	-	-	13.4	-
		3.150	≥80				19.9	
Takeo et al. ⁸⁹	2008	62	>70-79	-	35.4	-	4.9	-
		8	≥80		37.5		12.5	

Continuación Tabla 5.

Morita et al. ⁹⁰	2008	16 158	> 80 (70-79)	-	25 42	S	6 6.3	S
Internullo et al. ⁶⁸	2008	108	> 75	79.5 (76—89)	51.9	-	7.4	-
Alibakhsi et al. ⁹¹	2009	165	> 70	74	23.6	N	3	N
Zehetner et al. ⁹²	2010	47	> 80	82 (81-86)	53 (26*)	N	9	N
Pultrum et al. ⁹³	2010	64	> 70	74.5	69	N	11	N
Liu et al. ⁹⁴	2010	29	> 70	75.2±3.6	51.7	S	10.3	N
Elsayed et al. ⁹⁵	2010	108	> 70	74 (71-76)	57.4	N	12	S
Cijs et al. ⁹⁶	2010	250	> 70	74 (70-86)	55.6	N	11	S
Mirza et al. ⁹⁷	2013	46	> 70	73.1 (70-82)	52	N	11	N
Tapias et al. ⁷⁰	2013	124 16	> 80 (70-79)	73.8±2.9 82.2±1.6	62.5* 47.6*	S	12.5 5.6	S
Schweigert et al. ⁹⁸	2013	45	> 75	78(75-90)	66	N	24	S
Puntambekar et al. ⁷²	2013	68 (L)	> 70	75.7 (70-91)	55.8 (30.8*)	-	4.4	-
Miyata et al. ⁹⁹	2015	117/73/23	≥70-75 ≥75-80 ≥85	-	49.6 53.4 47.8	N	0.9 6.8 0	N
Scarpa et al. ¹⁰⁰	2015	39	> 70	75 (71-81)	46	N	2.6	N
Abbott et al. ⁷³	2015	57 (Ro)	> 70	75.3	35	N	1.5	N
Li et al. ⁷⁴	2015	318 (A) 89 (L)	> 70	73 (70-85) 73 (70—83)	43 36	-	5 3.4	-

*Complicaciones mayores; L: laparoscopia; A: abierto Ro: robot; e.s.: diferencia estadísticamente significativa entre jóvenes y mayores; S: si; N: no.

2.1.2.4.2 Cáncer gástrico.

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo representando unas 700.000 muertes al año. Al igual que ocurre con el cáncer de esófago, se considera una enfermedad de los ancianos, con su pico de incidencia en la séptima década de vida cuyo aumento se debe a la mejora en las condiciones de vida y envejecimiento de la población. La sintomatología en pacientes de edad avanzada atípica enmascarada por las enfermedades concurrentes¹⁰¹.

Muchos oncólogos son reacios a que sus pacientes ancianos sean sometidos a la modalidades de tratamiento estandarizado, ya que presentan un riesgo considerablemente mayor de complicaciones de la cirugía, quimioterapia o radioterapia. Además, existe una limitación en los datos publicados sobre el tratamiento del cáncer gástrico en este grupo de edad específico, debido a la estricta selección y su escasa representación en los ensayos clínicos (Tabla 6).

La resección quirúrgica acompañada de la disección óptima de un mínimo de 14-25 ganglios linfáticos es la única modalidad de tratamiento que es potencialmente curativa. La estrategia terapéutica estándar, está establecida en las diferentes guías de tratamiento, sin embargo, la indicación quirúrgica en estos pacientes dependerá de múltiples factores como las características clínico-patológicas del cáncer gástrico, el estado médico y nutricional preoperatorio y el resultado a corto y largo plazo del tratamiento.

Históricamente, los primeros estudios describieron unas tasas de resección curativas extremadamente bajas. En los datos del registro de Winslet¹⁰², menos del 20% de los pacientes mayores de 80 años recibieron un tratamiento quirúrgico óptimo. Fue a partir de la endoscopia junto con la mejoras en el manejo quirúrgico y anestésico cuando se produjo un aumento gradual de las tasas de resección curativa en los ancianos.

Kitamura et al.¹⁰³, describieron tasas de resección similares en los tres grupos de edad estudiados: >80 años, 60-79 años y 40-59 años (88% vs 94% vs 98%, respectivamente). Por otro, en el trabajo de Hanazaki et al.¹⁰⁴, la tasa de resección curativa era estadísticamente menor entre octogenarios que en pacientes menores de 60 años de edad (52% vs 75%, respectivamente). Entre los diferentes grupos europeos, las tasas de resección fueron del 56,6% al 93%.

Kubota et al.¹⁰⁵ observaron una mayor, pero no estadísticamente significativa tasa de complicaciones en pacientes octogenarios con una resección curativa y un tasa de mortalidad postoperatoria similar a la de pacientes de 40 a 79 años. Kunisaki et al.¹⁰⁶ describieron una mayor incidencia de morbilidad postoperatoria en las personas mayores entre todas las resecciones curativas y paliativas y Katai et al.¹⁰⁷ objetivaron tasas similares de muerte durante la operación en los octogenarios y menores de 80 años de edad en pacientes sin comorbilidades, aunque la mortalidad global en el grupo de mayor edad fue ligeramente superior (2,7% vs 1%, respectivamente).

El estudio del grupo italiano¹⁰⁸, informó una tasa del 29% de morbilidad postoperatoria después de la resección en pacientes mayores de 75 años siendo similar a la observada en los pacientes más jóvenes, con una tasa de mortalidad postoperatoria del 3% en ambos grupos de edad. Coniglio et al.¹⁰⁹, comunicaron tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias similares tras la resección curativa gástrica en octogenarios y menores de 80 años. Por otro lado, Saidi et al.¹¹ demostraron idénticas tasa de morbilidad postoperatoria (33%) después de la resección curativa en pacientes con cáncer de más de 70 años así como en los pacientes menores de 70 años con una tasa de mortalidad postoperatoria ligeramente mayor en los ancianos (8% vs 4%), respectivamente, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Eguchi et al.¹¹⁰, informaron de que en pacientes de edad avanzada los peores resultados de supervivencia estaban relacionados con otras causas de mortalidad, sin hallar diferencias significativas en la mortalidad y morbilidad en ambos grupos

relacionadas al procedimiento. Respecto a la Linfadenectomía extendida, Kubota et al.¹⁰⁵ demostraron que la linfadenectomía estándar D2 se puede emplear de forma segura con un mejor control loco-regional de la enfermedad sin afectar negativamente a la morbilidad y la mortalidad postoperatoria.

En la resección paliativa, no hay diferencias en la supervivencia entre los grupos de edad de 65-74 y >74 mientras que la tasa de supervivencia a los 5 años respecto a la resección curativa en pacientes octogenarios varía entre un 44%¹⁰⁷ y 65%¹⁰⁴.

Desde la introducción de la gastrectomía laparoscópica (ver tabla 6) se ha convertido en uno de los abordajes quirúrgicos óptimos para el tratamiento del cáncer gástrico. Los ensayos clínicos en pacientes más jóvenes indicaron que se asociaba con una morbilidad postoperatoria similar en comparación con la cirugía abierta. Todos los trabajos publicados sobre cirugía mínimamente invasiva en ancianos informaron de un menor número de complicaciones postoperatorias en comparación con la cirugía abierta. Además en todos ellos se asoció una disminución de la morbilidad postoperatoria relacionado a complicaciones respiratorias probablemente asociado a una menor pérdida de sangre intraoperatoria, menor necesidad de analgesia, deambulación más temprana y menor estancia hospitalaria, todos los cuales son cruciales para una mejor recuperación en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto la cirugía laparoscópica es una opción igual de segura que la cirugía abierta y para algunos grupos se considera como el tratamiento de elección en pacientes mayores con cáncer gástrico avanzado.

En resumen, la mayoría de los estudios parecen estar de acuerdo que tras considerar las comorbilidades, los pacientes de edad avanzada con cáncer gástrico son candidatos a la resección quirúrgica ya que la edad por sí sola no es un criterio suficiente para desestimar un tratamiento curativo o paliativo.

Tabla 6. Características respecto a la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Pacientes	Rango de edad	Edad media	Morbilidad (%)	e.s.	Mortalidad (%)	e.s.
Starvthorlm et al. ¹¹¹	1987	32	>70	73 (70-84)	22*	N	6.3	N
Benchimol et al. ¹¹²	1989	133	≥75	-	30.2	N	12.8	N
Habu et al. ¹¹³	1989	131	>70	-	29.5	N	4.3	N
Bandoh et al. ¹¹⁴	1991	76	≥70	74.2±3.8 (70-85)	31.7	N	3.3	N
Takeda et al. ¹¹⁵	1992	309/40	70-79/≥80	-	12/25	S	-	-
Maehara et al. ¹¹⁶	1995	42 50 78 97 77	>70	72.8±2.7 74.3±3.7 75±3.9 74±13.7 7.6±3.9	19 18 16.7 9.3 10.4	-	5 6 4 1 0	-
Uccheddu et al. ¹¹⁷	1995	50	≥75	-	17.9	-	10.2	-
Bittner et al. ¹¹⁸	1996	163	>70	75.5 ± 5	33.7	S	4.3	S
Tsujitani et al. ¹¹⁹	1996	341/43	70-79/≥80	-	22/26	N/S	5.3/5	N/N
Kitamura et al. ¹⁰⁴	1996	380	>70	-	-	-	4	S
Ishigami et al. ¹²⁰	1997	90	>70	-	47	S	7	S
Jentschura et al. ¹²¹	1997	251/125/65	70-75/75-80/80	72,6 ± 1,39/ 77,14 ± 1,29/ 82,98 ± 2,7	74,5/73.3/ 67.7	N	-	N
Schwarz et al. ¹²²	1997	50	>70	75 (71-92)	47.1	-	7.1	-
Hanazaki et al. ¹⁰³	1998	50	≥80	81.8 (80-95)	10	N	2	N
Katai et al. ¹⁰⁷	1998	112	≥80	82.7	32.1	S	2.7	N
Oliveira et al. ¹²³	1999	25	>70	74.8±3.9	56	S	16	S
Kubota et al. ¹⁰⁵	2000	33	≥80	-	39.4	N	3.5	N
Otani et al. ¹²⁴	2000	18	≥85	87.3 (85-91)	61.1	-	11.1	-
Ruiz et al. ¹²⁵	2002	78	≥70	-	29.9	N	4.6	N
Eguchi et al. ¹¹⁰	2003	80	≥80	-	18.8	N	3.8	N
Katai et al. ¹²⁶	2004	141	≥80	83 (80-94)	27	-	0	-
Coniglio et al. ¹⁰⁹	2004	53	≥80	83.1± 2.7	16	N	8	N
Saidi et al. ¹¹	2004	24	≥70	76.3 (70-93)	33.3	N	8.3	N

Continuación Tabla 6.

Yasuda et al. ¹²⁷	2004	45(L) 28(A)	≥70	75.5±4.5 77.2±5.8	20 46.4	N	- -	-
Di Martino et al. ¹²⁸	2005	51	≥70	75.4±3.1	48.4	N	12.1	S
Etoh et al. ¹²⁹	2005	44	≥80	82.2	22	-	0	-
Michiki et al. ¹³⁰	2005	30 (L) 16 (A)	≥70	75.2±0.5 74.3±0.7	13.3 25	-	0 0	-
Otsuji et al. ¹³¹	2005	40	≥70	73.1	80	N	2.5	N
Gretschel et al. ¹²	2006	48	>75	-	48	N	8	S
Kunisaki et al. ¹⁰⁶	2006	135	>75	78.7±3.6	25.1	N	2.2	N
Butte et al. ¹³²	2007	81	≥75	-	16	N	3.7	N
Orsenigo et al. ¹⁰⁸	2007	249	≥75	80.6 ± 3.7	29	N	3	N
Pisanu et al. ¹³³	2007	23	≥75	78.8 ± 3.0	30.4	N	17.3	N
Singh et al. ¹³⁴	2008	20 (L)	≥75	80(75-88)	15	-	0	-
Cho et al. ¹³⁵	2009	226	≥70	73.7±3.7	16.8(4*)	N	0.9	N
Hwang et al. ¹³⁶	2009	117(L)	≥70	74.12±3.8	17.9(9.4*)	N	0	N
Kunisaki et al. ¹³⁷	2009	26 (L)	≥75	78.8 ± 2.8	11.5	N	0	N
Yamada et al. ¹³⁸	2010	56/18(L)	70-79/≥80	73.±2/ 82±1.5	17.8*/38.8*	-	0/0	-
Hager et al. ¹³⁹	2011	58	≥75	80.9	27.6 *	N	8.6	N
Dittmar et al. ¹⁴⁰	2012	58	≥75	-	18.9	-	4.5	-
Fujiwara et al. ¹⁴¹	2012	24	≥80	83.2±3	-	-	0	N
Hayashi et al. ¹⁴²	2012	83	≥80	-	18 (8.4)	-	3.6	-
Hsu et al. ¹⁴³	2012	164	≥80	83 (80-93)	18.3	S	3	S
Isobe et al. ¹⁴⁴	2012	161/51	80-84/≥85	81.8±1.4/ 86.5±1.8	31.1/16.1	S	1.9/1.8	N
Lee et al. ¹⁴⁵	2012	95	≥75	77 (76-80)	11.5	N	1	N
Kim et al. ¹⁴⁶	2013	79 (L)	≥70	73.0 (70-91)	17.7 (1.3)	S	0	N
Mita et al. ¹⁴⁷	2013	60	≥80	84.5±3.9	23.3	N	0	N
Oya et al. ¹⁴⁸	2013	24	≥80	83.75 ±3.13	16.8	-	0	-
Park et al. ¹⁴⁹	2013	80 (L)	≥70	-	20	N	1.3	N
Takeshita et al. ¹⁵⁰	2013	104	≥80	-	32.7	N	1.9	N
Yamada et al. ¹⁵¹	2013	152/24	75-84≥85/≥	78±2/86±1	31.5/58.3	-	4.6/8.3	-
Endo et al. ¹⁵²	2014	64	≥85	86 (85-95)	-	-	4.6	-

Continuación Tabla 6.

Fujiwara et al. ¹⁵³	2014	81	≥80	83.5	13.6	N	4.9	S
Kim et al. ¹⁵⁴	2014	98 (L)	≥75	77.6 ± 2.6	18.4 (5.1)	S	0	N
Kumagi et al. ¹⁵⁵	2014	189 (L)	≥70	76 (70–90)	24.9 (10.5)	-	0	-
Li et al. ¹⁵⁶	2014	54(L) 54 (A)	≥70	78.6±6.5 76.5±7.2	14.8 29.6	-	0 1.9	-
Lim et al. ¹⁵⁷	2014	99	≥75	78.2 ± 3.0	12.1	N	2	N
Miyasaka et al. ¹⁵⁸	2014	9 (L)	≥85	86.7±2.3	11	N	0	N
Qiu et al. ¹⁵⁹	2014	30 (L) 34 (L)	≥70	74.4 ± 3.1 75.6 ± 3.0	23 47	-	0 0	-
Jung et al. ¹⁶⁰	2015	71	≥70	73.9±2.8	23.9 (15.5*)	N	2.8	N
Kwon et al. ¹⁶¹	2015	30 (L) 69 (A)	≥80	82.3 ± 2.4 82.8 ± 2.3	30 (13.3) 34.8 (15.9)	-	0 2.9	-
Mikami et al. ¹⁶²	2015	47	≥80	82 (80–89)	36.2	S	0	N
Mohri et al. ¹⁶³	2015	71 (L)	≥70	76.0 (70–88)	18.3 (9.9)	N	0	N
Okumura et al. ¹⁶⁴	2015	49 (Ro) 132 (L)	≥70	74.8±4.8 73.1±3.7	14.3 (6.1) 18.2 (3*)	N	0 0.8	N
Sakurai et al. ¹⁶⁵	2015	95	≥80	82.9±2.3	23.2 (7.4)	N	1.1	N
Shu et al. ¹⁶⁶	2015	163	≥70	75 (70-81)	22.2 (9.2*)	S	3.5	S
Takama et al. ¹⁶⁷	2015	29/161	≥75-84/≥85	-	34.2 (7.4)/ 41.4(10.3)	N	1.9/3.4	N
Takeuchi et al. ¹⁶⁸	2015	186	≥80	83.9±3.1	68.8 (12.4)	S	1.6	N
Yang et al. ¹⁶⁹	2015	53 (L)	≥70	-	30.2	N	1.9	S
Zheng et al. ¹⁷⁰	2015	23(L) 27 (A)	≥70	76.6±4.6 80±5	21.7 (8.7*) 25.9 (11.1*)	-	0 0	-
Zhou et al. ¹⁷¹	2015	39	≥80	82 (80-83)	47.8 (12.7*)	S	2.6	N
Fujisaki et al. ¹⁷²	2016	70 (L)	≥75	80.1±4.1	11.4	N	1.4	N

*Complicaciones mayores; A: abierto; L: laparoscopia; Ro: robot; e.s.: diferencia estadísticamente significativa entre jóvenes y mayores; S: si; N: no

2.1.2.4.3 Cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas es otra enfermedad típica de la vejez, representando los pacientes mayores de 65 años el 60% de todos los casos diagnosticados, con una incidencia anual en octogenarios de alrededor de 100 casos por cada 100.000 habitantes¹⁷³. El envejecimiento de la población explica en gran medida el aumento del número de pacientes tratados por esta enfermedad, como demuestran los trabajos de Sohn et al.¹⁷⁴ en los que se comunica un aumento del 2 al 9% en la proporción de octogenarios intervenidos por neoplasia de páncreas durante las últimas tres décadas.

El dilema sobre si los pacientes ancianos con cáncer de páncreas deben tratarse igual que los más jóvenes cobra un significado especial en este escenario (Tabla 7). A pesar de los nuevos avances en los regímenes quimioterápicos, la resección quirúrgica sigue representando la única posibilidad de cura. Debido a su mal pronóstico y morbimortalidad, la duodenopancreatectomía fue relegada en los ancianos hasta principios de los años 80, aunque con la mejora en la técnica y manejo de las complicaciones postoperatorias, la mortalidad ha disminuido hasta cifras del 5% en los centros de alto volumen. Según Ryall et al¹⁷⁵, por cada año de edad, la posibilidad de la resección quirúrgica disminuye un 9%, independientemente de la comorbilidad, pasando de un 40% en el grupo de 60-70 años a un 32% en el grupo de 70-75 años.

La mayoría de trabajos muestran una mayor mortalidad en los pacientes mayores de 70 años pero sin diferencias significativas, sin embargo, en otros grupos esta diferencia si es significativamente mayor. Un estudio retrospectivo sobre 24.747 pacientes demostró que los mayores de 75 años presentaban una mortalidad entre 2,9 y 6,7 veces mayor en este grupo¹⁷⁶. Lightner et al.¹⁷⁷, Chen et al¹⁷⁸, Riall et al¹⁷⁹ y Finlayson et al⁸⁸ presentaron un mortalidad del 10%, 13%, 11,4% y 15,5%, respectivamente, mientras que otros autores presentan unas mortalidad entre el 0 y el 5%, pero sólo en grupos seleccionados de octogenarios.

La edad se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importantes en la morbilidad de la cirugía pancreática, con una variabilidad de las series entre un 15% y un 69%. Los defensores de la resección quirúrgica en la población de edad avanzada han encontrado tasas de complicaciones en el postoperatorio inmediato similares a las de los pacientes más jóvenes. La mayoría de los estudios informan de mayores tasas de morbilidad en el grupo de edad avanzada en comparación con los jóvenes no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Lee et al.¹⁸⁰ comparó a pacientes por encima y por debajo de los 80 años de edad y no encontró diferencias en la comorbilidad preoperatoria o la morbilidad postoperatoria (49,4 vs. 48,9%); mientras que Ballarin et al.¹⁸¹ concluyeron que la tasa de morbilidad en la vejez estaba probablemente directamente relacionada con las comorbilidades. Como es de esperar, esta mayor tasa de complicaciones está asociada con un aumento de los costos, de tal forma que la resección pancreática en ancianos sugiere un aumento del coste en unos 2,202 \$.

El abordaje mínimamente invasivo en el páncreas sigue siendo uno de los procedimientos abdominales más desafiantes y su aplicación en la población anciana es controvertida. Una revisión reciente de la literatura¹⁸² reflejó una edad media de 59 años entre todas las series (rango: 43-71 años), ejemplo del escaso número de pacientes mayores de 70 años descritos. Un reciente estudio informó de que la pancreaticoduodenectomía asistida por robot puede realizarse con seguridad en pacientes de edad avanzada con una mortalidad y morbilidad comparables a una población más joven¹⁸³.

En conclusión, la resección en el cáncer de páncreas se puede realizar de forma segura con tasas de complicaciones aceptables y con supervivencias que pueden ser comparables a las observadas en los pacientes más jóvenes. El aspecto más importante consiste en una adecuada selección de los pacientes en centros con amplia experiencia en este tipo de cirugías.

Tabla 7. Características respecto a la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Pacientes (n)	Rango de edad	Edad media	Morbilidad (%)	e.s.	Mortalidad (%)	e.s.
Spencer et al. ¹⁸⁴	1990	42	>70	75 (70-85)	21	-	9	-
Karl et al. ¹⁸⁵	1995	14	≥70	73.4±1	22.2	N	0	N
Fong et al. ¹⁸⁶	1995	138	>70	75 (70-87)	45	N	5.8	N
Richter et al. ¹⁸⁷	1996	45	>70	-	39.1	-	4.3	-
Sohn et al. ¹⁷⁴	1998	46	>80	82 (80-90)	57	S	4.3	N
Bottger et al. ¹⁸⁸	1999	57	>70	-	58	S	6.9	N
al-Sharaf et al. ¹⁸⁹	1999	27	>70	72 (70-77)	45	N	7	S
Bathe et al. ¹⁹⁰	2000	16	>75	-	69 (63.1*)	S	25	N
Hodul et al. ¹⁹¹	2001	48	>70	74.7±3.5	40	N	0	N
Chen et al. ¹⁷⁸	2003	82	>70-79	73 (70-79)	56	N	12	N
		16	≥80	81.5(80-89)	51		13	
Lightner et al. ¹⁷⁷	2006	30	≥75	-	70	N	10	S
Brozzetti et al. ¹⁹²	2006	57	≥70	73.9±3.5	43.8	N	10.5	N
Makary et al. ¹⁹³	2006	197	≥80-89	82 (80-90)	52.8	S	4.1	S
		10	≥90	90 (90-103)	50		0	
Scurtu et al. ¹⁹⁴	2006	38	>70-75	-	36.8	N	0	N
		32	≥75	-	50		6.2	
Finlayson et al. ⁸⁸	2007	13.478	>70-79	-	-		9.3	S
		2.915	≥80	-	-		15.5	

Continuación Tabla 7.

Riall et al. ¹⁷⁹	2008	855 214	>70-79 ≥80	- -	- -	- -	7.4 11.4	S
Tani et al. ¹⁹⁵	2009	126 25	>70-79 ≥80	74.1(70-79) 82.3(80-87)	49.2 44	N -	1.6 0	N
Ballarin et al. ¹⁸¹	2009	23	≥75	76.9±2.5	49	N	4.3	N
Hardacre et al. ⁹	2009	32	≥80	82 (80-89)	66	-	0	-
Lee et al. ¹⁸⁰	2010	74	>80	82.6 (81.4-84.4)	47.3 (18.9*)	N	5.4	N
Khan et al. ¹⁹⁶	2010	53	>80	-	51	S	2	N
Buchs et al. ¹⁸³	2010	15 (Ro)	≥70	76.8±4.2	33.3	N	6.7	N
de Franco et al. ¹⁹⁷	2011	41	≥70	75.3±4.1	71 (31*)	N	5	N
Hatzaras et al. ¹⁹⁸	2011	27	>80	83.4 (80-91)	52	N	3.7	N
De la Fuente et al. ¹⁹⁹	2011	593	≥80	82.9±2.6	45.2 (32.2*)	S	6.35	S
Lahat et al. ²⁰⁰	2011	116	≥70	75 (70-87)	41	S	5.4	S
Nanashima et al. ²⁰¹	2012	61 6	>70-79 ≥80	-	70.5 50	N	3.2 0	N
Melis et al. ²⁰²	2012	25	≥80	83.1±2.4	68	S	4	N
Shimura et al. ²⁰³	2012	40	≥75	79.5±2	10	N	-	-
Morales et al. ²⁰⁴	2014	24	>70	75.9 (70-86)	45.8	N	8.3	N
Turrini et al. ²⁰⁵	2013	288 64	>70-79 ≥80	74 (70-79) 83(80-87)	63 56	N	2.8 4.7	N

Continuación Tabla 7.

Belyaev et al. ²⁰⁶	2013	76	≥80	82.3 (80-92)	72.4 (21*)	S	11.8	S
Oguro et al. ²⁰⁷	2013	22	≥80	81.5 (80-90)	27.3*	S	4.5	N
Suzuki et al. ²⁰⁸	2013	37	≥75	78 (75-83)	24.3	N	0	N
Oliveira-Cunha et al. ²⁰⁹	2013	119	>70	-	12 (5)	N	3.3	N
Adham et al. ²¹⁰	2014	116	>70	-	72 (21.5*)	N	12.9	S
Kanda et al. ²¹¹	2014	43	≥70	75±3.9	35*	N	0	N
Kinoshita et al. ²¹²	2015	26	≥80	82 (80-87)	42 (8*)	-	0	-
Feilhauer et al. ²¹³	2015	63	≥75	78.9 (75-87)	22	N	8	-

Ro: cirugía robótica; *Complicaciones mayores; e.s.: diferencia estadísticamente significativa entre mayores y jóvenes; S: si; N: no.

2.1.2.4.4 Cirugía hepática.

En el tratamiento del cáncer, la resección hepática es una modalidad terapéutica establecida para una amplia gama de enfermedades hepáticas primarias y secundarias. El aumento de la esperanza de vida media en las últimas décadas asociado al aumento de la incidencia de tumores hepáticos malignos en ancianos se ha traducido en un aumento de la proporción de pacientes de edad avanzada que requieren una resección hepática (Tabla 8).

Los recientes avances en las técnicas quirúrgicas, la mejor comprensión de la anatomía segmentaria hepática y las innovaciones en los dispositivos de transección, unido a una mejor atención en los cuidados preoperatorios y postoperatorios han demostrado que las resecciones hepáticas se pueden realizar cada vez más con un resultado alentador. Existen múltiples trabajos sobre hepatectomías en pacientes de edad avanzada, pero los resultados son controvertidos. Algunos autores argumentan que la resección hepática en pacientes de edad avanzada podría conducir al aumento de la morbilidad y la mortalidad. En cambio, otros estudios no han mostrado ninguna diferencia significativa en los resultados en el postoperatorio entre pacientes ancianos y jóvenes. Un reciente meta-análisis informó que los pacientes mayores sometidos a una hepatectomía mayor no presentaban una diferencia de morbilidad y mortalidad estadísticamente significativa respecto a los jóvenes²¹⁴. Aun así cabe destacar que parte de los resultados satisfactorios de la hepatectomía en esta subpoblación de pacientes se debe a que la selección de la indicación quirúrgica suele ser más restrictiva.

Dentro de los tumores hepatobiliares, el hepatocarcinoma (HCC) constituye el 80-90% de los tumores hepáticos malignos primarios. La incidencia máxima es en torno a la sexta década de la vida, lo que combinado con el envejecimiento de la población, se traduce en un aumento de la población de edad avanzada con HCC candidata para la resección hepática. En algunos estudios, se encontró que la mayoría de los pacientes con HCC tiene más de 65 años de edad, y de éstos, más del 80% sufre de cirrosis²¹⁵. En el manejo del HCC, el trasplante de hígado, la resección

quirúrgica y la terapia de ablación son los tratamientos ideales. Dentro de ellos el trasplante hepático es un tratamiento ideal para el HCC, y la edad como tal no es una contraindicación, aunque la tasa de supervivencia en pacientes de edad avanzada es peor que la de los pacientes más jóvenes. Dentro de los factores pronósticos de supervivencia global en estos pacientes han sido descritos: el abuso de alcohol, los niveles de alfa-fetoproteína, los niveles de albúmina sérica, los tumores mayores de 5 cm de diámetro y el estadio Child B.

Diferentes estudios han descrito tasas significativamente más altas de morbilidad o mortalidad después de la hepatectomía por HCC en pacientes ancianos. Yamamoto et al.²¹⁶ informaron de que en pacientes >70 años la lobectomía hepática derecha está asociado con una menor tasa de regeneración del lóbulo residual un 1 mes después de una hepatectomía derecha y un mayor riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria y mortalidad hospitalaria. Sin embargo, estudios recientes²¹⁷⁻²²² han encontrado que los resultados a corto plazo y largo plazo de la cirugía para el HCC en pacientes de edad avanzada son similares a los de los pacientes más jóvenes. Incluso Ferrero et al.²²³ ha encontrado tasas de morbilidad menores en pacientes mayores, ya que los pacientes más jóvenes por lo general suelen someterse a procedimientos curativos más agresivo que se asocian con una tasa superior de complicaciones.

Por otro lado, el hígado sigue siendo el órgano diana para las metástasis de cáncer colorrectal, afectando aproximadamente al 50-60% de los pacientes. La resección hepática es la mejor opción de tratamiento ya que se sabe que es la única opción terapéutica curativa para estos pacientes. La resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en pacientes de edad avanzada se ha demostrado que es segura, con una morbilidad y mortalidad similar a la población de no ancianos, sin embargo, se ha descrito que la tasa de resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es sólo del 8 al 20% en pacientes mayores²²⁴. Por lo tanto, la resección hepática debería ser la opción preferida en aquellos ancianos con una comorbilidad controlada.

En los tumores de la vía biliar (tumores de Klatskin) el pico de incidencia de la enfermedad se produce en la séptimo década de vida²²⁵. Su historia natural es reservada con pocos estudios de supervivencia a los cinco años. Aunque el tratamiento quirúrgico es incuestionable, este debe limitarse a centros especializados donde la resección radical es la única oportunidad potencial de curación. Debido a la creciente proporción de pacientes en la tercera edad con diagnóstico de este tumor la principal pregunta es hasta donde estamos dispuestos a llegar para realizar una resección con seguridad y que aumente la supervivencia. Desafortunadamente no hay estudios adecuados para evaluar estas cuestiones en relación con la edad. Sólo hay dos publicaciones en la literatura que sugieren que la supervivencia a los cinco años, y la mediana de supervivencia es similar en el grupo de pacientes jóvenes y ancianos²²⁵.

Respecto a la cirugía hepática laparoscópica numerosos estudios han demostrado que la resección hepática laparoscópica podría alcanzar mejores resultados perioperatorios en términos de tasa de complicaciones y duración de la estancia hospitalaria en comparación con el abordaje abierto²²⁶. No obstante, no está claro si este mismo beneficio se traduce a las resecciones hepáticas de pacientes de edad avanzada. Recientemente, Chan et al.²²⁷ sugieren que los beneficios a corto plazo de la cirugía laparoscópica en la resección hepática que se observa en los pacientes más jóvenes también se obtienen en los pacientes de edad avanzada.

Tabla 8. Características respecto a la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Etiología	Pacientes(n)	Rango de edad	Edad media	Morbilidad (%)	e.s.	Mortalidad (%)	e.s.
Takenaka et al. ²²⁸	1994	HCC	39	≥70	73.2±2.2	51	N	5	N
Yamamoto et al. ²¹⁶	1996	HCC	7	≥70	72.9±2.4	-	-	42.9	S
Lui et al. ²²⁹	1999	HCC	45	≥70	74.3±3.9	20.8	N	0	N
Poon et al. ²³⁰	1999	HCC	31	≥70	74±4	48	N	6	N
Hanazaki et al. ²³¹	2001	HCC	103	≥70	73.1±8	28.2	N	4.9	N
Yeh et al. ²³²	2004	HCC	34	>70	73.1±8	-	-	10.5	N
Ferrero et al. ²²³	2005	HCC	64	>70	74.4 (71-84)	23.4	S	3.1	N
Kondo et al. ²¹⁷	2008	HCC	109	≥70	74.2±3.3	41.3	N	3.7	N
Huang et al. ²³³	2009	HCC	67	≥70	72.3±2.5	9	N	1.5	N
Kaibori et al. ²¹⁸	2009	HCC	155	≥70	73.5±3.5	18	N	3	N
Oishi et al. ²¹⁹	2009	HCC	65	≥75	77.5±2.4	22(7.8*)	N	2	N
Tsujita et al. ²²⁰	2010	HCC	33	≥75	78.2 (75-85)	18	N	0	N
Nanashima et al. ²³⁴	2011	HCC	57	70-79	-	50.7	N	3.5	N
			12	>80		50		0	
Portolani et al. ²³⁵	2011	HCC	175	>70	73(70-89)	50.9 (16*)	N	3.4	N
Taniai et al. ²³⁶	2013	HCC	63	>75	76 (75-87)	30.2	N	6.3	N
Hirokawa et al. ²³⁷	2013	HCC	100	≥75	74 (70-83)	32	N	2	N
Ide et al. ²²¹	2013	HCC	64	≥75	78.1±2.7	32.8	N	3.1	N

Continuación Tabla 8.

Nozawa et al. ²³⁸	2014	HCC	172	70-80	73.9±2.6	29	N	0	N
			20	≥80	81.5±1.5	30		0	
Ueno et al. ²²²	2014	HCC	66	>75	78 (76-81)	25.7	N	0	N
Kishida et al. ²³⁹	2015	HCC	22	≥75	77 (76-79)	59 (41*)	N	9	N
Zieren et al. ²⁴⁰	1994	CRLM	18	>70	-	28	N	6	N
Brand et al. ²⁴¹	2000	CRLM	41	≥70	74.5±3.9	39 (29*)	N	7.3	N
Nagano et al. ²⁴²	2005	CRLM	62	>70	74.2±3.8	19.7	N	0	N
Figueras et al. ²⁴³	2007	CRLM	166	≥70	73.7±3	41	S	8	S
Mazzoni et al. ²⁴⁴	2007	CRLM	53	≥70	73.9±3.6	20.7	N	5.6	N
Mann et al. ²⁴⁵	2008	CRLM	49	≥70	75 (70-82)	30.6	N	4	N
Tamandl et al. ²⁴⁶	2009	CRLM	70	≥70	73.1 (70-83)	15.7	N	-	-
Adam et al. ²⁴⁷	2009	CRLM	1624	>70	-	32.3	S	3.8	S
Cannon et al. ²⁴⁸	2011	CRLM	59	≥70	75	52.5	N	0	N
Di Benedetto et al. ²⁴⁹	2011	CRLM	32	≥70	73.6±2.7	28.1	N	3	N
Cook et al. ²⁵⁰	2012	CRLM	151	≥ 75	77 (75-87)	32.5 (21.9*)	S	7.3	S
Nomi et al. ²²⁶	2015	CRLM	31 (L)	>70	75 (70-85)	41.9 (16.1*)	N	0	N
Karl et al. ²⁵¹	1995	Maligno	16	≥70	73.6±0.7	31.3	N	0	N
Aldrighetti et al. ²⁵²	2003	Benigno y maligno	23	≥70	73.7 ± 3.2	9.4	N	0	N

Continuación Tabla 8.

Cescon et al. ²⁵³	2003	Benigno, Maligno	23	≥70	73	32.3	N	2	N
Reddy et al. ²⁵⁴	2011	Benigno y maligno	107	≥ 75	-	51.4	N	8.4	S
Cho et al. ²⁵⁵	2011	Benigno y maligno	75	≥70	76 (70-87)	44	N	0	N
Melloul et al. ²⁵⁶	2012	HCC, CRLM, Otros	23	≥70	75 (70-85)	47.8 (39)	N	8.6	N
Chan et al. ²²⁷	2014	HCC, LM, Colangiocar- cinoma	17 (L) 34 (A)	≥70	73 (70-94) 74 (70-83)	23.5 (5.8*) 17.6 (5.8*)	-	0 0	-
Schiergens et al. ²⁵⁷	2014	Benigno y maligno	228	≥70	74.7±2.7	54	S	14	S

L: laparoscopia; A: abierto; *Complicaciones mayores; es: diferencia estadísticamente significativa entre mayores y jóvenes; CRLM: metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; HCC: hepatocarcinoma; S:si; N: no.

2.1.2.4.5 Cáncer de colorrectal.

2.2.4.5.1 Cáncer de colon.

Con una edad media de 70 años al momento del diagnóstico y una incidencia creciente con la edad, el cáncer de colon (CC) es una de las neoplasias más comúnmente diagnosticadas en los ancianos²⁵⁸. La incidencia del CC es rara por debajo de los 50 años existiendo un mayor riesgo de ser diagnosticado entre los 80 y 89 años. Además, el pronóstico de CC en los ancianos no es significativamente diferente al de los pacientes más jóvenes, y la edad no tiene ningún efecto sobre la supervivencia a largo plazo.

La resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular de tratamiento curativo para esta enfermedad. Aunque las mejoras en el cuidado perioperatorio, las técnicas quirúrgicas y la introducción del tratamiento multimodal han hecho la cirugía factible para la gran mayoría de los pacientes, el CC en los ancianos sigue representando un reto para el cirujano²⁵⁹. Hoy en día, en un grupo seleccionado de pacientes ancianos que cumplan estrictos criterios de inclusión para cirugía, las metástasis pulmonares, hepáticas o la carcinomatosis peritoneal, no son una contraindicación para practicar una cirugía con intención potencialmente curativa (Tabla 9).

En los estadios I-III del TNM, la resección quirúrgica sigue siendo la primera opción de tratamiento con objetivo curativo. Dekker et al²⁶⁰ describe una población de 9397 pacientes en estadios I-III demostrando que la disminución de la supervivencia en los ancianos se debe principalmente a las diferencias en la mortalidad temprana, de forma que los ancianos que sobrevivieron al primer año tenían la misma supervivencia relacionada con el cáncer que los pacientes más jóvenes. Una revisión sistemática²⁶¹ incluyendo 34.194 pacientes con CC compararon los resultados de los pacientes octogenarios y nonagenarios teniendo peores resultados en términos de morbilidad, mortalidad y tasas de reingreso en comparación con los pacientes más jóvenes. Un estudio más reciente²⁶² que comparó resultados perioperatorios y a largo plazo después de la cirugía en pacientes de 55 a 75 años y mayores de 75 años año mostró que la tasa de

mortalidad postoperatoria fue del 5,9% en el grupo de más edad y del 2,1% en el grupo más joven siendo la supervivencia a los 3, 5 y 10 años del 37%, 16,2% y 5,1% en los mayores y del 52,3%, 35,1% y 24,7% en el grupo más joven, respectivamente. Por lo tanto la resección debe seguir siendo una opción terapéutica en pacientes de edad avanzada en el estadio I-III del CC.

El abordaje laparoscópico para el CC en las personas mayores podría compensar el peor estado funcional y el perjuicio de la presencia de numerosas comorbilidades características de esta población. En los últimos 15 años, varios estudios^{263,264} han publicado la viabilidad, seguridad y ventajas de la cirugía laparoscópica para el CC en pacientes de edad avanzada y la gran mayoría han ilustrado que en la población anciana la cirugía mínimamente invasiva reduce la mortalidad y la morbilidad global cuando se compara a una laparotomía, y se correlaciona con una estancia hospitalaria más corta y una recuperación funcional más rápida, siendo globalmente estos resultados similares a los obtenidos en los pacientes más jóvenes.

2.1.2.4.5.2 Cáncer de recto.

La incidencia de cáncer rectal aumenta con la edad, alcanzando un pico de máxima incidencia en torno a los 80 años, con una incidencia de 135 casos por cada 100.000 personas al año entre los 80 y 84 años de edad. Por lo tanto, aunque los mayores de 75 años representan sólo el 5-10% del total en los países desarrollados, el 35-45% de los pacientes con cáncer de recto pertenecen a este grupo. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección estos pacientes. Independientemente del mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, la tasa de supervivencia a los 5 años es comparable a la de los pacientes más jóvenes²⁶⁵. Un estudio multicéntrico²⁶⁶ confirmó el aumento de la morbilidad postoperatoria y la mortalidad. Dado que el cáncer de recto bajo se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones, el interés de los diferentes estudios se ha centrado en comprender el impacto de la edad sobre las complicaciones postoperatorias. Rutten et al.²⁶⁷, describieron que el riesgo de fuga anastomótica fue de un 10% en personas mayores de 75 años de edad y un 12% en los pacientes más jóvenes, pero, después de 6 meses, más de la mitad de los

pacientes de edad avanzada que experimentaron una complicación de la anastomosis murió. Por otro parte, la mortalidad fue del 22,9% vs 7% entre los pacientes de edad avanzada que tenían una complicación postoperatoria (sepsis, abscesos, complicaciones cardíacas y pulmonares) comparados con las pacientes más jóvenes. Una vez más, este hallazgo demuestra que la mayoría de las complicaciones postoperatorias no se toleran muy bien por pacientes de edad avanzada, por lo tanto, señalan la importancia de controlar con precisión la evolución postoperatoria en esta subpoblación de pacientes.

La cirugía del cáncer de recto por laparoscopia parece ser factible en ancianos^{266,268}. Los resultados de los estudios de cirugía rectal mediante laparotomía en los ancianos destacan el aumento del riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares postoperatorias. Por esta razón un enfoque menos invasivo nos permite preservar mejor la función pulmonar, mejorando a corto plazo los resultados de este tipo de complicaciones. Aunque no existen ensayos aleatorizados sobre el abordaje laparoscópico en la cirugía rectal en ancianos, varios estudios y meta-análisis tienden a llegar a las mismas conclusiones que en la cirugía del CC laparoscópica.

Tabla 9. Características respecto a la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos.

Autor	Año	Localización	Pacientes (n)	Rango de edad	Edad media	Morbilidad (%)	e.s.	Mortalidad (%)	e.s.
Wise et al. ²⁶⁹	1991	CCR	56	≥80	-	53(30*)	-	7	-
Stewart et al. ²⁷⁰	1999	CCR	42 (L) 35 (A)	≥80	84 (80–94)	16.6* 57.1*	-	7.1 11.4	-
Schwander et al. ²⁷¹	1999	CCR	95 (L)	≥70	-	22.1 (9.5*)	N	2.1	N
Arenal et al. ²⁷²	1999	CCR	161	≥70	-	54	N	11	S
Delgado et al. ²⁷³	2000	CCR	59 (L) 67 (A)	≥70	77.95 78.85	10.9 25.6	-	1.6 0	-
Stochi et al. ²⁷⁴	2000	CCR	42 (L) 42 (A)	≥75	81.2±5.5 80.5±3.8	14.3 33.3	-	0 0	-
Law et al. ²⁷⁵	2002	CCR	65 (L) 89 (A)	≥70	77 (70-88) 75 (70-98)	27.7 37	-	1.5 5.6	-
Sklow et al. ²⁷⁶	2003	CCR	39 (L) 39 (A)	≥75	81.4 ± 0.83 81.8 ± 0.91	31 31	-	2.5 0	-
Senagore et al. ²⁷⁷	2003	CC	50 (L) 123 (A)	≥70	77.5±4.6 77.8±5.4	16 37.4	-	0 1.6	-
Chiappa et al. ²⁷⁸	2005	CCR	213	≥70	74 (70-88)	42	N	1.4	N
Vignali et al. ²⁷⁹	2005	CCR	61 (L) 61 (A)	≥80	82.3 (2.3) 83.1 (3.1)	21.5 31.1	-	-	-
Feng et al. ²⁸⁰	2006	CCR	51 (L) 102 (A)	≥70	77.8±5.1 76.9±6.1	17.6 37.3	-	0 1.96	-

Continuación Tabla 9.

Araujo et al. ²⁸¹	2007	CCR	90	≥75	80 (75-92)	40	S	13	S
Chautard et al. ²⁸²	2008	CCR	75	≥70	-	32	N	0	N
Frasson et al. ²⁸³	2008	CCR	89 (L) 112 (A)	≥70	75.2±4.2 76±5.2	20.2 37.5	-	-	-
De Santis et al. ²⁸⁴	2008	CCR	87 (L) 121 (A)	≥75	-	2.3*	N	0	N
Tan et al. ²⁸⁵	2009	CCR	121	≥80	83.5 (80-99)	30.6 (26.4*)	-	1.6	-
Akiyoshi et al. ²⁸⁶	2009	R	44 (L) 43 (A)	≥75	79 (75-90) 79 (75-86)	13.6 25.6	-	0 2.3	-
Tei et al. ²⁸⁷	2009	CCR	51 (L) 78 (A)	≥70	75.5 (71-89) 76 (71-93)	23.5 51.3	-	2 0	-
Kurian et al. ²⁸⁸	2010	CCR	150 (L) 95 (A)	≥80	84.3 (80-95) 84.9 (80-94)	23 42	-	2 9.5	-
Lian et al. ²⁸⁹	2010	CCR	97 (L) 97 (A)	≥80	82.8 (3.3) 82.8 (3.2)	37.1 43.3	-	5.2 5.2	-
Gunka et al. ²⁹⁰	2010	CCR	99 (L) 91 (A)	≥75	78.5 ± 3.3 79.1 ± 3.1	30 40	-	5 3	-
Fiscon et al. ²⁹¹	2010	CCR	82 (L)	≥75	80.7 (78-83.2)	23.2	S	0	N
Fiscon et al. ²⁹²	2010	CCR	50 (L)	≥75	79.7 (77-82)	24	S	0	N
Issa et al. ²⁹³	2011	CC	47 (L) 46 (A)	≥80	83.6 (3.6) 82.9 (2.9)	30.4 35.6	N	2.1 6.5	N

Continuación Tabla 9.

Pinto et al. ²⁹⁴	2011	CCR	116 (A) 83 (L)	≥ 80	84.3 ± 0.3 84.7 ± 0.4	49.1 30.1	-	3.4 2.4	-
Fontani et al. ²⁶²	2011	CCR	352	≥ 75	81.22 ± 4.24	-	-	5.9	S
Martinek et al. ²⁹⁵	2011	CCR	60 (L) 80 (A)	≥ 75	78.3 ± 3.5 79.2 ± 3.7	27 48	S	-	-
Tan et al. ²⁹⁶	2011	CCR	91	≥ 75	-	35(30)*	N	3	S
Pawa et al. ²⁹⁷	2012	CCR	130	≥ 80	83 (80–95)	26.2	S	16.2	S
Tan et al. ²⁹⁸	2012	CCR	225 (L) 502 (A)	≥ 70	76 (70-90) 77 (70-95)	20.4 (9.3) 20.9 (10.2)	-	1.4 4.6	-
Roscio et al. ²⁹⁹	2012	CCR	58	≥ 70	77.1 ± 4.5	3.8*	N	1.7	N
Tan et al. ³⁰⁰	2012	CCR	83	≥ 75	81.2 (75–93)	26.5*	-	0	-
Wydra et al. ³⁰¹	2013	CCR	109	> 75	79	21.1	N	0.9	N
She et al. ³⁰²	2013	CCR	189 (L) 245 (A)	≥ 75	80 (75–95) 80 (75–94)	20.6 28.6	-	0.5 0.4	-
Hatakeyama et al. ³⁰³	2013	CCR	48 (L) 34 (A)	≥ 80	82.7 (2.8) 83.5 (4.1)	37.5 44	-	0	-
Keller et al. ³⁰⁴	2013	CCR	153 (L)	≥ 70	77.92 (6.14)	16.9	N	0	N
Kiran et al. ³⁰⁵	2013	CCR	10750	≥ 70	78.4	32.8	S	7.6	S
Bircan et al. ³⁰⁶	2014	CCR	99/56	70-79/ ≥ 80	74.39 ± 2.59 / 85.63 ± 3.55	13.13/21.4	N	3/7.1	N

Continuación Tabla 9.

Vallribera et al. ³⁰⁷	2014	CC	89 (L) 80(A)	75-84	-	30.4 46.2	-	6.7 10.2	-
Vallribera et al. ³⁰⁷	2014	CC	45 (L) 45 (A)	≥85	-	35.6 35.6	-	6.7 11.1	-
Nitsche et al. ³⁰⁸	2014	CCR	159	≥75	-	32-39	S	5	S
Jafari et al. ³⁰⁹	2014	CCR	143.132 154.433 128.686 106.921	70-74 75-79 80-84 ≥85	72 (71-73) 77 (76-78) 82 (81-83) 88 (86-90)	34.9 37.2 40.0 44.9	S	2.9 3.7 4.9 8.0	S
Nakamura et al. ³¹⁰	2014	CCR	34 (L) 46 (A)	≥85	87.1 (± 1.8) 87.4 (± 2.6)	17.7 25	-	-	-
Miyasaka et al. ³¹¹	2014	CCR	28 (L) 79 (A)	≥70	75 (70-86) 78 (70-94)	10.7 (3.6) 36.7 (7.6)	-	0 3.5	-
Chen et al. ³¹²	2015	CCR	89 (L) 89 (A)	≥75	78.6±3.1 79.0±3.8	32.6 43.8	-	2.2 5.6	-
Tominga et al. ³¹³	2015	CCR	279	≥75	78.4±5.5	32.6	-	5.1	-
Okamura et al. ³¹⁴	2015	CCR	1554	≥80	83 (80-103)	34	-	0.4	-
Tabbakh et al. ³¹⁵	2015	CCR	57 (L)	≥80	-	20	N	0	N
Shigeta et al. ³¹⁶	2015	CCR	52 (L) 55 (A)	≥80	82 (81-84) 83 (81-87)	8 35	-	-	-
Gomes et al. ³¹⁷	2015	CCR	139	≥80	84.4±3.9	47.9	-	16.5	-

Continuación Tabla 9.

Hinoi et al. ²⁶⁶	2015	CC	402 (L)	≥80	83(81–85)	24.9	S	0	-
			402 (A)		83 (81–85)	36.3		0.7	
Hinoi et al. ²⁶⁶	2015	R	57 (L)	≥80	83(81–85)	40.4	N	0	-
			57 (A)		83 (81–85)	47.4		0	
Zeng et al. ³⁶⁸	2015	R	112 (L)	≥70	74 (70-88)	15.2	-	0.9	-
			182 (A)		74 (70-87)	26.4		1.1	
Bouassida et al. ³¹⁸	2015	CCR	124	≥70	75 (70-96)	35.5	-	16.1	-
Niitsu et al. ³¹⁹	2016	CCR	103 (L)	≥80	84 (81–86)	25.2	-	0	-
			295 (A)		83 (81–86)	40.3		1	

*Complicaciones mayores; A: abierto; L: laparoscopia; CCR: cáncer colorrectal; CC: cáncer de colon; R: cáncer de recto; e.s.: diferencia estadísticamente significativa entre jóvenes y mayores; S: si; N: no.

2.1.2.4.6 Carcinomatosis Peritoneal.

La generalización del procedimiento en todo el mundo ha permitido el acceso de un mayor número de pacientes a los programas de tratamiento multidisciplinarios de carcinomatosis peritoneal, incluyendo pacientes de edad avanzada. A medida que la edad media de los pacientes aumenta, el beneficio de tal enfoque agresivo en los ancianos sigue siendo poco claro.

En los pocos ensayos aleatorizados la edad que se utiliza como criterio de selección, incluye sólo pacientes menores de 71 o 65 años de edad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que se presentan con carcinomatosis peritoneal tiene 70 años o más en el momento del diagnóstico. Algunos trabajos han evaluado específicamente los resultados de la citorreducción mas HIPEC en pacientes de edad avanzada, aunque con diferentes conceptos en cuanto el rango de edad avanzada. Los artículos de Votanopoulos et al.³²⁰, Klaver et al.³²¹, Spiliotis et al.³²², Beckert et al.³²³ y Delotte et al.³²⁴ consideraron 70 años como la edad de corte para definir un paciente de edad avanzada, mientras que en los artículos de Macri et al.³²⁵, Mueller et al.³²⁶ y Tabrizian et al.³²⁷, la definieron a partir de 65 años de edad.

Baratti et al.³²⁸ demostraron que la edad no es un factor de riesgo independiente mientras que por otro lado en un reciente estudio multicéntrico³²⁹, la edad de 65 años fue un factor pronóstico desfavorable en el análisis univariante y multivariante. La mayoría de los trabajos³²⁰⁻³²⁷ que han abordado específicamente esta cuestión muestran una mayor morbilidad en el grupo de los ancianos frente a los pacientes más jóvenes aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

En contraste a estos trabajos nuestro grupo³²⁹ publicó una serie limitada con 9 pacientes mayores de 75 años con una morbilidad significativamente mayor en los pacientes de 75 años (78% vs 35%), sin mortalidad preoperatoria en ninguno de los grupos. De la misma manera, Beckert et al.³³⁰, presentaron una tasa de

complicaciones significativamente superior en el grupo mayor de ≥ 70 años (76% vs. 46%). Aun así, la tasa de complicaciones graves fueron igualmente frecuentes en ambos grupos y tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad relacionada a la cirugía o la fuga anastomótica.

Aunque este tema se desarrollará más detenidamente en la presente tesis, y algunos aspectos sobre este procedimiento están sin aclarar, la realización de citorreducción mas HIPEC en pacientes ancianos muy seleccionados puede realizarse, siempre por grupos con experiencia, con tasas de morbilidad y mortalidad similares a las de otros grupos de edad, sin ser la edad, como una característica única para la exclusión de la indicación quirúrgica.

2.2 CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

2.2.1 DEFINICIÓN Y TERMINOLOGÍA.

El término carcinomatosis peritoneal es definido como la diseminación dentro de la cavidad peritoneal de neoplasias primarias que se asientan sobre órganos abdominales (de origen digestivo o ginecológico), o extra-abdominales (como el cáncer de mama, el melanoma, etc.). Si consideramos además de esta circunstancia a los tumores malignos primitivos del peritoneo (carcinoma peritoneal primario, mesotelioma peritoneal maligno) y la clínica derivada de todos ellos, puede establecerse el concepto de enfermedad maligna peritoneal, terminología acuñada por Sampson en 1931³³¹.

La carcinomatosis peritoneal se encuadra, en la clasificación por estadios de la TNM, dentro de los estadios IV de la enfermedad, siendo por tanto una condición de mal pronóstico. En caso del carcinoma de ovario, en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) la extensión peritoneal está incluida dentro de los estadios III.

La afectación peritoneal metastásica es variable, presentándose en el debut de la enfermedad hasta en un 7-10% de los casos, siendo éste un lugar frecuente de recidiva tumoral³³². De todos los pacientes con cáncer colorrectal, se ha comunicado en algunas series que hasta un 25% de los mismos son diagnosticados de recidiva peritoneal localizada o extensa en el transcurso de su enfermedad, con o sin metástasis a distancia asociadas. Justo antes de la era de la quimioterapia sistémica y selectiva para el cáncer de colon, el estudio multicéntrico europeo (EVOCAPE I) describió en esta circunstancia una mediana de supervivencia de 5,2 meses³³². En el carcinoma de ovario hasta un 60-70% de las pacientes presentan diseminación peritoneal en el momento del diagnóstico o durante la realización de una primera laparotomía³³³.

2.2.2 CONTEXTO HISTÓRICO.

En 1934, el doctor Meigs³³⁴ en Nueva York describió originalmente la cirugía de reducción de volumen tumoral para el cáncer de ovario bajo la premisa de que la reducción de la carga de enfermedad macroscópica podría mejorar los síntomas del paciente y reducir las complicaciones como la obstrucción intestinal, perforación, ascitis, etc.

En 1969, un grupo de Alabama, describió los resultados de supervivencia a largo plazo en determinados grupos de pacientes con pseudomixoma peritoneal que se sometieron a una intervención quirúrgica, quimioterapia o radioterapia adyuvante. Aunque los números de la cohorte de pacientes fueron pequeños, encontraron que los pacientes sometidos a múltiples operaciones citorreductoras junto con la administración de agentes alquilantes (intraperitoneal u oral) habían aumentado notablemente las tasas de supervivencia en comparación con los métodos menos agresivos³³⁵. También informaron de hallazgos similares de mejora de la supervivencia con la eliminación agresiva de grandes implantes mucinosos y la escisión del peritoneo involucrado en centros con gran experiencia como el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entre 1950-1970³³⁶.

La primera administración de “fármacos” por vía intraperitoneal fue realizada en 1744 por Warrick C.³³⁷ al inyectar una mezcla de “agua de Bristol” y “claret”, un vino de Bordeaux, dentro de la cavidad peritoneal de una mujer, que padecía de ascitis refractaria. Después del descubrimiento de la mostaza nitrogenada, como potencial citostático, en 1955 Weisberger et al.³³⁸ lo aplicaron como quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, dirigido a tratar la carcinomatosis peritoneal en 11 pacientes con cáncer de ovario y sarcomatosis, resultando de una eficacia limitada y alta toxicidad sistémica.

En 1979 se realizó la primera citorreducción extensa con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica³³⁹. Se trató de un varón de 35 años con el diagnóstico de pseudomixoma peritoneal. Había sido intervenido 2 años antes, realizándose una extracción de moco de la cavidad peritoneal y biopsia del omento sin objetivar el origen primario de la neoplasia. Clínicamente volvió a presentar aumento del diámetro peritoneal y saciedad precoz. Posteriormente, este paciente, habiendo leído las publicaciones previas de Spratt JS et al.³⁴⁰ en animales de experimentación aceptó ser el primer paciente en someterse a este nuevo abordaje. Durante la cirugía y junto al posterior estudio histológico, se identificó que el origen del problema era un cistoadenocarcinoma de páncreas. El quimioterápico administrado fue Thiotepa, quimioterápico no dependiente del ciclo celular, a una temperatura de 42°C durante 90 minutos. Al 5º día postoperatorio, bajo anestesia general, se administró por vía intraperitoneal e hipertermia un agente ciclo específico como lo es el Metotrexate, durante 30 minutos. La evolución postoperatoria fue satisfactoria a excepción de una atelectasia pulmonar que se resolvió con tratamiento médico.

Detrás de esta primera publicación, sucedieron otras publicaciones, con estudios experimentales del mismo grupo de investigadores que consolidaron estos primeros resultados³⁴¹. Además, el trabajo de Spratt y sus colaboradores, estuvo sustentado por la descripción de un primer modelo farmacocinético quimioterápico de administración intraperitoneal. En 1978, Robert Dedrick y el equipo del National Cancer Institute, diseñaron este primer modelo farmacocinético, en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal para cáncer de ovario y determinaron que se podría exponer al tumor a unas concentraciones del quimioterápico 100 veces mayores que las máximas alcanzadas por administración sistémica³⁴².

Tras el desarrollo de estas investigaciones en el campo del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal, PH Sugarbaker³⁴³⁻³⁴⁵ planteó la diseminación peritoneal de ciertos cánceres como un estadio locorregional de la enfermedad y desarrolló una alternativa terapéutica basada en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad macroscópica peritoneal mediante cirugía citorreductora radical seguida de quimioterapia intraperitoneal con hipertermia para tratar la enfermedad microscópica residual. Con este planteamiento terapéutico se obtuvieron un beneficio en la supervivencia a 5 años en grupos seleccionados de pacientes que hasta entonces eran considerados pacientes terminales.

2.2.3 PERITONEO Y DISEMINACIÓN TUMORAL INTRAPERITONEAL.

La diseminación peritoneal constituye uno de los principales patrones de recaída tras la cirugía de tumores de localización abdominal y pélvica. Clásicamente considerada signo de enfermedad generalizada, tratada de forma paliativa y con un desenlace inevitablemente fatal.

La diseminación de las células tumorales en el peritoneo se inicia desde el tumor primario y consiste en un proceso de múltiples pasos. En primer lugar una célula o un grupo de células tumorales deben separarse del tumor primario y obtener acceso a la cavidad peritoneal. A priori, la extensión directa de la enfermedad en la cavidad peritoneal, bien de forma espontánea o durante las maniobras quirúrgicas realizadas por el cirujano, constituyen los mecanismos más frecuentes de diseminación peritoneal de la enfermedad

primaria^{346,347}. Aun así para comprender estos mecanismos de diseminación es imprescindible conocer las características del peritoneo.

2.2.3.1 Peritoneo.

El peritoneo, membrana serosa que se extiende en una superficie de aproximadamente 1,5-2 metros cuadrados, envuelve la cavidad abdominal, del mismo modo que envuelve a los órganos allí alojados³⁴⁸. Su origen es mesodérmico, derivando del Septum transversalis³⁴⁸. Histológicamente se encuentra formado por dos capas de células, una superficial de mesotelio, capa de células simples escamosas, y otra profunda de tejido conectivo laxo que contiene fibras elásticas y colágenas, grasas, macrófagos, eosinófilos, mastocitos, donde además existe un rica red de capilares y de linfáticos.

La serosa peritoneal se comporta como barrera pasiva, semipermeable al paso de agua y sustancias de bajo peso molecular, cualidad que ha servido para realizar la diálisis peritoneal en los pacientes con insuficiencia renal. Se ha demostrado que la superficie de intercambio eficaz es de aproximadamente un metro cuadrado, y que la eficiencia del mismo para el intercambio de agua y solutos puede ser incrementada por agentes farmacológicos. Aunque toda la superficie peritoneal participa en el intercambio de líquidos y solutos de bajo peso molecular, las partículas solo se reabsorben a través de los linfáticos diafragmáticos, que poseen características y una disposición especial. Podemos decir que la absorción de sustancias se produce en el hemiabdomen superior, concretamente en la región diafragmática y en epiplón mayor. Otro elemento destacado es el epiplon mayor o gran omento que es un doble pliegue usualmente ocupado de grasa y que cuelga del estómago y del colon transversal, como un delantal sobre el intestino. Su función es muy importante en la defensa del peritoneo, dada su capacidad de desplazamiento y de división, impidiendo la diseminación de cuadros supurativos³⁵⁰.

2.2.3.1.1 *Sistema tricompartmental.*

1. **Compartimento mesotelial:** el peritoneo está formado por una capa de células mesoteliales, que actúan como centinelas y que pueden responder a señales dentro de su microambiente. Ellas segregan glicosaminoglicanos y surfactante para permitir a las superficies mesoteliales parietales y viscerales deslizarse entre sí. Tienen la capacidad de realizar el transporte activo de células, partículas y fluidos; también sintetizan y secretan mediadores inflamatorios en respuesta a la agresión celular y protegen de la diseminación de células tumorales, hasta que se produce la disrupción del peritoneo. Estas células mesoteliales tienen la capacidad de transformarse en células mesenquimales, perdiendo características de células epiteliales y adoptando características fenotípicas de fibroblastos. Estos cambios se han podido observar en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria y por tanto serían transformaciones que responden a estímulos de citoquinas liberadas localmente.

2. **Compartimento vascular:** está constituido por una red capilar submesotelial, en donde el endotelio capilar se encuentra cubierto por una capa de glicoproteínas, llamada glicocáliz, la cual se comporta como una barrera de protección con carga eléctrica específica. Esta barrera puede ser lo suficientemente densa y sólo permitir el paso desde la luz del capilar hacia el intersticio, de moléculas muy pequeñas, de aproximadamente 5500 Da o verse alterada ya sea por citoquinas o fármacos como la adenosina, que ocasionan destrucción del glicocáliz y aumento de la permeabilidad vascular y permite la fuga de moléculas de mayor tamaño.

3. **Compartimento linfático:** el sistema linfático colecciona fluidos, proteínas, otras macromoléculas y células que pasan posteriormente a la circulación sistémica. A este nivel se puede encontrar una membrana basal, que frecuentemente no es continua. La red de capilares linfáticos está organizada como un plexo, a lo largo de la superficie submesotelial y drena a los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos tienen válvulas constituidas por fibras musculares lisas, que se disponen en forma de espiral. Las contracciones de los vasos linfáticos son generadas por estímulos

miogénicos y son influenciadas por la activación de receptores alfa adrenérgicos, temperatura, concentraciones de calcio y péptidos vasoactivos.

Desde el punto de vista estructural y funcional, es importante citar a los estomas linfáticos. Son comunicaciones entre la cavidad abdominal y los linfáticos subendoteliales. En condiciones fisiológicas, el estoma es el principal canal de drenaje para la absorción desde la cavidad serosa y mantiene la homeostasis de dicha cavidad. Además, es el canal directo para la migración de macrófagos. En general, todas las sustancias, tales como fluidos, partículas, microbios infecciosos y células tumorales, pueden ser absorbidos por el sistema linfático a través de estos estomas. En condiciones patológicas, proporciona la vía de escape a la ascitis, células tumorales e infección desde las cavidades serosas.

2.2.3.2 Mecanismos de diseminación.

Existen diferentes teorías que explican las vías de esta diseminación peritoneal (Tabla 10), aunque son principalmente las características biológicas idiosincráticas de cada tumor (índice de mitosis, grado de diferenciación, tiempo de duplicación celular, moléculas de adherencia, invasividad, inmunogenicidad, capacidad metastásica) las que van a condicionar una u otra vía de diseminación³⁵¹⁻³⁵³.

Tabla 10. Mecanismos de diseminación peritoneal.

Mecanismos de diseminación peritoneal
<ul style="list-style-type: none">• Extensión directa a lo largo de los ligamentos peritoneales, mesenterios y epiplones.• Diseminación a través de la siembra intraperitoneal en líquido ascítico.• Propagación linfática.• Diseminación embólica hematógena.• Perforación iatrogénica o espontánea del cáncer primario.

Carmignani et al.³⁵⁴ comprobaron que la diseminación de las células tumorales seguía un determinado patrón, aprovechando el movimiento de circulación intraperitoneal del líquido ascítico, que tendía a proyectar las células tumorales hacia los espacios subfrénicos, estando también afectas las áreas de reabsorción del mismo, independientemente de la etiología del tumor. Además, este mismo autor observó que regiones como la serosa del intestino delgado eran regiones que por su movilidad, veían reducidas las posibilidades de implantación por una cuestión meramente física, al impedir el peristaltismo, el asiento de las células tumorales. Otras regiones menos móviles, como son la región ileocecal, el antro gástrico o la superficie peritoneal del meso del intestino delgado, no poseen este mecanismo protector, y frecuentemente están afectas por implantes tumorales.

Una vez que las células cancerosas se siembran en la cavidad peritoneal se extienden a las diferentes regiones anatómicas del abdomen por medio de tres fuerzas básicas: por gravedad, por el movimiento peristáltico y por la presión negativa ejercida por los movimientos de los músculos diafragmáticos. Estas células tienden a acumularse en los puntos de mayor reabsorción de líquidos, creando conglomerados que crecen más y más, extendiéndose a todo el abdomen. Los sitios más comunes implicados pueden ser considerados dividiendo el abdomen en espacio supramesocólico, espacio inframesocólico y pelvis, y teniendo en cuenta también el espacio retroperitoneal, subperitoneal y las metástasis subcutáneas.

La manipulación quirúrgica del tumor durante la cirugía también favorece la diseminación tumoral. Algunos estudios han demostrado como la pérdida de la expresión de las proteínas de adhesión (E-cadherina, C44 e integrinas) de determinados tipos tumorales como el cáncer de colon, gástrico o páncreas puede relacionarse con un pronóstico más sombrío. Dentro de las proteínas que pueden estar envueltas en un mayor desprendimiento tisular, se describe la E-cadherina, una glicoproteína de membrana que se encuentra en las uniones intercelulares. De hecho, en las metástasis peritoneales de alguno de los tumores que presentan mayor afectación peritoneal, las células tumorales que se encuentran dispersas presentan una menor expresión de E-cadherina respecto a las células no desprendidas del tumor. Así la pérdida de la expresión de estas glicoproteínas hace que se desprendan

del tumor primario y se puedan diseminar por la cavidad peritoneal favoreciendo el desarrollo de la carcinomatosis peritoneal³⁵⁵⁻³⁵⁶.

Respecto a la diseminación linfática, estudios recientes han revelado bases anatómicas especiales para las metástasis peritoneales. Yonemura et al.³⁵⁷, hallaron que los estomas linfáticos conectan con el canal linfático subperitoneal y las manchas lechosas. Las manchas lechosas son diminutas organelas que contienen vasos linfáticos, linfocitos y macrófagos peritoneales. Las manchas lechosas se distribuyen principalmente sobre el epiplón mayor y el peritoneo pélvico. Las células cancerosas libres intraperitoneales se depositan específicamente en los estomas linfáticos y proliferan en el espacio linfático submesotelial. Estos estomas linfáticos son detectados sobre la superficie inferior del diafragma, mesenterio del intestino delgado, epiplón mayor, apéndices epiploicos del intestino grueso y el peritoneo pelviano. En contraste, no hay estomas linfáticos sobre la cápsula hepática, la superficie del bazo y la superficie serosa del estómago y del intestino delgado. Por consiguiente, la superficie serosa de esos órganos está comprometida sólo en la última fase de la diseminación peritoneal.

2.2.3.2.1 Diseminación tumoral según su etiología primaria.

En el caso de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico este proceso se considera que se debe a 1) células cancerosas libres intraperitoneales exfoliadas de la superficie serosa del tumor; 2) las células cancerosas libres intraperitoneales se adhieren al peritoneo; 3) invasión del espacio subperitoneal; 4) proliferación con neogénesis vascular. Además, la diseminación tumoral se relaciona a la estrecha contigüidad con los epiplones menor y mayor y por sus diferentes ligamentos de sostén como son los ligamentos gastroesplénico y esplenorrenal, lo que permite la siembra directa tumoral ya sea por vía linfática o por extensión del tumor, independientemente de la estirpe tumoral

La siembra tumoral del cáncer ovárico se encuentra también relacionada con la exfoliación directa de las células tumorales hacia la cavidad peritoneal y su mezcla con el líquido peritoneal; ésta es la causa principal de su diseminación tumoral como lo explicaron Ciolina et al.³⁵⁸. Esta vía permite la implantación de

nódulos o placas en el espacio subdiafragmático, secundarios al ascenso del líquido. Estas son transportadas por el fluido peritoneal a través del abdomen y la pelvis, produciendo metástasis generalizadas. El fluido sigue una vía de circulación desde la pelvis hasta el diafragma que se define por las reflexiones del peritoneo.

Estos mecanismos explican la génesis de la mayoría de las carcinomatosis peritoneales pero no explica todas las situaciones. Sabemos que los pacientes con determinados tumores de recto bajo, sin comunicación con la cavidad peritoneal, pueden presentar enfermedad peritoneal al diagnóstico y que determinados tumores extraabdominales, como el cáncer de mama, pueden manifestarse en forma de carcinomatosis peritoneal.

2.2.4 DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

2.2.4.1 Marcadores Tumorales.

Se definen como una serie de moléculas circulantes en sangre que están presentes en determinados tejidos, y que en condiciones normales se encuentran por debajo de una determinada concentración. Algunas neoplasias pueden hacer que los mencionados niveles moleculares se vean incrementados y su detección puede ser útil para el diagnóstico de los mismos. Aunque su sensibilidad y su especificidad son muy baja, y por tanto es necesario completar el estudio con pruebas de imagen. No existe ningún marcador tumoral de utilidad en el diagnóstico específico de la carcinomatosis peritoneal y su determinación es únicamente orientativa sobre el origen del primario. Algunos autores como Cashin et al.³⁵⁹, los han incorporado en un “score” junto a la histopatología y el estado hematológico como predictor de la supervivencia a corto plazo (<12 meses) para detectar a aquellos pacientes que no se beneficiarían de una citorreducción. Como marcadores a destacar:

2.2.4.1.1 CEA.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) se describe como un conjunto de glicoproteínas altamente relacionadas con la adhesión celular³⁶⁰. Se produce

normalmente en el tejido gastrointestinal durante el desarrollo fetal, pero la producción se detiene antes del nacimiento. Por lo tanto, el CEA está normalmente presente sólo a niveles muy bajos en la sangre de adultos sanos. En el adulto podemos encontrarlo en la superficie de las células del intestino delgado, del colon, del recto, del páncreas, del pulmón y del riñón. Su elevación puede asociarse a diferentes procesos neoplásicos, principalmente, el cáncer colorrectal, donde su utiliza como marcador de screening de recidiva tumoral ³⁶¹⁻³⁶².

En carcinomatosis peritoneal, diferentes grupos de Holanda, Reino Unido, e Italia³⁶³⁻³⁶⁵ han sugerido que existe una relación entre la elevación del CEA y una menor progresión libre de enfermedad sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariante. Carmignani et al.³⁶⁶, del Washington Cancer Institute en una serie de 532 pacientes con pseudomixoma peritoneal, cifró la elevación de CEA en un 56%, demostrando una asociación entre la elevación del CEA y una disminución de la supervivencia global, aunque una vez más sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa en el análisis multivariante. Por otro lado Wagner et al.³⁶⁷, en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular no encontraron asociación entre los niveles de CEA y la supervivencia, posiblemente debido a la diferencia en la selección de criterios para la citorreducción e HIPEC o la disparidad de las características de los pacientes tratados en diferentes centros. Aun así, sí que demostraron un menor periodo libre de enfermedad en los pacientes con un nivel elevado de CEA en el postoperatorio. El grupo de Basingstoke³⁶⁴ describió el CEA como un predictor de recurrencia en 35 pacientes, siendo el intervalo de recurrencia de la enfermedad a los 2 años del 53% en los pacientes con un nivel elevado de CEA en comparación con el 94% en los pacientes con un CEA normal.

Respecto a la utilidad de la medición del CEA en el líquido peritoneal, según las recomendaciones de la clínica Mayo, la presencia de una concentración de CEA >6 ng/mL es una sospecha pero nunca diagnóstico de ascitis características malignas. Esta decisión clínica está respalda por un estudio en 137 pacientes con ascitis con sospecha de malignidad donde se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 48% y 99%, respectivamente^{368,369}.

2.2.4.1.2 Ca 19.9.

Es un antígeno de carbohidrato expresado en la superficie de algunos tumores epiteliales del tracto gastrointestinal. La sobreexpresión de Ca 19.9 se ha asociado con la progresión neoplásica. Es un ligando conocido para E-selectina, una molécula de adhesión de leucocitos endoteliales y se ha planteado la hipótesis de que aumenta el potencial metastásico de algunos tumores malignos. En suero proporciona información pronóstica en algunos cánceres gastrointestinales y hepatobiliares³⁷⁰⁻³⁷¹. Se ha demostrado su relación con la recidiva del cáncer colorrectal y la presencia y/o el desarrollo de metástasis hepáticas³⁷². La positividad del Ca 19.9 también predice el escenario y la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

En pacientes con carcinomatosis peritoneal, Baratti et al.³⁶⁵ y van Ruth et al.³⁶³ describieron una asociación entre los niveles elevados de Ca 19.9 con un mayor riesgo de recurrencia, pero sin obtener un impacto significativo sobre la supervivencia. Chua et al.³⁷³ publicaron que los marcadores tumorales basales elevados de Ca 19.9 aumentaban la probabilidad de desarrollar una recurrencia de la enfermedad tras la citorreducción y que esto a su vez conducía a una reducción significativa de la supervivencia en el pseudomixoma peritoneal. Además, los mismos autores³⁷⁴ también identificaron la elevación del Ca 19.9 como un factor independiente que contribuye a la reducción de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular. En 218 pacientes con carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal, Koh et al.³⁷⁵, encontraron una diferencia significativa a los 5 años en la supervivencia global de los pacientes con un Ca 19.9 elevado respecto a los que tenían unos niveles normales, 90% vs 58%, respectivamente.

2.2.4.1.3 Ca 125.

El marcador Ca 125 es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se expresa en los tejidos derivados del epitelio celómico (peritoneo, pleura y pericardio) y en los tejidos derivados del epitelio Mülleriano (trompas, endometrio y endocérvix). Este antígeno ha sido detectado en el suero del 80% de las pacientes con carcinoma de ovario epitelial³⁷⁶. Los niveles elevados se

correlacionan con la invasión y la progresión en el cáncer de ovario y sus mediciones seriadas son útiles para el control de la enfermedad recurrente o metastásica siempre que sus niveles estuvieran elevados antes del tratamiento y se normalizaran durante el mismo.

Aunque el Ca 125 está elevado en la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada, no es específico para la carcinomatosis peritoneal ovárica. Puede estar elevado en muchas otras condiciones. Los pacientes con cáncer avanzado de pulmón, páncreas o endometrio también han mostrado niveles elevados.

El antígeno Ca 125 se ha observado en el peritoneo, en particular en las zonas de inflamación peritoneal y adhesión. Por lo tanto, sería de esperar observar una elevación en suero en pacientes con diseminación peritoneal no ovárica, como el cáncer gástrico, colorrectal o primarios del peritoneo³⁷⁷.

En carcinomatosis ovárica se ha demostrado que el Ca 125 en suero fue un predictor más fiable de la diseminación peritoneal que los estudios de imagen y otros marcadores tumorales actualmente en uso³⁷⁸⁻³⁷⁹. No obstante, es muy importante mencionar que el diagnóstico definitivo de recurrencia debe ir acompañado por la aparición de nuevas lesiones en los estudios de imagen y/o por confirmación histopatológica de los mismos y, aun cuando la recurrencia clínica puede ser precedida de elevaciones del Ca 125 en un intervalo corto de 3-4 meses, no es recomendable iniciar el tratamiento quimioterápico sistémico sin tener la evidencia definitiva por imagen y/o biopsia de la recurrencia. Además, un resultado negativo, es decir, un valor de Ca 125 normal, no excluye la presencia de una recaída, pues la mitad de las pacientes que tienen un resultado negativo presentan enfermedad residual no detectable en las pruebas de imagen^{380,381}.

2.2.4.2 Tomografía computarizada.

La tomografía computarizada (TC) es, sin duda, la modalidad de imagen de elección para evaluar la carcinomatosis peritoneal. La sensibilidad de la TC en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal varía según las series consultadas entre

el 60-93%^{380,382} aunque su precisión en la detección de la enfermedad peritoneal depende principalmente de factores claves como el tamaño del implante, la ascitis, el volumen de la enfermedad y la localización de los implantes.

2.2.4.2.1 Aspectos claves en el diagnóstico radiológico de la carcinomatosis peritoneal.

- **Tamaño de los implantes:** Archer et al.³⁸³ describieron una sensibilidad del 25% para lesiones menores de 0,5 cm y del 90% para las lesiones mayores de 5 cm mientras que Coakley et al.³⁸¹ informaron de una sensibilidad de la TC para tumores peritoneales <1 cm entre el 25-50%. Otro estudio elaborado por Koh et al.³⁸⁴ observó que la TC detectaba sólo el 11% de los implantes peritoneales <0,5 cm de carcinoma colorrectal. Sin embargo, se espera que los recientes avances en la tecnología de detectores y las nuevas aplicaciones de la TC mejoren estos resultados. De hecho, Marin et al.³⁸⁵ han demostrado que el uso de un espesor de la sección y el intervalo de reconstrucción de no menos de 3 mm mejora la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la TC para detectar implantes peritoneales.

- **Ascitis:** libre o localizada, se presenta en el 70 % de los casos (Figura 3). Los dos principales mecanismos por los que se produce son:

- La obstrucción de los vasos linfáticos subfrénicos lo que significa que no son capaces de llevar a cabo su función habitual de drenar el líquido peritoneal.

- El exceso de producción de líquido peritoneal, como resultado de un aumento de la permeabilidad capilar causada por las células tumorales.

- **Epiplón mayor:** cuando se afecta el epiplón mayor, comienza por la invasión de la grasa omental, a veces acompañada de pequeños nódulos dentro de la grasa. En estadios más avanzado, la grasa omental es reemplazada por una masa sólida que separa el colon o el intestino delgado de la pared anterior, dando la apariencia clásica de un “omental cake” (Figura 4).

Figura 3. Ascitis libre perihepática y periesplénica³⁸⁶.



Figura 4. Afectación del epiplón mayor (“Omental cake”)³⁸⁶.

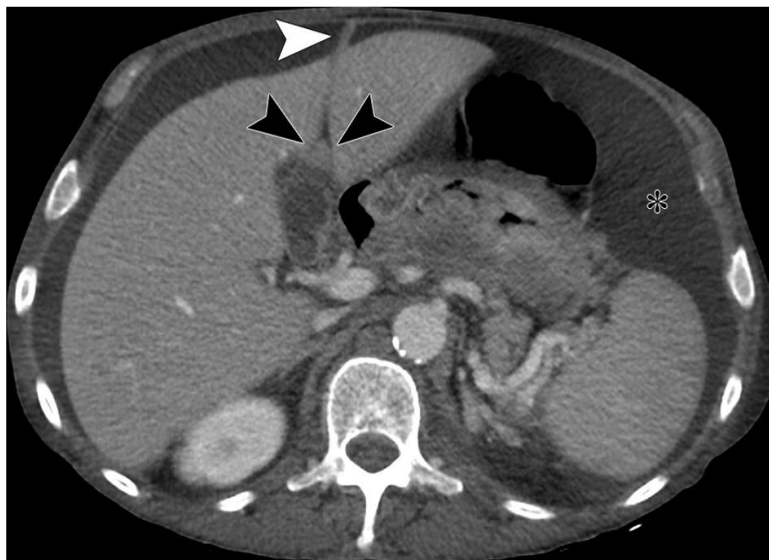


- **Invasión del mesenterio:** se puede manifestar como una fijación anómala del intestino delgado, un engrosamiento de las paredes del estómago, un aumento de la densidad de la grasa mesentérica y la presencia de una masa mesentérica o uno o varios nódulos mesentéricos que son más o menos confluyente.
- **Localización de los implantes:** la invasión de la membrana serosa peritoneal se ve en forma de engrosamiento nodular o difuso de estas capas, que después de la administración de contraste puede diferenciar entre micronódulos o verdaderas masas tumorales. Uno de los signos indirectos de la invasión serosa son la adherencia del intestino delgado o su fijación a la pared, lo que bloquea la circulación libre del líquido peritoneal. Es importante buscar los implantes tumorales, en el parietocólico, el fondo de saco de Douglas, el mesocolon sigmoide, región íleo-cecal y peritoneo parietal anterior (Figura 5). La afectación del peritoneo visceral es claramente visible perihepática en el ligamento redondo y en el espacio subfrénico donde puede imitar a las metástasis hepáticas (Figura 6).

Figura 5. Carcinomatosis peritoneal ovárica. Vista axial (A) y la reconstrucción sagital (B) que muestra engrosamiento tumoral del peritoneo pélvico (flecha blanca) y el saco de Douglas³⁸⁶.



Figura 6. Peritoneal carcinomatosis en el peritoneo visceral alrededor del hígado en el ligamento redondo (flecha negro). Engrosamiento del ligamento falciforme (flecha blanca) en contraste con la ascitis (asterisco)³⁸⁶.



2.2.4.3 ^{18}F -FDG PET Y ^{18}F -FDG PET-TC.

En los últimos años el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones con el trazador ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG PET) ha revolucionado el diagnóstico por imagen del cáncer. La combinación del ^{18}F -FDG PET y la TC (^{18}F -FDG PET-TC) permite una mejora en la localización anatómica de las estructuras intra y extra-pélvicas y su relación con la captación del ^{18}F -FDG puede proporcionar datos más fiables en cuanto a la naturaleza de los hallazgos patológicos.

La ^{18}F -FDG PET-TC ofrece en una sola prueba, información anatómica y funcional de las lesiones tumorales. Sin embargo, una de las desventajas es su resolución espacial limitada (5-6 mm) en la detección de pequeños nódulos, su dificultad para detectar la enfermedad difusa peritoneal, su mala interpretación de la captación de ^{18}F -FDG causada por los movimientos fisiológicos del aparato digestivo o por la actividad fisiológica de la vesícula biliar, los riñones y los

uréteres, además de la discrepancia en la ubicación de las lesiones entre la TC y ^{18}F -FDG PET-TC causada por los movimientos respiratorios y la peristalsis intestinal³⁸⁷.

Los resultados obtenidos con la ^{18}F -FDG PET-TC en el manejo de la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal son controvertidos. Dromain et al.³⁸⁸ analizaron 28 pacientes y encontraron que la sensibilidad de la ^{18}F -FDG PET-TC fue del 57%. Sin embargo, otros estudios informan de resultados diferentes. Soussan et al.³⁸⁹, en una serie de 30 pacientes, describieron una sensibilidad y especificidad del 84 y 73%, respectivamente, y Pfannenbergl et al.³⁹⁰ en 22 pacientes encontraron una fuerte correlación ($r = 0,951$) entre el PCI obtenido por la ^{18}F -FDG PET-TC y el PCI quirúrgico, siendo superior a la mostrada por la ^{18}F -FDG PET y la TC sola. Recientemente, dos meta-análisis^{391,392} concluyeron que ^{18}F -FDG PET-TC es una técnica de imagen de gran alcance para la detección y caracterización de la carcinomatosis peritoneal.

En carcinomatosis ovárica diferentes estudios compararon la utilidad de la ^{18}F -FDG PET-TC y la TC. Los primeros estudios sobre la utilidad de la ^{18}F -FDG PET-TC en recurrencia pélvica local demostraron una gran discrepancia debido a la amplia variedad de métodos utilizados cuando se comparan los resultados (segunda revisión quirúrgica, biopsia radioguiada, imágenes de seguimiento, etc.)^{393,394}. Con el fin de reducir este problema, diferentes estudios compararon los resultados de la ^{18}F -FDG PET-TC con los hallazgos intraoperatorios, así como con el PCI obtenido en cada región. Nam et al.³⁹⁵ encontraron que la ^{18}F -FDG PET-TC fue consistente con la clasificación quirúrgica en el 78% de los pacientes y Iaco et al.³⁹⁶, comparó la ^{18}F -FDG PET-TC con la estadificación laparoscópica en 40 pacientes con una sensibilidad y especificidad del 78 y 68%, respectivamente.

Cuando lo comparamos con la TC aunque la ^{18}F -FDG PET-TC es una herramienta útil, su elevado coste en relación con la TC y su menor rendimiento en la evaluación de la enfermedad peritoneal nos hace concluir que la principal utilidad de la ^{18}F -FDG PET-TC es la evaluación de la extensión extraperitoneal que cambiaría el papel de la cirugía en el diseño régimen de tratamiento.

2.2.4.4 *Resonancia magnética.*

El papel de la resonancia magnética (RM) en la enfermedad peritoneal ha aumentado considerablemente en la última década. La RM es comparable a la TC en la detección de depósitos peritoneales (> 1 cm) en muchos aspectos³⁹⁷. Una de sus principales ventajas es su precisión para detectar implantes tumorales en sitios anatómicamente difíciles (espacio subfrénico, arteria mesentérica y la serosa del intestino). En un estudio con 24 pacientes la TC detectó 15 (27%) de 55 implantes tumorales subfrénicos quirúrgicamente probados en comparación con los 45 (82%) de 55 detectados por la RM³⁹⁸.

La RM es la técnica de elección en la estadificación local de las neoplasias primarias/ginecológicas en la pelvis. La precisión de la RM con gadolinio en la representación de las metástasis peritoneales en el cáncer de ovario está bien establecida. En 16 pacientes con cáncer de ovario avanzado la RM detectó el 81% de las metástasis peritoneales en comparación con el 51% de la TC helicoidal, siendo esta diferencia más notable para los implantes pequeños (<1 cm) donde la RM detectó el 71% de los implantes subcentimétricos en comparación con el 32% de la TC³⁹⁹.

Klumpp et al.⁴⁰⁰ demostraron que los resultados de la RM no sólo se correlacionan con el PCI quirúrgico, sino también con la recurrencia y la supervivencia. Para ello analizaron 15 pacientes con carcinomatosis peritoneal correlacionando los hallazgos de la exploración quirúrgica con los de la RM. En 5 pacientes la resección radical no pudo lograrse (PCI 34±6,9) con una supervivencia de 78,2±54,1 días. En 7 pacientes la enfermedad recurrió entre 430±261,2 días después de la citorreducción completa inicial (PCI 11,6± 6,9) con una supervivencia de 765,9±355 días. Dos pacientes seguían vivos después de 3 años, 2 pacientes con citorreducción completa seguían libres de enfermedad después de 3 años (PCI 5 y 12) y 1 paciente se perdió durante el seguimiento.

En relación a sobre si existe una superioridad de la RM sobre la TC, Tokzard et al.⁴⁰¹, demostraron en 39 pacientes que fueron sometidos a citorreducción mas HIPEC, que ambas pruebas son igual de precisas cuando son informadas por radiólogos expertos ($\kappa=1.0$). Aun así la TC mostró mejores resultados que la RM cuando la experiencia de los radiólogos era menor ($\kappa=0.73$ vs 0.58).

A pesar de estas ventajas, en la mayoría de los centros el coste relativamente alto, los largos tiempos para obtener las imágenes y sus contraindicaciones hacen que la RM sea una modalidad de segunda línea para detectar específicamente los implantes peritoneales. Sin embargo, en aquellos pacientes con una neoplasia pélvica, la RM se ha convertido en una prueba clave para la estadificación de la enfermedad peritoneal.

2.2.4.5. Laparoscopia diagnóstica.

En la evaluación de los pacientes candidatos a citorreducción de máximo esfuerzo las técnicas preoperatorias no invasivas (TC, RM, ¹⁸F-FDG PET, ¹⁸F-FDG PET-TC) tienden a la infraestadificación de la enfermedad peritoneal^{390,402}. La visualización directa de la enfermedad es la única vía para comprobar la verdadera extensión de la misma y permite una mejor planificación del procedimiento radical a efectuar. Entre los grupos que tratan la carcinomatosis peritoneal con la realización de procedimientos de peritonectomía e HIPEC, el uso de la laparoscopia se ha potenciado para una mejor selección de los pacientes. Así, se puede reducir el número de procedimientos fallidos, optimizando el uso de los recursos disponibles. Respecto a la valoración mediante laparoscopia del grado de extensión peritoneal, ésta se puede realizar en la mayoría de los pacientes seleccionados sin morbilidad asociada, permitiendo obviar una laparotomía innecesaria en aquellos casos aparentemente resecables o especialmente en aquellos en los que existen dudas en las pruebas de imagen preoperatorias.

El rol de la evaluación laparoscópica en el manejo de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, pseudomixoma peritoneal, mesotelioma maligno y apendicular ha sido evaluado por diferentes estudios. En un estudio francés⁴⁰³, se

comunicó una serie de 11 pacientes con carcinomatosis peritoneal de diferentes etiologías candidatos a citorreducción e HIPEC sometidos a una laparoscopia exploradora. Durante la laparoscopia, 3 pacientes fueron etiquetados como no resecables, con una correlación entre los hallazgos descritos en la laparoscopia frente a los de la laparotomía del 87,5%. Entre las desventajas comunicadas con la evaluación laparoscópica de la cavidad peritoneal en estos pacientes, se encuentran la existencia de áreas ocultas y de difícil valoración, como el pedículo portal y el tronco celíaco, así como las áreas retrohepáticas por la limitada movilización de los segmentos hepáticos con el instrumental laparoscópico.

En el trabajo de Valle et al.⁴⁰⁴ se presentó una serie heterogénea de 97 pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a una laparoscopia previa a un eventual procedimiento de citorreducción e HIPEC. Solamente un paciente no pudo ser abordado mediante laparoscopia y la enfermedad se infraestadificó en 2 de ellos. Los autores no informaron complicaciones mayores ni metástasis en los puertos de entrada durante el seguimiento. Posteriormente han actualizado su serie de 197 pacientes⁴⁰⁵, con una morbilidad del 1%, utilizando para el procedimiento dos puertos de entrada en el 93% de los casos. El procedimiento se pudo realizar en un 99% de los casos.

Laterza et al.⁴⁰⁶, en 33 pacientes con mesotelioma maligno informó de una citorreducción completa en 29 de 30 pacientes considerados susceptibles a cirugía citorreductora mas HIPEC en la evaluación laparoscópica. Tres de los 33 pacientes fueron clasificados no aptos para la citorreducción completa.

Recientemente Iversen et al.⁴⁰⁷, comparó dos grupos de pacientes con y sin evaluación laparoscópica previa a la laparotomía candidatos a citorreducción mas HIPEC. En el período antes de la evaluación laparoscópica, 70 pacientes fueron sometidos a laparotomía de los cuales en 39 (56%) se completó la cirugía citorreductora mas HIPEC. Después de la introducción de la evaluación laparoscopia, la laparoscopia diagnóstica fue planeada en 45 de 58 pacientes y se alcanzó en 43. La evaluación laparoscópica excluyó 18 pacientes por enfermedad extensa, entre otras razones. Veintisiete pacientes fueron considerados susceptibles de cirugía citorreductora mas HIPEC basándose en hallazgos laparoscópicos, de los cuales 17 completaron este tratamiento siendo la enfermedad inoperable en los 10

pacientes restantes. En los 13 pacientes en los que se realizó la evaluación laparoscópica y se sometieron a una cirugía citorreductora más HIPEC, en 11 se completó el procedimiento. Así, la introducción de la laparoscopia en la evaluación preoperatoria, excepto en pacientes con pseudomixoma peritoneal con grandes cantidades de componente mucinoso en la TC, contribuyó a un aumento en el tasa de finalización de la cirugía citorreductora e HIPEC entre los posibles candidatos del 56 a 70%.

El uso de otras modalidades de laparoscopia como el abordaje por puerto único (SILS)⁴⁰⁸ ha demostrado ser útil y segura en la exploración de la cavidad peritoneal. Aunque cuenta con las mismas desventajas que el abordaje laparoscópico convencional, asocia grandes ventajas en el diagnóstico y evaluación de este tipo de pacientes con enfermedad peritoneal candidatos a procedimientos de peritonectomía e HIPEC. Con el abordaje SILS se minimizan las complicaciones relacionadas con la utilización de múltiples puertos de entrada (hemorragia, infección, hernias cicatriciales, etc.) y es más fácilmente controlable la cicatriz ocasionada (Figura 7) resecada durante la laparotomía posterior (Figura 8) con el objetivo de evitar la recidiva tumoral en los mismos derivada de la implantación de las células tumorales durante el procedimiento^{409,410}. Esta última ventaja parece ser más favorable que en las otras vías de abordaje laparoscópico como el realizado por orificios naturales (NOTES).

Figura 7: Cicatriz umbilical resultante tras evaluación de la cavidad peritoneal mediante abordaje laparoscópico de puerto único (SILS) en paciente con carcinomatosis ovárica.



Figura 8. Resección de los puertos de entrada de una laparoscopia previa en paciente con carcinomatosis peritoneal ovárica sometida a citorreducción y HIPEC.



2.2.5 CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

La cuantificación del grado de carcinomatosis peritoneal es un indicador pronóstico. Entre los requisitos principales de un método de cuantificación debe estar el ser reproducible en una población de pacientes definidos y el ser fáciles de utilizar. En carcinomatosis peritoneal, cuatro sistemas de clasificación diferentes han sido propuestos: el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), el sistema de estadificación de Lyon, el sistema del grupo holandés (SPCI), y la clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación de la carcinomatosis en cáncer gástrico (JRSGS).

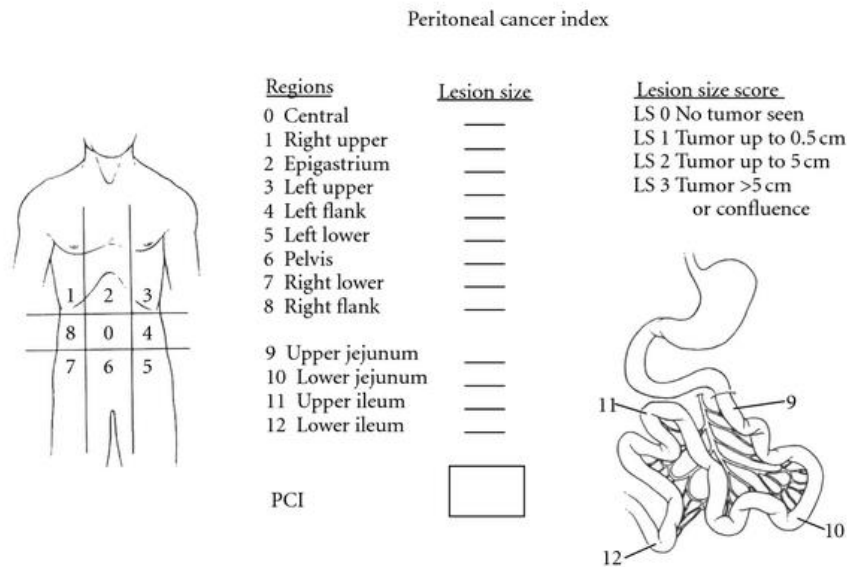
2.2.5.1 Índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) de Sugarbaker

Sin duda, es el índice más utilizado en la actualidad por los grupos que tratan la carcinomatosis peritoneal. Inicialmente propuesto por Jacquet y Sugarbaker⁴¹¹, supone una forma de evaluación cuantitativa del grado de extensión peritoneal de la enfermedad. Dos aspectos están involucrados en su cálculo: la distribución tumoral en las diferentes regiones abdominopélvicas, y el tamaño de las lesiones.

Para el cálculo del PCI, la cavidad peritoneal se divide en 13 regiones anatómicas (Figura 8). El tamaño de la lesión tiene en cuenta el diámetro máximo de los implantes que se distribuyen a las diferentes áreas peritoneales. Si una región está afectada por numerosos implantes tumorales, el diámetro de la mayor se mide y se registra. Los tumores primarios o recidivas localizadas en el lecho quirúrgico del tumor original son excluidos en esta evaluación. El tamaño de los implantes permite encuadrar el área peritoneal en 4 tipos (LS-0 a LS-3). LS-0 significa que no hay implantes. LS-1 se refiere a los implantes que son visibles, con un tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro. LS-2 identifica los nódulos mayores de 0,5 cm y menores de 5 cm. LS-3 se refiere a los implantes con un diámetro mayor de 5 centímetros o la presencia de implantes múltiples confluentes entre sí. Este índice tiene un valor pronóstico. Así, Elías et al.⁴¹² informaron que la supervivencia fue significativamente mejor cuando el PCI fue inferior a 16,8 en pacientes intervenidos por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Sugarbaker⁴¹³ comunicó en una serie de 100 pacientes con carcinomatosis de cáncer de colon una tasa de

supervivencia a 5 años del 50% cuando el PCI era inferior a 10, del 20% con un PCI entre 11-20 y del 0% si el PCI era mayor de 20.

Figura 8. Representación gráfica del índice de carcinomatosis peritoneal de Sugarbaker.



2.2.5.2 Sistema de estadificación de Lyon.

Descrito por primera vez en 1994 por Gilly⁴¹⁴, tiene en cuenta el tamaño de los implantes tumorales (<5 mm, 5 mm a 2 cm, 2 cm) y su distribución (localizada o difusa), dividiendo la extensión peritoneal en cuatro estadios (Tabla 11).

Tabla 11. Sistema de Lyon de clasificación de la extensión peritoneal.

Estadio	Descripción de la enfermedad peritoneal
0	No enfermedad macroscópica
1	Enfermedad <0.5 cm en una región abdominal
2	Enfermedad <0.5 cm con distribución difusa en el abdomen
3	Enfermedad entre 0.5-2 cm
4	Enfermedad >2 cm

2.2.5.3 PCI simplificado del grupo holandés (SPCI).

El instituto del cáncer holandés⁴¹⁵, en función del tamaño de los implantes peritoneales, clasifica estos en grandes (> 5 cm), medianos (1-5 cm) o pequeños (<1 cm). La distribución del tumor en esta clasificación se registra de acuerdo con la presencia de depósitos tumorales en siete áreas:

- Región sudiafragmática derecha.
- Región subdiafragmática izquierda.
- Región subhepática.
- Epiplón y colon transverso.
- Intestino delgado incluyendo su mesenterio.
- Región ileocecal.
- Región pélvica.

2.2.5.4 Clasificación de la japanese research society for gastric cancer carcinomatosis staging (JRSGS).

En Japón, la carcinomatosis peritoneal del cáncer gástrico está clasificada por la JRSGC como sigue:

- P0: sin implantes en el peritoneo.
- P1: implantes peritoneales directamente adyacente al peritoneo del estómago, incluyendo el omento mayor.
- P2: implantes pequeños y dispersos o metástasis ováricas.
- P3: numerosos implantes peritoneales difusos.

Esta clasificación se ha utilizado en los estudios japoneses como un preciso indicador cuantitativo pronóstico. Fujimoto et al⁴¹⁶ comunicaron unas tasas de

supervivencia significativamente menores en pacientes con carcinomatosis P3 que en los pacientes con P2 o P1 después de la cirugía citorreductora combinada con HIPEC. También la calidad de vida tras la cirugía era diferente en función del estadio.

2.2.6 CIRUGÍA DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

2.2.6.1 Procedimientos de peritonectomía.

La realización de cirugías extensas con procedimientos de peritonectomía está bien definida en cuanto a la técnica quirúrgica se refiere^{409,417}. El seguimiento de los preceptos inicialmente descritos por Sugarbaker, persiguen eliminar el tumor macroscópico presente en el peritoneo parietal y visceral, además de la exéresis de las vísceras y estructuras infiltradas tumoralmente. Se realiza la extirpación del peritoneo y de las estructuras cuando están visiblemente afectadas por el tumor. Los procedimientos de peritonectomía constituyen hasta un total de 6 pasos que deben realizarse ordenada y secuencialmente, siempre dependiendo de la extensión y de la distribución de la carcinomatosis peritoneal:

- Peritonectomía de la pared abdominal anterior.
- Peritonectomía de ambos diafragmas.
- Omento mayor y bazo.
- Vesícula biliar, ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson.
- Bursa omental.
- Peritonectomía pélvica, unión recto sigma, útero y anexos.

Para la realización de las peritonectomía se utiliza el electrocauterio con punta redonda. Se atribuyen ventajas a este terminal de electrocauterio, como evitar la carbonización de los tejidos, menor riesgo de perforación de víscera hueca en comparación con el terminal en “pala” y evitar la diseminación de las células tumorales.

La extirpación de los implantes múltiples o muy extendidos por amplias zonas del peritoneo parietal se realiza mediante el “stripping” de la correspondiente

región anatómica peritoneal. Las lesiones que afectan al peritoneo visceral de forma focal y sin invadir en profundidad el aparato digestivo u otras estructuras anatómicas son electroevaporadas con el bisturí eléctrico hasta lograr la desaparición completa de los implantes y la esterilización del lecho tumoral. Los implantes voluminosos, la confluencia de varios de ellos o la invasión tumoral en profundidad de un órgano o estructura anatómica obligan a la exéresis del foco tumoral asociando la exéresis del órgano invadido.

Se recomienda la peritonectomía sistemática de todas las regiones, en aquellos tumores que se originan primariamente en el peritoneo y que lo comprometen de forma difusa.

La decisión de realizar la cirugía radical se confirma después de la rigurosa exploración abdominal, la determinación del PCI y, fundamentalmente, tras asegurar las posibilidades técnicas de conseguir una citorreducción completa CC-0/CC-1.

2.2.6.2 Posición e incisión quirúrgica.

Se coloca al paciente en posición de decúbito supino permitiendo el acceso completo al periné durante el procedimiento quirúrgico (Figura 9). La posición debe ser cuidadosamente vigilada y auditada por el cirujano que lleva a cabo la intervención, cuidando de evitar el problema del decúbito en regiones acras, especialmente en este tipo de pacientes, sometidos a procedimientos muy largos. Cualquier zona acra debe ser protegida con elementos acolchados. Es muy útil la colocación de sistemas de compresión venosa en miembros inferiores para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Medidas físicas como la utilización de mantas de calor o mantas refrigerables pueden ser de utilidad en el mantenimiento de la homeostasis térmica durante cada una de las diferentes fases del procedimiento.

Referente a la vía de acceso, ésta debe ser amplia. Se recomienda una laparotomía media extensa, desde apéndice Xifoides hasta el pubis (Figura 10).

Figura 9. Posición habitual de los pacientes sometidas a citorreducción.



Figura 10. Vía de abordaje. Laparotomía xifopubiana.



2.2.6.3 Peritonectomía pélvica.

El peritoneo es desinsertado de la superficie posterior de la incisión abdominal inferior, dejando al descubierto el músculo recto anterior desde el ombligo. En el extremo inferior de la laparotomía, el peritoneo se separará de la vejiga de la orina, tras la sección de los restos del uraco, que puede servir como referencia y para tracción de la misma. El llenado intermitente de la vejiga puede ser de gran utilidad para el cirujano en el inicio de la peritonectomía vesical (Figura 11). Lateralmente y en la mujer, encontraremos los ligamentos redondos (Figura 12) en su trayecto por el orificio inguinal profundo hacia el canal inguinal (conducto peritoneo-vaginal de Nüch). Continuando en profundidad por la pared lateral de la pelvis hacia el retroperitoneo, el cirujano tendrá cuidado de no lesionar los vasos ilíacos, la vena ovárica y el uréter (Figura 13). Los vasos ováricos se ligan altos. Lateralmente al cuerpo y cuello uterino, los parametrios se localizan y seccionan tras ligadura o sellado instrumental. Tras la sección de la cúpula vaginal (Figuras 14 y 15), se continúa hacia atrás, entrando en el tabique rectovaginal, completando la resección del fondo de saco de Douglas. Si está indicada la realización de una resección del rectosigma (Figura 16). Se selecciona el punto de corte del recto y se prepara el mesorrecto para su sección. Tras la sección del recto, la pieza completa de pelvipertonectomía (Figura 17) se extrae. La reconstrucción del tránsito se suele realizar mediante sutura mecánica con grapadora circular, bajo los preceptos de cualquier anastomosis digestiva.

Figura 11. Peritonectomía pélvica. Desinserción del peritoneo prevesical.

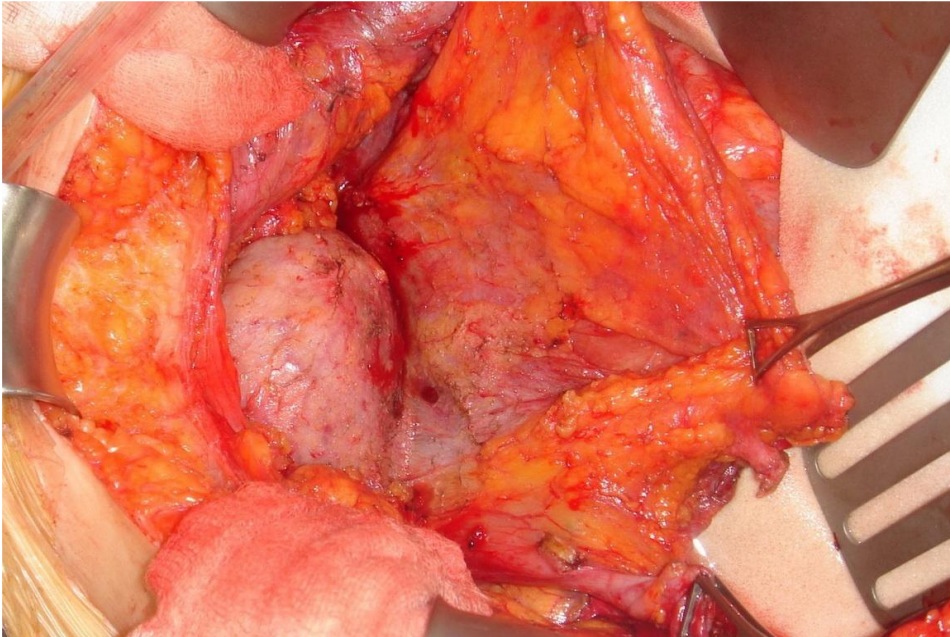


Figura 12. Visión lateral de la vía extraperitoneal. Ligamento redondo (izquierda). Cruce del uréter con la arteria uterina (derecha).

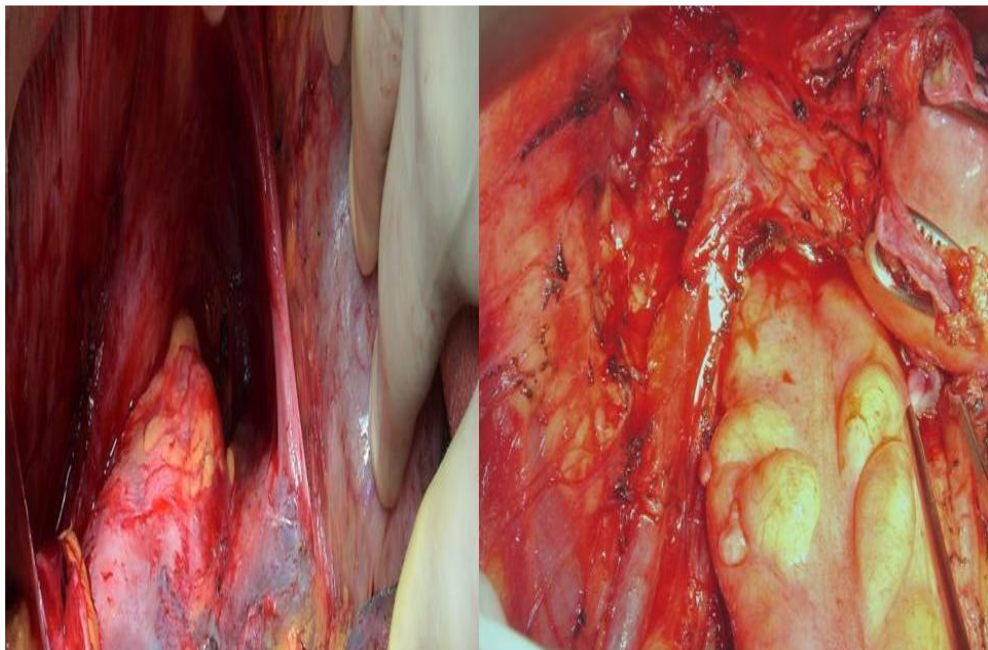


Figura 13. Vista del muñón vaginal tras peritonectomía pélvica.

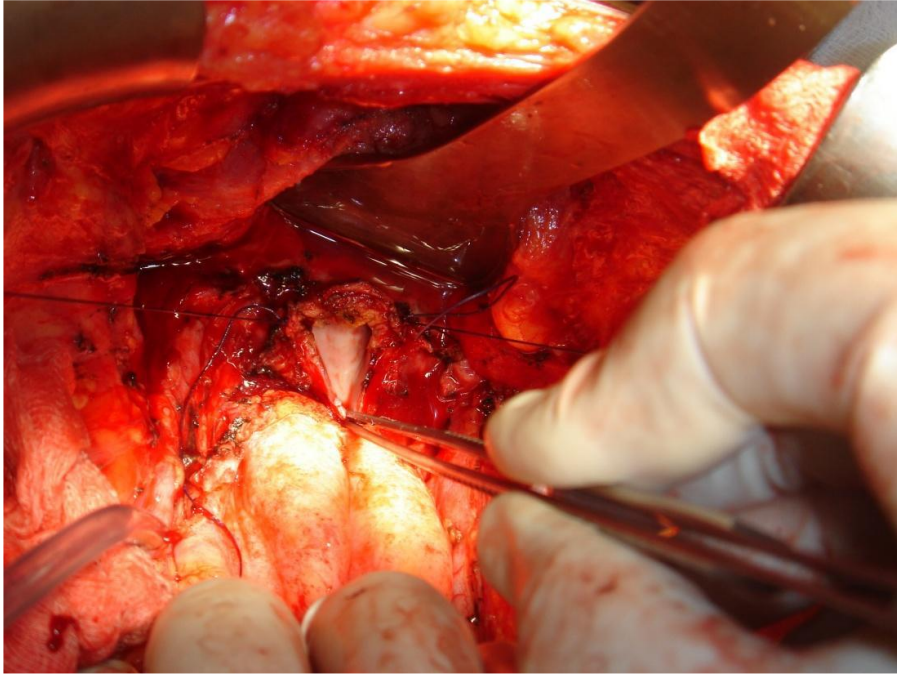


Figura 14. Cierre del muñón vaginal.

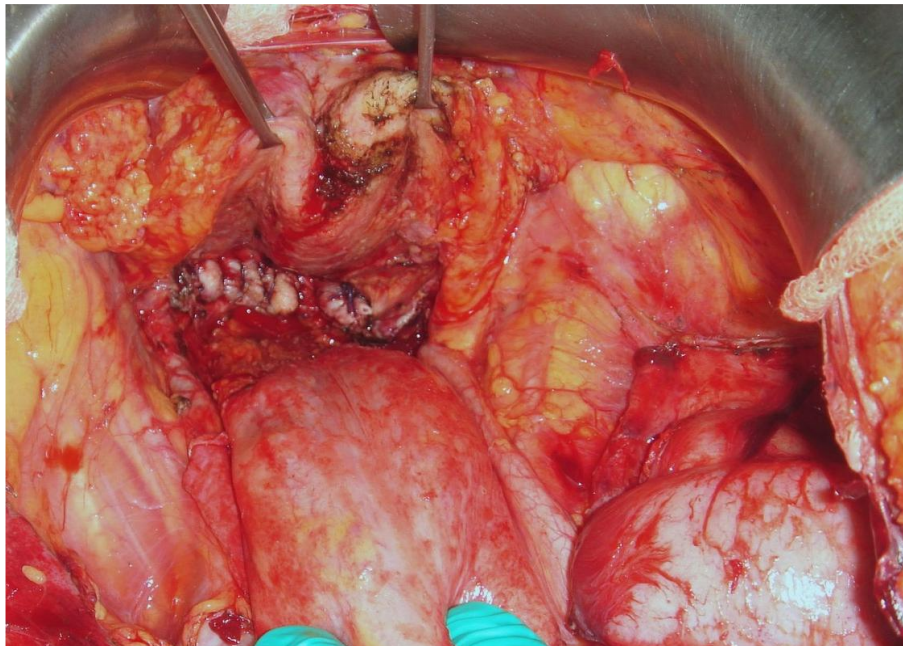


Figura 15. Peritonectomía pélvica que incluye útero, anejos, fondo de saco de Douglas y rectosigma.

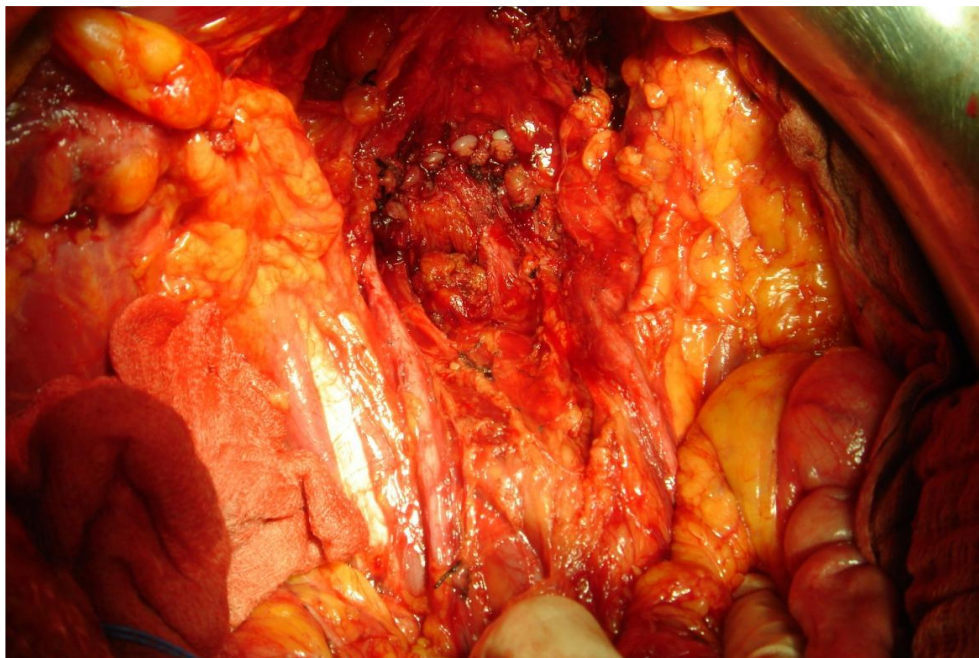
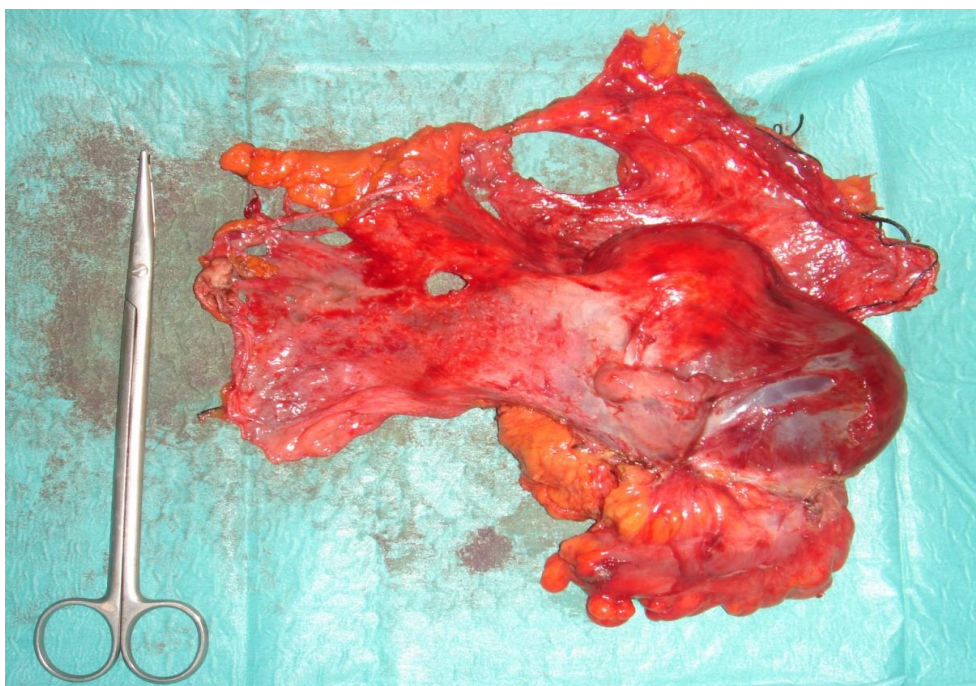


Figura 16. Especimen quirúrgico.



2.2.6.4 Resecciones del tracto urinario.

Si es preciso la resección del uréter (Figura 17 y 18), la técnica utilizada para la restauración del flujo urinario dependerá de múltiples factores: el grado funcional de ambos riñones, la altura a la que el uréter se encuentra comprometido, las características anatómicas del uréter contralateral y el grado de afectación de la vejiga. Los principios que deben regir la técnica continúan siendo la escisión completa de lesiones patológicas, la seguridad del aporte vascular del uréter, el drenaje correcto y la realización de la anastomosis con el uréter espatulado y libre de tensión uniendo mucosa con mucosa. Cuando la lesión ureteral se encuentra por debajo del cruce del uréter con la arteria iliaca común, existen numerosas alternativas para la resolución de la continuidad del flujo urinario. En general, se debe intentar evitar la anastomosis termino-terminal del uréter, dado el mayor índice de complicaciones que presenta posteriormente, fundamentalmente la estenosis. A menudo es preferible el reimplante ureteral a vejiga realizando una vejiga psoica (psoas hitch) (Figura 19) si el cabo del uréter se encuentra por debajo del cruce de los vasos ilíacos o utilizando un colgajo de vejiga (Boari) si se encuentra por encima de éstos. En caso de lesiones de los tercios medio y superior del uréter (por encima del cruce con la arteria iliaca) si el defecto es pequeño pueden ser reparadas mediante ureteroureterostomía termino-terminal espatulada y en caso de pérdidas extensas de uréter otras medidas como la movilización del riñón, la transureteroureterostomía, el autotransplante o la interposición de un segmento de intestino delgado puede ser necesario. Después de estos procedimientos es mandatorio el uso de un catéter doble J. La opción de la transureteroureterostomía o cruce ureteral cobra además especial importancia en lesiones altas con radioterapia pélvica previa. La interposición de un asa de intestino delgado (ileocistoplastia), es preferible en pacientes en los que además del uréter se asocia una resección extensa de la vejiga o existe riesgo de una vejiga de escasa capacidad por el volumen resecado. Transureteroureterostomía o cruce ureteral, es una opción válida en lesiones ureterales por encima de la arteria iliaca común o en pacientes con radioterapia pélvica previa. Su uso en pacientes con afectación pélvica unilateral puede evitar una exenteración pélvica completa.

Figura 17. Recidiva pélvica que infiltra uréter izquierdo.

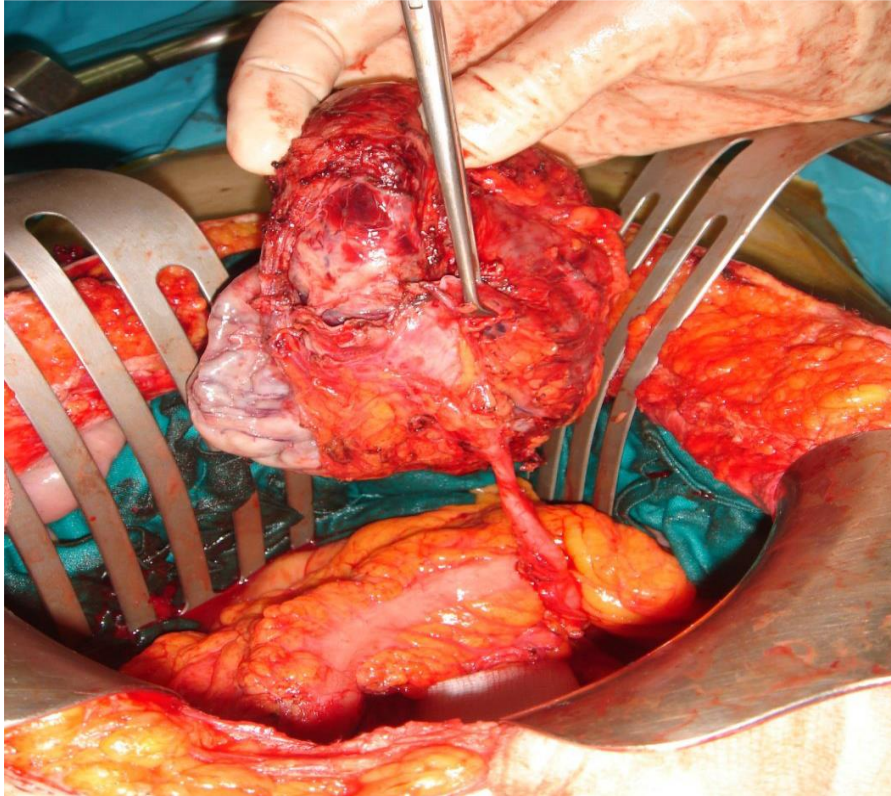


Figura 18. Pieza de resección que incluye la recidiva tumoral y un segmento del uréter.

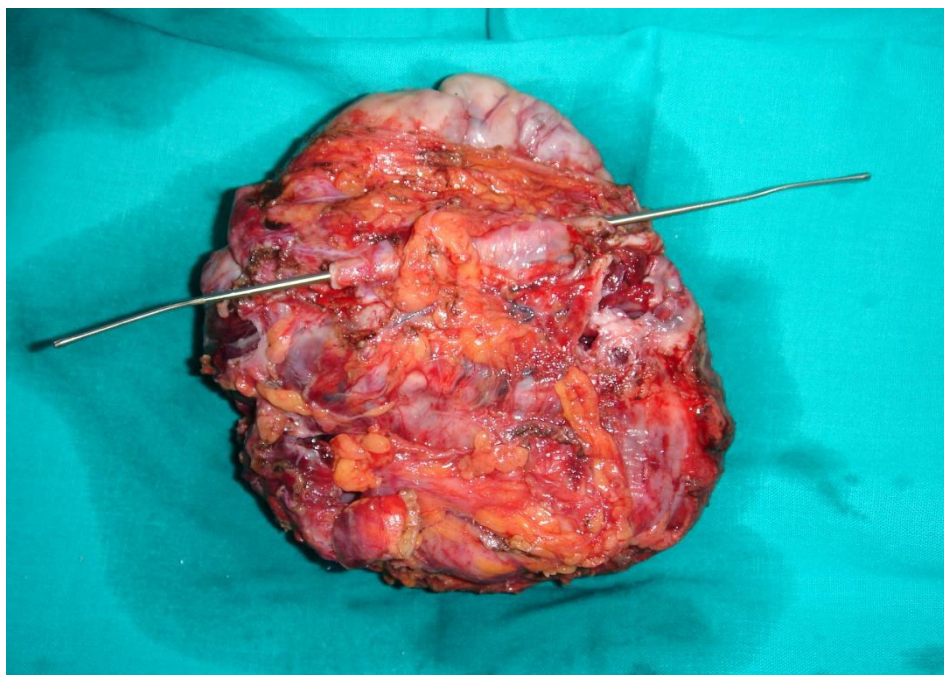


Figura 19. Reconstrucción del tránsito urinario mediante reimplante ureteral a vejiga.



2.2.6.5 Omentectomía mayor con o sin esplenectomía y exploración del estómago.

La omentectomía es un gesto obligatorio en pacientes con carcinomatosis peritoneal. Además de constituir un gesto quirúrgico frecuente, permite liberar la mitad anterior del abdomen para abordar el resto de la cavidad peritoneal. El omento mayor se eleva y es separado del colon transversal (Figura 20). Esta maniobra deja expuesto todo el mesocolon transversal y la cara anterior del páncreas. Los vasos de la arcada gastroepiploica, en la curvatura mayor gástrica, son sistemáticamente ligados mediante disección y ligadura o con instrumentos quirúrgicos sellantes-hemostáticos (Figura 21). La omentectomía es total, hasta los vasos cortos gástricos. El antro gástrico, por su posición relativamente fija, puede estar afecto por la carcinomatosis peritoneal y en ese caso es necesario realizar una antrectomía. Si es precisa una esplenectomía, ésta se puede realizar en bloque junto a la omentectomía (Figura 22), traccionando del bazo y liberándolo de sus adherencias peritoneales posteriores hasta visualizar la arteria y vena esplénica en su entrada al hilio.

Figura 20. Exposición del eplon mayor desinsertado del colon transverso. Puede verse el inicio de la arcada de la gastroepiloica.

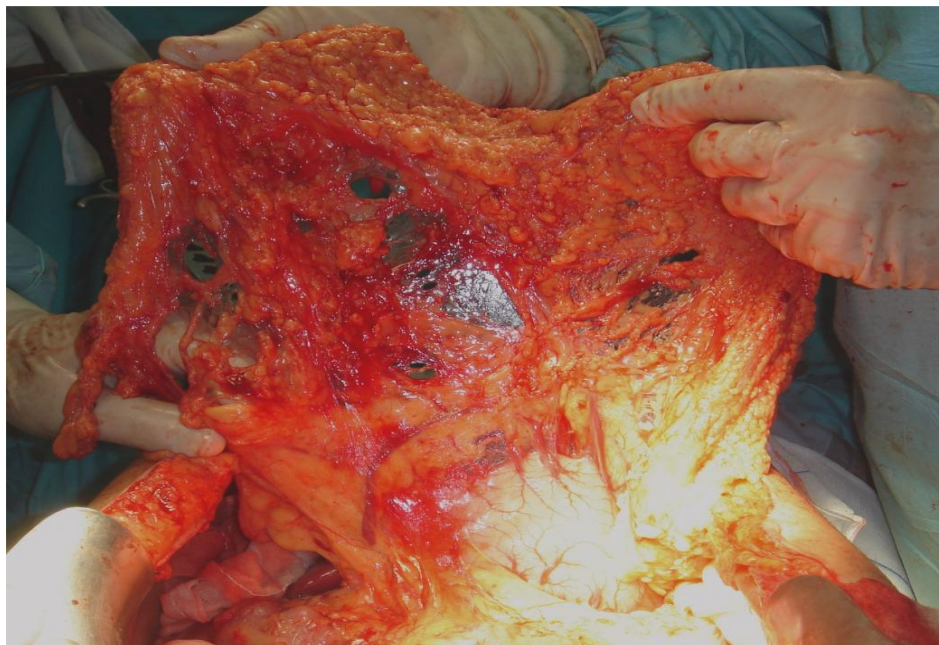


Figura 21. Omentectomía radical sin conservar la arcada de la gastroepiloica.

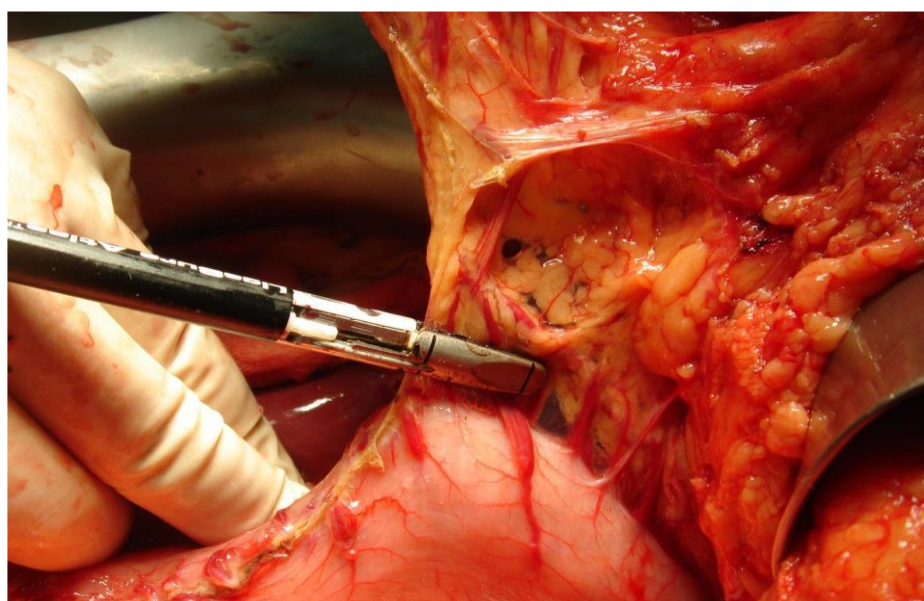
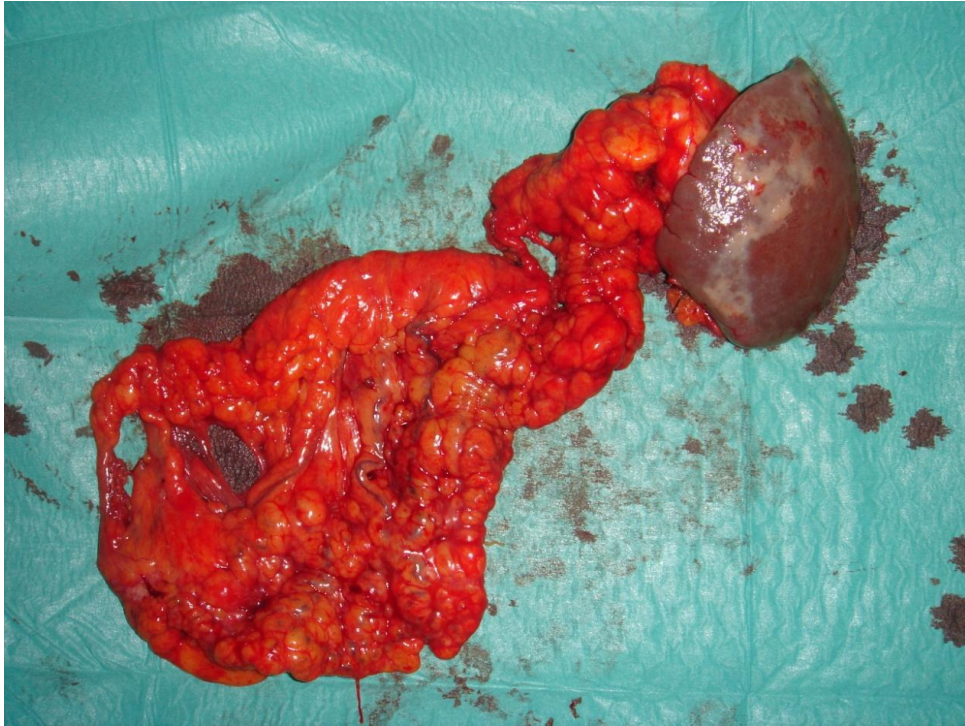


Figura 22. Omentectomía y esplenectomía monobloque.



2.2.6.6 Hilio hepático-omentectomía menor.

La vesícula biliar es extirpada, preferiblemente de fondo a cuello, hasta localizar los elementos císticos. La disección del peritoneo que reviste la porta hepatis continúa con el omento menor hacia la derecha, con cuidado de no lesionar las estructuras vasculobiliares hepáticas. Tras la resección del epiploón menor en su inserción izquierda (Figuras 23 y 24), podemos observar cómo se expone el lóbulo caudado. Hay que tener cuidado de no traumatizar a la superficie anterior del proceso caudado. El suministro de sangre segmentaria del lóbulo caudado se encuentra en la superficie anterior de este segmento del hígado, y la hemorragia puede ocurrir con un traumatismo superficial. También una arteria hepática izquierda puede cruzar el omento menor hacia el hígado procedente de la coronaria estomáquica. Esta última debe conservarse ya que si hemos realizado previamente una resección radical del omento mayor, supondrá el principal aporte arterial al estómago.

Figura 23. Omentectomía menor.

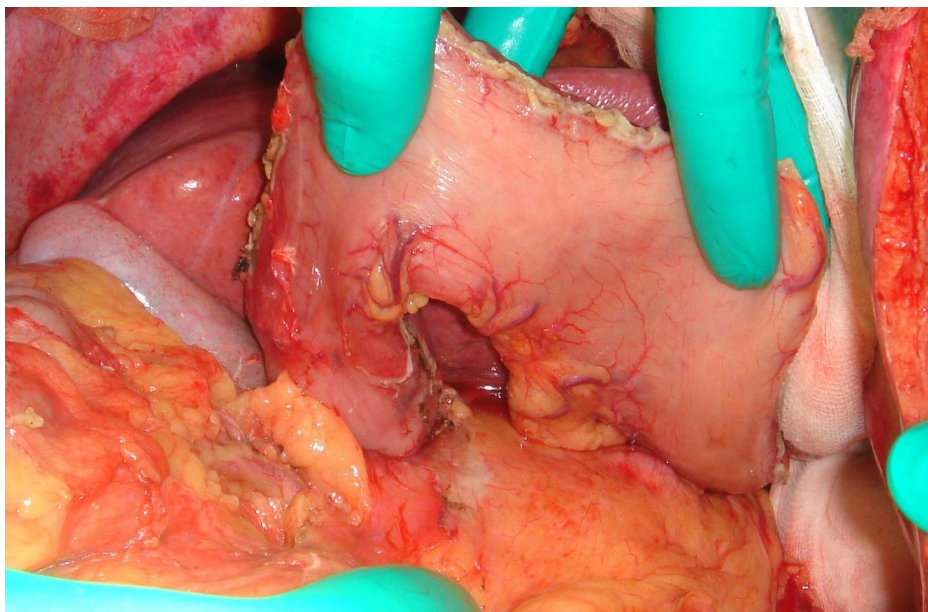
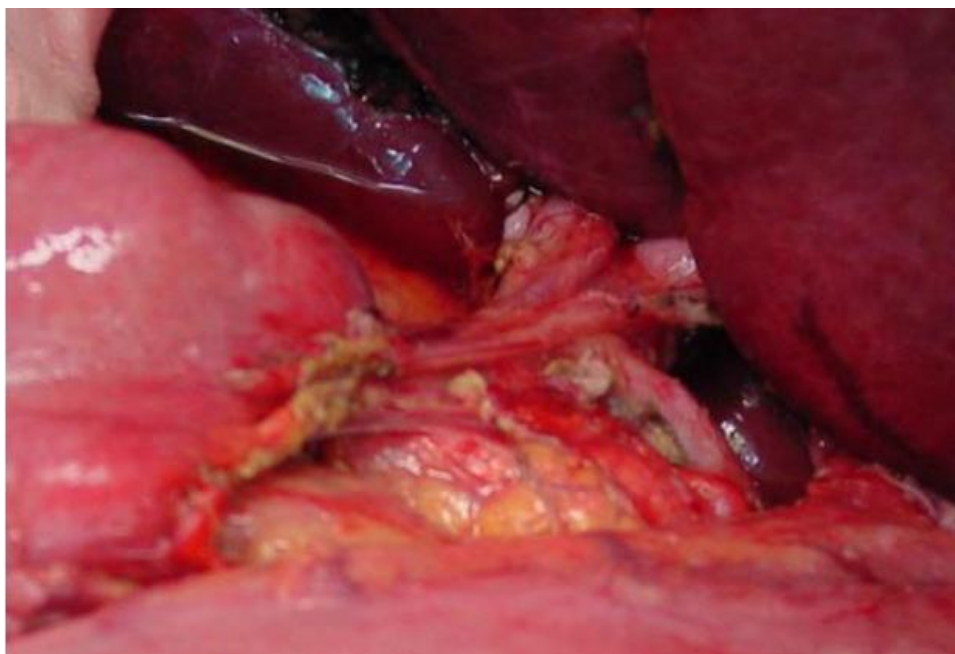


Figura 24. Colectomía, omentectomía menor y disección de los elementos del hilio hepático.

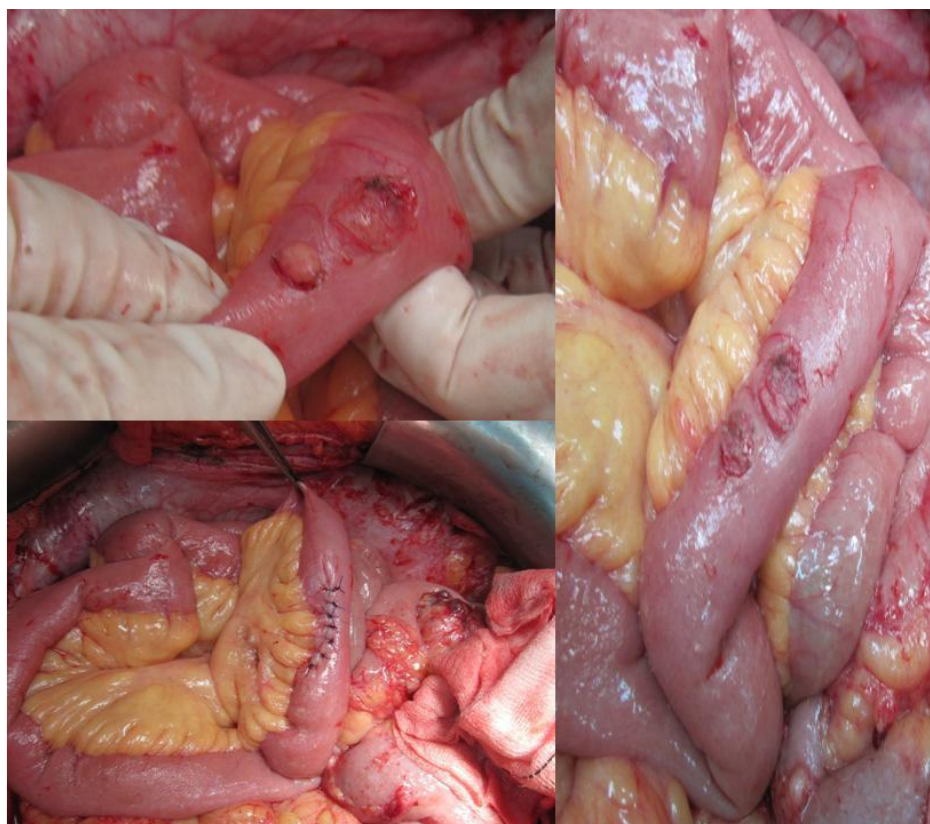


2.2.6.7 Citorreducción del intestino delgado.

Las características histológicas y la profundidad de la invasión de los implantes peritoneales varían según la histología y agresividad del tumor original. Sobre la base de la extensión de la invasión, el tamaño del nódulo tumoral y su localización anatómica en la pared del intestino, se puede clasificar la afectación de intestino delgado en cinco tipos:

- Tipo 1. Nódulos no invasivos, de pequeño tamaño que no afectan más allá de la serosa. La resección con tijera de forma superficial es factible y usualmente no hay necesidad de reparación seromuscular.
- Tipo 2. Pequeños nódulos invasivos en la región anti-mesentérica del intestino delgado. Estos nódulos invasores no se separan de la capa muscular del intestino delgado y se requiere una resección de espesor variable pero que permite mantener la integridad de la mucosa y submucosa. Es preciso la realización de un cierre posterior con puntos del defecto creado durante su escisión (Figura 25).
- Tipo 3. Nódulos de tamaño moderado, invasivos, de localización anti-mesentérica. Requieren una resección de espesor total elíptica de la parte anti-mesentérica de la pared intestinal.
- Tipo 4. Se incluyen aquí todos los tamaños de los nódulos invasoras tanto en el meso como en la porción antimesentérica. Éstos requieren una resección de un segmento de intestino delgado aunque pudiendo conservar el meso del mismo.
- Tipo 5. Grandes nódulos invasoras. Estas lesiones requieren una resección segmentaria con amplios márgenes en la pared del intestino y el mesenterio.

Figura 25. Implantes tipo 2 en el intestino delgado (arriba izquierda) resecaados (derecha) con sutura de la seromuscular (abajo izquierda).



La citorreducción del meso del intestino delgado suele ser más sencilla. Los nódulos invasivos requieren a veces la resección de una pastilla completa de mesenterio, lo que debe imprimir prudencia al cirujano que vigilará la integridad del aporte vascular del segmento intestinal adyacente por si fuera necesaria una resección del mismo. El resto de implantes pueden ser resecaados mediante exéresis de fragmentos de peritoneo visceral del meso o electrofulguración con punta de bola cuando estos son dispersos y numerosos (Figuras 26 y 27).

Figura 26. Afectación difusa del mesenterio del intestino delgado sin afectación de la serosa del tubo digestivo.

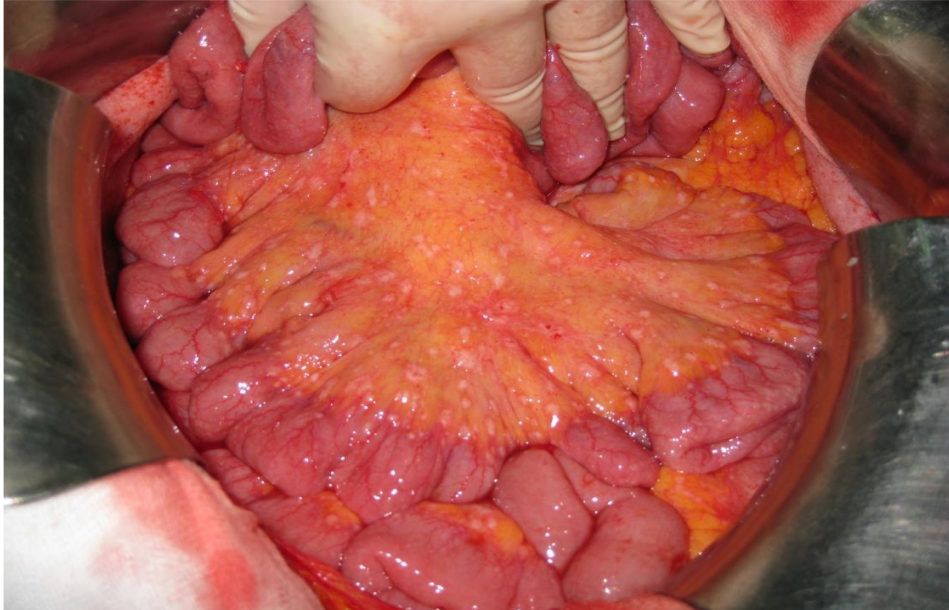


Figura 27. Citorreducción de los implantes del mesenterio del intestino delgado mediante electroevaporación con bisturí de punta de bola.



La afectación masiva de la serosa del intestino delgado (Figura 28) es considerada como un criterio de irresecabilidad y supone una de las limitaciones más importantes para la consecución de una cirugía óptima.

Figura 28. Afectación masiva de la serosa del intestino delgado.



2.2.6.8 Hipocondrio derecho.

El peritoneo es separado de la vaina posterior del músculo recto anterior derecho para comenzar la peritonectomía en el cuadrante superior derecho del abdomen. El uso de bisturí eléctrico con punta de bola en corte puro es de gran utilidad para disecar la interfaz entre el tumor y el tejido normal del músculo diafragmático. La disección continúa lateralmente a la derecha para encontrar la grasa perirrenal que cubre el riñón derecho. Es frecuente la visualización de la glándula suprarrenal derecha. Hay que tener cuidado de no lesionar las venas suprahepáticas ni la vena cava retrohepática. Cuando las lesiones invaden en profundidad en ocasiones es precisa la resección de una pastilla de diafragma si queremos conseguir una resección completa de la enfermedad a este nivel. Tras la resección de la enfermedad diafragmática, podemos continuar la disección de la enfermedad que asienta a nivel del ligamento falciforme y reseca los implantes

peritoneales que se apoyan en la superficie de la cápsula de Glisson (Figuras 29 y 30).

Figura 29. Inicio de la peritonectomía diafragmática derecha.

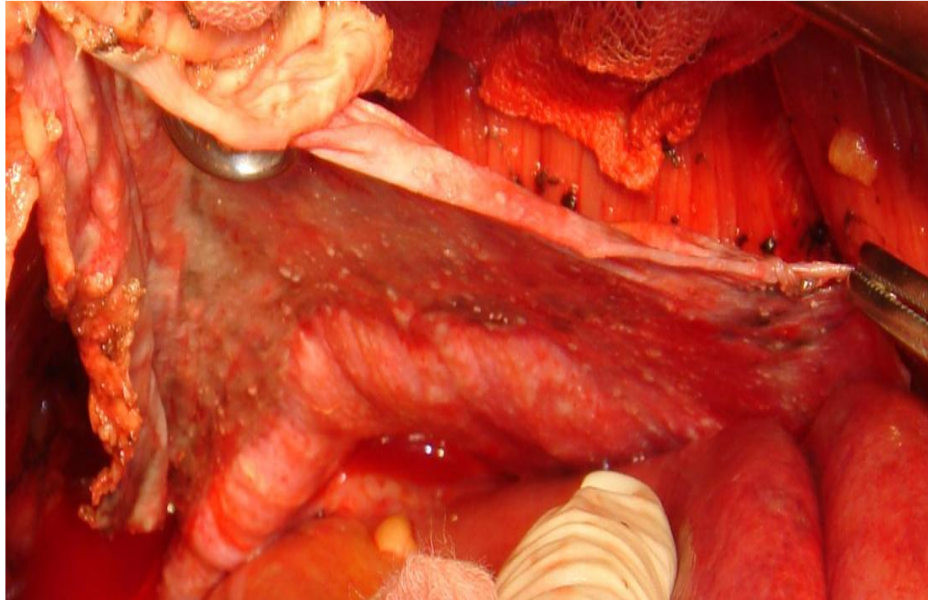
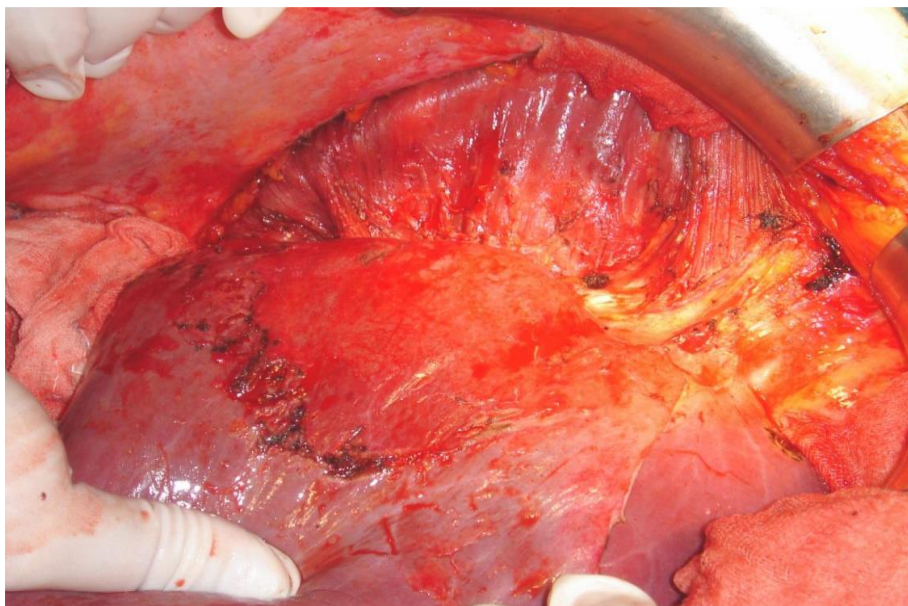


Figura 30. Peritonectomía diafragmática derecha con resección parcial de la cápsula de Glisson.



2.2.6.9 Hipocondrio izquierdo.

Es preciso quitar todo el peritoneo parietal invadido por la carcinomatosis peritoneal, para ello se comienza por detrás de los músculos rectos del abdomen, avanzando hacia la cúpula diafragmática izquierda. Para lograr una exposición adecuada de esta región es necesario movilizar el ángulo esplénico del colon. También se debe movilizar el bazo, aunque sólo se realizará la esplenectomía si el bazo está afecto por el tumor. Si se hace la esplenectomía, es fundamental realizar una disección minuciosa de los vasos hiliares para no lesionar la cola del páncreas. Cualquier ligadura en masa en esta zona conlleva la posibilidad de que aparezca una fístula pancreática en el postoperatorio.

2.2.7 CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC) POR LAPAROSCOPIA.

2.2.7.1 Cirugía citorreductora por abordaje laparoscópico.

El interés en el abordaje laparoscópico para la cirugía oncológica ha aumentado durante la última década, siendo un abordaje factible en cirugías oncológicas complejas, como el hígado o el páncreas.

Sin embargo, la cirugía citorreductora por vía laparoscópica ha sido descrita en un número limitado de estudios. Fanning et al.⁴¹⁸, realizaron citorreducción laparoscópica con éxito en una serie de 23 pacientes con cáncer de ovario avanzado primario. Dos trabajos del grupo de Esquivel et al.^{419,420}, informaron de la factibilidad de la citorreducción laparoscópica con HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal de tumores apendiculares o mesoteliomas. En su experiencia inicial de 13 pacientes, informaron de una tasa de conversión del 23% (3 pacientes), con una media de PCI de 4 y una estancia hospitalaria media de 6 días. Las conversiones se debieron a razones técnicas en 2 pacientes y por PCI mayor de 10 en el otro paciente. Las complicaciones grado III y IV fueron del 20% (2 pacientes) en el grupo de laparoscopia. En el segundo trabajo del mismo grupo con una experiencia más reciente sobre 19 pacientes con pseudomixoma peritoneal limitado y de origen apendicular, la tasa de conversión fue menor (sólo un paciente

por razones técnicas), el PCI fue de 4.2 y la estancia media fue de 5.3 días, similares a su estudio anterior. La morbilidad fue menor y el tiempo operatorio medio fue de 252 minutos. Estos resultados sugieren, una vez más, que la experiencia puede disminuir la tasa de morbilidad.

Passot et al.⁴²¹ en una cohorte de 16 pacientes con las mismas características compararon el abordaje laparoscópico con el abordaje tradicional (8 vs 8). En el abordaje laparoscópico todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de citorreducción completa y no se necesitó conversión a laparotomía. La mediana de tiempo quirúrgico fue de 210 (150-300) vs 240 (210-360) minutos y mediana de estancia hospitalaria de 12 (9-18) vs 19 (13-33) días, en el grupo laparoscópico frente al grupo abierto, respectivamente. Un paciente tuvo una complicación postoperatoria (hematoma intraperitoneal tratado mediante drenaje radiológico) frente a cuatro en el grupo abierto.

Park et al.⁴²² presentó un serie de 29 pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal sometidos a cirugía citorreductora laparoscópica y quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana. De los 29 pacientes, 15 fueron sometidos a cirugía laparoscópica y 14 se sometieron a cirugía abierta. Las características de los pacientes no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos. La tasa de complicaciones y la estancia hospitalaria fueron menores en el grupo laparoscópico. Sin embargo, los resultados fueron similares entre los dos grupos con respecto al grado de citorreducción y la supervivencia global. El grupo laparoscópico tuvo una citorreducción completa del 86,7% y una morbilidad operatoria del 13,3%. La mortalidad operatoria tuvo lugar en un paciente después de la cirugía abierta.

2.2.7.2 Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) por laparoscopia.

La vía laparoscópica no solo ha sido comunicada como arma diagnóstica, sino que ha permitido también la realización de HIPEC, sobre todo en pacientes con ascitis debilitante y refractaria al tratamiento médico.

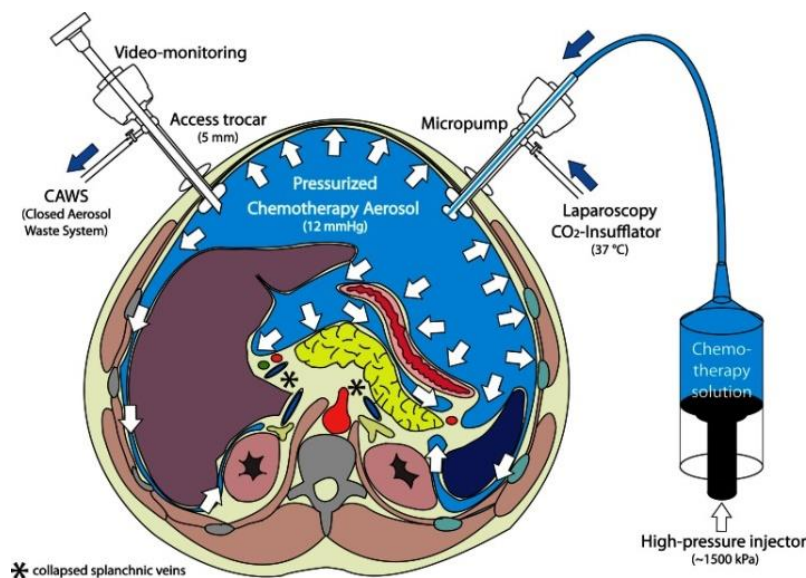
Faschiano et al.⁴²³ comunicó la resolución de ascitis refractaria en 5 casos de carcinoma gástrico tratados mediante la infusión laparoscópica de mitomicina C y

cisplatino a 45 °C durante 60-90 minutos. Garofalo et al.⁴²⁴ comunicó una serie heterogénea de 14 casos de ascitis intratable en los que realizó HIPEC con varios citostáticos en función de la etiología (utilizó carboplatino, cisplatino y mitomicina C) durante 90 minutos a 42 grados. Consiguió un control de la ascitis en los 14 pacientes incluidos. Ba et al, en una serie de 16 pacientes con ascitis maligna por carcinomatosis peritoneal gástrica, consiguió una remisión completa en 14 de ellos y parcial en los otros 2.

2.2.7.3 PIPAC.

La quimioterapia con aerosol intraperitoneal presurizada (PIPAC) es un nuevo tratamiento en el que se aplican bajo presión quimioterápicos como un aerosol en la cavidad peritoneal facilitando la biodisponibilidad local en comparación con la quimioterapia intraperitoneal convencional (Figura 31).

Figura 31. Mecanismo de aplicación del sistema PIPAC⁴²⁵.



Teóricamente la farmacocinética de la PIPAC permiten utilizar una dosis mínima de fármacos alcanzando una concentración intraperitoneal mayor que en la HIPEC, debido a que la presión intra-abdominal aumenta la absorción de los tejidos y la concentración del fármaco intra-tumoral y la micronización del agente

citostático crea una película delgada de microgotas en toda la cavidad peritoneal, lo que aumenta el área de superficie de contacto entre el quimioterápico y los tejidos.

Solass et al.⁴²⁵, describieron la primera aplicación de PIPAC en pacientes humanos obteniendo unos resultados preliminares prometedores. Robella et al.⁴²⁶, presentaron un estudio con 40 administraciones de PIPAC en 14 pacientes con buena tolerancia sin complicaciones mayores postoperatorias ni alteraciones de la función hepática ni renal.

Tempfer et al.⁴²⁷ presentaron un estudio fase 2 sobre PIPAC en mujeres con cáncer de ovario recurrente. Sesenta y cuatro pacientes fueron estudiadas de las que sólo 53 fueron incluidas para el análisis por incapacidad de un acceso laparoscópico. De ellas, un 62% de las pacientes obtuvieron una respuesta al tratamiento. La regresión del tumor en la histología y la mejora en el PIC se observó en 26 (76%) y en 26 (76%) pacientes, respectivamente, sin asociarse ninguna muerte al procedimiento.

2.2.8 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).

El tratamiento con HIPEC se realiza durante la intervención, una vez concluida la citorreducción quirúrgica. La solución citostática se administra directamente en la cavidad peritoneal, con abdomen abierto o cerrado, mediante un sistema de recirculación continua. La temperatura media aceptada hoy en día parece ser la que se encuentra en un rango entre 42-43 °C^{428,429}. Temperaturas superiores pueden aumentar el riesgo de daño térmico del intestino delgado y por debajo de este rango de temperatura la eficacia de esta técnica parece disminuir. Por cada grado menos de temperatura alcanzada, la ganancia obtenida con la hipertermia disminuye un 50%^{428,429}.

Para que la HIPEC sea eficaz debe bañar todas las superficies peritoneales debe mantenerse una temperatura homogénea, lo más cercana posible a los 42-43 °C. Para conseguirlo, es necesario contar con un circuito cerrado, con recalentamiento y recirculación permanente del líquido de perfusión.

Excluyendo la técnica de abdomen expandido, preconizada por algunos grupos japoneses, actualmente en desuso, existen 3 modalidades de aplicación de la HIPEC⁴³⁰:

- Técnica abierta (técnica del coliseo): tras la citorreducción, se tracciona la piel mediante una sutura continua que eleva la misma hacia las barras del separador, generalmente un separador tipo Thompson, generándose una cavidad, receptáculo de la solución del quimioterápico (Coliseo). Es aconsejable contar con un potente aspirador de humos para la recogida de los mismos. El cirujano se mueve continuamente para favorecer el contacto con todas las superficies peritoneales además de tener acceso a la cavidad, permitiendo incluso continuar con las maniobras de citorreducción durante todo el proceso HIPEC.
- Técnica cerrada: tras la citorreducción, se cierra la pared abdominal exteriorizándose por contraincisiones o a través de la herida los tubos que constituyen el circuito de HIPEC. La pared puede cerrarse en todo su espesor o solamente la piel. Es evidente que durante la perfusión del quimioterápico con esta técnica, se establecen presiones intraperitoneales más elevadas que en las otras modalidades. Estudios al respecto han demostrado que esta hiperpresión hace que la penetración de los citostáticos en los tejidos sea mayor. Este hecho se ha demostrado a presiones de 20-30 milímetros de mercurio con fármacos como la doxorubicina, el oxaliplatino y el cisplatino^{431,432}.
- Técnica semiabierta: básicamente es una técnica abierta modificada con un sistema de cierre de la cavidad peritoneal que permite el acceso a la misma. Combina las características de la técnica abierta sin las desventajas respecto a la exposición de humos y citostáticos⁴³³.

El debate sobre cuál es la mejor técnica para la administración de HIPEC todavía está abierto. Tras probar seis procedimientos técnicos diferentes Elías et al.⁴³⁴ demostró con un colorante que los procedimientos de HIPEC aplicados a la cavidad abdominal no conseguían bañar completamente todas las superficies peritoneales, aunque esto es actualmente objeto de controversia. Cuando toda la pared abdominal está cerrada, se establecen determinados circuitos predominantes que conducen el líquido de perfusión

directamente desde un drenaje de entrada hasta uno de salida. Los procedimientos con abdomen abierto, que permiten al cirujano desplazar continuamente los órganos, son los únicos que consiguen tratar todas las superficies.

Para que el calentamiento de la cavidad peritoneal sea rápido y adecuado, la velocidad de perfusión debe ser elevada (0,8-1 l/min). La colocación de termómetros intracavitarios permite monitorizar de forma continua la temperatura. Los tubos de salida de entrada se encuentran habitualmente a una temperatura de 44 °C, e incluso 45 °C. Los tubos de salida se colocan bajo la cúpula diafragmática izquierda y en la pelvis. Su temperatura no debe ser nunca inferior a 42 °C; así se garantiza que la temperatura en toda la cavidad peritoneal se mantenga entre 42-44 °C. Para muchos equipos, este volumen de perfusión no es fijo y depende de lo que pueda contener la cavidad peritoneal de cada paciente. Para conseguir idénticas concentraciones en todos los pacientes, algunos grupos calculan el volumen de líquido que se debe perfundir en función de la superficie corporal, como se hace con la dosis de quimioterapia. Habitualmente se emplean volúmenes adaptados a cada paciente de 2 l/m² de superficie corporal. De esta manera recomiendan expresar las dosis de quimioterapia en mg/m²/l.

Los fármacos más utilizados en HIPEC están reflejados en la Tabla 12.

Tabla 12. Principales fármacos utilizados y sus características farmacocinéticas en HIPEC.

CITOSTÁTICO	PM (Da)	DOSIS (mg/m ²)	AUC	PENETRACIÓN (mm)	HIPERTERMIA
Agentes alquilantes Mitomicina-C	334,3	35	10-23,5	2	+
Platinos Cisplatino	300,1	90-250	13-21	1-3	+
Carboplatino	373,3	350-800	18	0,5	+
Oxaliplatino	397,3	460	16	1-2	+
Agentes antimicrotúbulos Paclitaxel	853,9	20-175	>1000	>80 cc	ND
Docetaxel	861,9	40-156	552	ND	+
Agentes que actúan con topoisomerasas Mitoxantrone	517,4	28	115	5-6 cc	(+/-)
Doxorrubicina	543,5	60-75	230	4-6 cc	+
Antimetabolitos 5-fluorouracilo	130.1	650	367	0,2	-

PM: Peso molecular; AUC: Área bajo la curva; cc: Capas de células; ND: No disponible.

2.2.9 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC).

Varias son las críticas que se han hecho a esta modalidad terapéutica. El hecho de administrar el quimioterápico en el postoperatorio inmediato, donde ya se han formado adherencias, determina a priori una imposibilidad para la difusión diáfana de los mismos. Además del discomfort para la paciente, el manejo postoperatorio en este tipo de pacientes es más complejo, aconteciendo el tratamiento en los primeros 5 días, días clave en el desarrollo de complicaciones.

La técnica consiste en la instilación de fármacos citotóxicos a través de los drenajes abdominales, generalmente diluidos en 2-3 litros de solución, realizando un cierre de los mismos para que la solución contacte con las superficies peritoneales durante 23 horas. Después de este tiempo, se realiza la apertura de los mismos para su drenaje y evacuación, procediéndose una hora más tarde a la infusión de la nueva solución que se mantendrá durante otras 23 horas. El procedimiento generalmente dura 5 días.

Elías et al.⁴³⁵, describió el uso de EPIC en un grupo seleccionado de 24 pacientes con metástasis hepáticas y carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que fueron sometidos a cirugía combinada de resección de la enfermedad hepática y peritoneal, seguida de EPIC con mitomicina C (10 mg/m²) en el primer día y 5-fluorouracilo (15 mg/m²) en los días 2-5. La supervivencia global, tras más de 6 años de seguimiento, fueron del 41% a 3 años y del 23,6% a los 5 años. De los 24 pacientes incluidos, 14 habían sido sometidos a EPIC con el esquema descrito.

2.2.9.1 HIPEC vs EPIC.

Al comparar los dos protocolos más comunes para la realización de quimioterapia intraperitoneal, Glehen et al.⁴³⁶ y Elias et al.⁴²⁸ informaron del uso de HIPEC y EPIC entre los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Glehen et al.⁴³⁶ analizaron los resultados de 506 pacientes procedentes de 28 instituciones de todo el mundo que se sometieron a HIPEC (54%), EPIC (24%) o ambos tratamientos (22%) con una mediana de seguimiento de 53 meses. En aquellos pacientes con una CC-0, las tasas de supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años fueron del 87%, 47% y 31%, con una mediana de supervivencia de 32,4

meses. En general, las tasas de supervivencia fueron del 72%, 39% y 19% en intervalos de 1, 3 y 5 años, respectivamente. El intervalo libre de enfermedad fue del 40% en 1 año, del 16% a los 3 años, y el 10% a los 5 años. La mediana de supervivencia global fue de 19,2 meses. Hubo 20 muertes después de la operación (4%) y 116 pacientes sufrieron complicaciones mayores (22,9%).

Seis años más tarde, Elias et al.⁴²⁸ analizaron 523 pacientes procedentes de 23 centros en Francia, con una mediana de seguimiento de 45 meses. De los pacientes estudiados, la mayoría se sometieron a HIPEC, el 16% a EPIC y una fracción a las dos (1,7%), no hubo diferencias en la supervivencia de la HIPEC frente a EPIC. La mediana de supervivencia global fue de 30 meses a 5 años y hubo 5 muertes relacionadas con el tratamiento. En general a 1, 3 y 5 años las tasas de supervivencia fueron del 81%, 41% y 27% y las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron bastante similares al estudio de Glehen et al.⁴³⁶.

En la carcinomatosis peritoneal de origen apendicular otro estudio retrospectivo en Noruega de 93 pacientes comparó EPIC con HIPEC tras citorreducción completa y no mostró diferencias significativas en la supervivencia global ni en el intervalo libre de enfermedad a 10 años⁴³⁷.

Dos ensayos clínico aleatorizado se abrieron para comparar la EPIC vs HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal pero desafortunadamente se tuvieron que cerrar⁴³⁸. Actualmente, el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center está realizando el primer ensayo clínico aleatorizado fase II comparando HIPEC vs EPIC en este grupo de pacientes (ICARUS).

En el pseudomixoma peritoneal, Chua et al.⁴³⁹, comunicaron los resultados tras citorreducción y posteriormente 5-fluoruracilo (650 mg/m²) durante los primeros 5 días del postoperatorio. La solución EPIC fue administrada en 1,5 litros de líquido de diálisis y se mantuvo dentro del abdomen durante 23 horas, dejando una hora diaria los drenajes abiertos para la reposición de la solución de quimioterápico. Tres pacientes fallecieron y un 17% de los pacientes incluidos en la serie tuvieron que ser reintervenidos, con una tasa de complicaciones graves, grado III/IV, del 49%. La supervivencia a 5 y 10 años fue del 75% y del 36% respectivamente. En el análisis multivariante, el grado de diferenciación-atipa

celular y la presencia de complicaciones en el postoperatorio fueron los factores que más se relacionaron con la supervivencia de la serie. En otro estudio multicéntrico francés⁴⁴⁰, con 301 pacientes, 46 pacientes fueron tratados con EPIC con mitomicina C en el primer día postoperatorio y 5-Fluoruracilo en los días 2-5. Tras en el análisis de los datos los resultados de supervivencia fueron mejores con HIPEC que con EPIC. Los resultados de Elías et al en este estudio deben tomarse con cautela porque podrían incurrir en un sesgo al ser los pacientes con EPIC pacientes del primer período del estudio. Aunque no son excluyentes, de forma individual, la modalidad HIPEC presenta ventajas respecto a la EPIC⁴³⁰ (Tabla 13):

Tabla 13. Ventajas e inconvenientes de la HIPEC frente a EPIC.

HIPEC	EPIC
Sinergia de la hipertermia	Sin hipertermia
Equipamiento específico	No requiere medios específicos
Únicamente en centros equipados	Disponible en cualquier centro
Control de calidad necesario	No requiere control de calidad
Morbilidad derivada del calor	No morbilidad derivada del calor
Tratamiento de toda la cavidad	Algunas zonas no son tratadas
Breve (30-90 minutos)	Prolongada (5 días)
Menores tasas fístulas anastomóticas	Mayores tasas fístulas anastomóticas
Más eficaz (estudios aleatorizados)	Menos eficaz

2.2.9.2 HIPEC+EPIC vs HIPEC

Una de las diferentes teorías que se han estudiado es si la combinación de HIPEC+EPIC era superior a la aplicación de HIPEC solo^{441,442}. Dentro de los diferentes estudios al respecto, Chua et al.⁴³⁹, sugirieron un beneficio en cuanto a la supervivencia de HIPEC+EPIC, sobre HIPEC solo, en carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal y apendicular, sin encontrar diferencias en los pacientes con carcinomatosis peritoneal apendicular de alto grado. Sin embargo, a este análisis se le atribuyen varios sesgos como que la HIPEC+EPIC se produjo en los pacientes de bajo riesgo, mientras que el grupo de HIPEC contenía pacientes con una mayor carga de enfermedad y resecciones más extensas.

Lam et al.⁴⁴³, informó en 93 pacientes con carcinomatosis colorrectal o apendicular de alto grado tratados con citorreducción y HIPEC + EPIC o HIPEC solo, que la supervivencia no fue diferente entre los regímenes de HIPEC. La supervivencia global a 3 años y las tasas de intervalo libre de enfermedad fueron del 50% y 21% para HIPEC+EPIC y el 46% y el 6% para HIPEC solo, respectivamente. Los pacientes HIPEC+EPIC experimentaron más complicaciones grado III/IV (43,2% vs.19,6%) .

Se han realizado otros estudios que comparan las tasas de complicaciones entre HIPEC+EPIC frente HIPEC solo. McConnell et al.⁴⁴⁴ realizaron una base de datos prospectiva de pacientes sometidos a citorreducción con HIPEC±EPIC. El PCI fue mayor en el grupo HIPEC-solo (media PCI 22 vs. 17) y la tasa de complicaciones grado III/IV fue mayor en el grupo de HIPEC+EPIC (44,7% vs. 31,0%). Al realizar el análisis multivariante las variables HIPEC+EPIC y PCI > 26 se asociaron con una mayor tasa de complicaciones. Así, la conclusión de este grupo fue que el uso de EPIC, en combinación con CRS y HIPEC, se asocia con una mayor tasa de complicaciones recomendando el uso de HIPEC solamente (sin EPIC).

2.2.10 ESQUEMAS BIDIRECCIONALES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.

Esta estrategia constituye un nuevo enfoque orientado a disminuir la carga tumoral de la carcinomatosis peritoneal a través de la administración del quimioterápico por vía sistémica e intraperitoneal previo a la citorreducción. Esta estrategia es considerada una forma de disminuir el estadio (downstaging) y hacer posible, una citorreducción completa. Yonemura et al.⁴⁴⁵, aplicaron este concepto en la carcinomatosis secundaria a cáncer gástrico mediante el protocolo NIPS (Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy). El tratamiento consiste en la administración de 6 ciclos, de una fluoropirimidina oral, TS1 80mg/Kg. y la administración intraperitoneal, a través de un catéter con reservorio subcutáneo (Port-a-cath), de Docetaxel 30 mg/Kg. y Cisplatino 30mg/kg. Al finalizar estos ciclos, se valora la respuesta al tratamiento, a través de

imágenes (TC) y la negativización de la citología si hay respuesta a la neoadyuvancia, se procede a someter al paciente a citorreducción e HIPEC, con Mitomicina C 20 mg/kg y Cisplatino 100mg/kg; consolidándose este procedimiento con TS1 80 mg/kg. Mediante esta estrategia se consiguió, negativizar, la citología del líquido peritoneal, en el 63% de los casos, se logró respuesta completa en el 86% de los casos y se consiguió residuo tumoral CC0 en el 86% de pacientes. La supervivencia media fue de 43,8% a los 2 años y 32,8% a los 3 años.

En un estudio piloto español, de Muñoz Casares et al.⁴⁸⁵, 5 pacientes recibieron Paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m², 10 ciclos) tras laparoscopia de evaluación en la que posicionaba un catéter de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria, y otros cinco pacientes recibieron además carboplatino por vía intravenosa cada 21 días (AUC 6, 4 ciclos) antes de la cirugía. La supervivencia comunicada fue del 62% a los 5 años, abriendo la puerta a otros esquemas de administración de quimioterapia intraperitoneal en relación al procediendo definitivo de citorreducción e HIPEC.

2.2.11 CALIDAD DE VIDA TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA MAS HIPEC.

A pesar de que cada vez los resultados en cuanto a morbimortalidad y supervivencia son cada vez mejores, los artículos publicados en relación a la calidad de vida del paciente con carcinomatosis peritoneal sometidos a citorreducción e HIPEC son escasos. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen que enfrentarse a largos periodos de tiempo de su enfermedad en los que se encuentran hospitalizados o recibiendo quimioterapia sistémica y que una vez intervenidos, un alto porcentaje de los mismos van a sufrir resecciones de varios órganos abdominales, algunos de ellos con ostomías y hasta un 5-15% van a precisar nuevas reintervenciones por complicaciones postoperatorias. Los análisis de calidad de vida tienden además a infraestimar la verdadera mejoría en la misma que estos pacientes alcanzan. Muchos no cumplen los cuestionarios por la gravedad de las secuelas derivadas de la enfermedad o el tratamiento en el primer año y son excluidos del análisis y además no se comparan los resultados pareados con controles sanos de la misma edad.

El concepto de calidad de vida y sus determinantes han evolucionado desde la década de 1980 para abarcar aquellos aspectos que pueden ser claramente demostrados que afectan a la salud, ya sea física o mental. Este es un amplio concepto multidimensional

existiendo por lo menos cuatro áreas que pueden medir la calidad de vida: el bienestar físico, el bienestar social/familiar, el bienestar funcional y el bienestar emocional. Hay otros factores importantes en la vida del paciente que pueden modificar la forma en que viven su calidad de vida en general, tales como la espiritualidad, los recursos financieros y de apoyo, la resistencia psicológica y la sexualidad. Dentro de los diferentes cuestionarios utilizados⁴⁴⁷⁻⁴⁵¹, FACT-C y SF-36 son los más utilizados para estimar la calidad de vida en después de la citorreducción mas HIPEC.

El cuestionario FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy—Colon) es un cuestionario que rellena el propio paciente. En general evalúa 27 puntos, más 9 para la subescala de colon. Se compone de subescalas que miden el bienestar físico, bienestar funcional, bienestar social, bienestar familiar, bienestar emocional, etc. El cuestionario SF-36 (forma abreviada del Medical Outcomes Study Health Survey) es un cuestionario de 36 preguntas de salud con aspectos genéricos. En él se evalúa la forma física, rol físico, rol emocional, dolor corporal, concepción general de la salud física y mental. La escala CES-D (Center for Epidemiologic Studies—Depression) es un cuestionario de 20 puntos de auto-cumplimentación que ha demostrado tener un alto valor predictivo positivo para la detección de trastornos depresivos. El cuestionario de calidad de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) incluye cinco escalas entre otros aspectos. Por último el ECOG performance status contempla un solo ítem relacionado con el nivel de actividad (de 0 a 4).

Teniendo en cuenta estas dificultades, varios aspectos interesantes se pueden deducir de los trabajos publicados en materia de calidad de vida tras citorreducción e HIPEC. Quizás el grupo de McQuellon sea el grupo más activo en este aspecto^{452,453}. Se estudió la calidad de vida en pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a citorreducción e HIPEC, encontrando que la calidad de vida disminuye en el período inmediato a la cirugía y el restablecimiento a las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar mejora progresivamente a los 3, 6 y 12 meses. Casi un año después de la cirugía, el 74% de los pacientes reanuda más del 50% de sus actividades normales y en histologías más favorables, como el pseudomixoma peritoneal, el 94% de estos pacientes no tenía ninguna limitación para actividades de moderada intensidad. La recuperación de la calidad de vida post operatoria está también relacionada a la biología del tumor, en donde se evidencia disminución de la sensación de bienestar físico y emocional, hasta los tres primeros meses posteriores a la cirugía y una recuperación progresiva a partir de entonces a

valores cerca de los basales, entre el sexto mes y el año de postoperatorio. Tras el primer año, el 85% de los 58 pacientes a estudio tenían una actividad normal o muy pocos síntomas.

Un reciente estudio de Hill et al.⁴⁵⁴, sobre 62 pacientes con el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal en los que se utilizaron diferentes cuestionarios (FACT-C, BPI, SF-36, CES-D y ECOG) se concluyó que a pesar de que las complicaciones inmediatas del procedimiento de citorreducción e HIPEC, la mejora del bienestar emocional era un objetivo alcanzado y que la calidad de vida comunicada antes de la intervención podía restituirse en los primeros 3-6 meses del postoperatorio. Resultados similares fueron comunicados por Tuttle et al.⁴⁵⁵ previamente en un grupo heterogéneo de pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC.

Albertsmeier et al.⁴⁵⁶, en un estudio con 40 pacientes con carcinomatosis de diferentes orígenes primarios donde utilizaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 informaron de que el estado de salud global no se veía mermado significativamente después de la HIPEC. En las diferentes escalas y puntuaciones los síntomas que se deterioraron 3 meses después de la intervención (funciones sociales, fatiga, dolor, disnea, insomnio o diarrea) volvieron a los valores preoperatorios en un plazo de 9 meses.

A diferencia de los resultados obtenidos en los estudios anteriores, Schmidt et al.⁴⁵⁷ evaluaron la calidad de vida en 67 pacientes utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 con un promedio de seguimiento post-tratamiento de 4 años (rango 1-8 años). En este estudio los autores mostraron que el estado funcional, en particular el funcionamiento social, se fue deteriorando debido a la presencia de ostomías, fatiga, insomnio, o el dolor. Estos datos indicaron que la calidad de vida podía verse afectada negativamente tras la citorreducción e HIPEC.

Shan et al.⁴⁵⁸, publicaron recientemente un revisión donde recogía en 15 estudios un total de 1583 pacientes donde demostraron un beneficio en la calidad de vida tras la cirugía. Los pacientes recuperaron su calidad de vida a niveles similares o mejores al 1-2 años y los mantuvieron durante un máximo de 5. El análisis cuantitativo demostró una mejoría en la calidad de vida del 28% con respecto al estado basal. Esta revisión mostraba que a pesar de que los pacientes sufrían de síntomas gastrointestinales y constitucionales, el estado físico

en global mejoró. Aunque había una disminución notable en los primeros 3 meses, en algún momento entre los 6 meses y los 3 años, la salud física se convertía en al menos tan buena como antes de la cirugía.

2.2.12 MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA MAS HIPEC.

2.2.12.1 Morbilidad.

La realización de procedimientos complejos en cirugía oncológica debe tener en cuenta la morbilidad y mortalidad del procedimiento. La presencia de complicaciones postoperatorias graves, que irremediamente conduce a un retraso en la administración del tratamiento adyuvante sistémico postoperatorio, está a priori en contra del objetivo oncológico de mejorar la supervivencia.

Recientemente Helkia et al.⁴⁵⁹ y Metha et al.⁴⁶⁰ han realizado dos revisiones sistemáticas al respecto, describiendo unos índices de morbilidad entre el 0-62% y el 0-70%. En una de las principales revisiones publicadas por Chua et al.⁴⁶¹ en 895 pacientes con carcinomatosis ovárica describió una tasa de complicaciones grado I (0-70%), complicaciones grado II (1-50%), complicaciones grado III (0-40%) y complicaciones grado IV (0-15%). Kuijpers et al.⁴⁶² publicaron los resultados de una estudio a nivel nacional con 960 pacientes, sobre citorreducción mas HIPEC en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal para la metástasis peritoneal describiendo una tasa de complicaciones mayores (III-V) en el 34% de los pacientes.

En los procedimientos de citorreducción e HIPEC, a las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico, hay que sumar las derivadas de la toxicidad atribuible al citostático utilizado durante la HIPEC.

Las complicaciones gastrointestinales incluyen dehiscencia anastomótica, hemorragia, fístula, pancreatitis, fístula pancreática, fístula biliar, íleo paralítico, obstrucción del intestino delgado, ascitis, vómitos y diarrea. Casado-Adam et al.⁴⁶³ concluyó que PCI ha demostrado ser el único factor de riesgo independiente de complicaciones gastrointestinales. Algunos estudios^{464,465} han intentado identificar factores pronósticos de complicaciones gastrointestinales con el fin de gestionar riesgo antes de la intervención quirúrgica. En ellos el PCI, la duración de la cirugía, el número de las anastomosis gastrointestinales, la realización de más de 4 peritonectomías y pérdida de sangre perioperatoria se han asociado con morbilidad grave después de la citorreducción e HIPEC.

Las complicaciones pulmonares incluyen dificultad respiratoria, derrame pleural y la neumonía. Mientras que el derrame pleural es el más frecuente la presencia de una neumonía oscila entre un 3.5 y a un 6,6%⁴⁶⁶. Varios estudios mostraron que las complicaciones pulmonares pueden reducirse mediante la curva de aprendizaje, el manejo de fluidos perioperatorio, el control glucémico y el manejo multidisciplinar de los pacientes^{467,468}.

La incidencia de la toxicidad hematológica oscila entre el 4 y el 39%. Esta variabilidad esta probablemente relacionada con la marcada heterogeneidad del fármaco, la duración, la temperatura y la dilución utilizada durante la HIPEC. En un estudio francés multi-institucional que incluía 1290 pacientes de 25 centros, la toxicidad hematológica representó una de las complicación más comunes en un 13% de los pacientes⁴⁶⁹. La mitomicina C, está clásicamente asociado a la neutropenia (4% -39%) con una mortalidad asociada que varía del 0 a 66%. Votanopoulos et al.⁴⁷⁰ compararon la toxicidad hematológica de la mitomicina y el oxaliplatino y encontraron que el oxaliplatino presentaba una toxicidad para los leucocitos similar a la mitomicina con una mayor toxicidad en las plaquetas y neutrófilos.

Otros complicaciones graves menos frecuentes son la insuficiencia renal, el tromboembolismo venoso, las infecciones del tracto urinario, las infecciones de acceso vascular, etc^{471,472}. Una serie con 59 pacientes informó de insuficiencia

renal aguda en el 3,4% de los pacientes y otra serie de casos de 140 pacientes informó de insuficiencia renal aguda que requirió de diálisis en el 0,7%.

2.2.12.2 Mortalidad.

La principal causa de muerte después de una citorreducción mas HIPEC es la sepsis, seguida de las complicaciones respiratorias. Una revisión sistemática que incluía 27 estudio sobre 4500 pacientes (cáncer colorrectal) describió una mortalidad entre el 0-12% y en el meta-análisis de los 4 estudios comparativos incluidos en esta revisión informó que los pacientes tenía una tendencia significativa de supervivencia si se realizaba citorreducción mas HIPEC o EPIC⁴⁷³. Otra revisión sistemática que incluía 24 estudios en 2787 pacientes con carcinomatosis peritoneal informó de una tasa media de mortalidad del 2,9%⁴⁷⁴. En carcinomatosis de origen ovárico Chua et al, realizo una revisión sistemática que incluía 16 estudios con 895 pacientes con una mortalidad del 0-10%⁴⁶¹.

En dos de los estudios más citados en la literatura sobre cirugía de la carcinomatosis peritoneal, Verwal et al.⁴⁷⁵ en su ensayo clínico aleatorizado describió una tasa de mortalidad del 7,4% en el grupo HIPEC y Glehen et al.⁴³⁶ en su estudio comparativo no aleatorizado sobre 506 pacientes informó de una tasa de mortalidad del 4%. Shen et al.⁴⁷⁶ en un estudio comparativo no aleatorizado de 222 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal informó que no hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad postoperatoria entre el grupo que recibió HIPEC en comparación con el grupo que recibió solo citorreducción (5,8% vs 4,2%), respectivamente.

3. PACIENTES Y MÉTODO.

3.1 PACIENTES.

3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

La presente tesis doctoral es el resultado de un estudio retrospectivo, multicéntrico de ámbito nacional, confeccionándose para ello una base de datos conjunta que contiene los parámetros recogidos de forma prospectiva en cada uno de los hospitales participantes. Se han incluido a aquellos pacientes con una edad igual o superior a 75 años de edad diagnosticados de una carcinomatosis peritoneal y tratados mediante cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo e HIPEC.

El promotor del estudio fue la Unidad de cirugía de la Carcinomatosis Peritoneal del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). Formaron parte del estudio un total de 10 centros pertenecientes al Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP), con acreditada experiencia en el tratamiento de la enfermedad maligna peritoneal. El período de estudio comenzó en Noviembre de 2002 y finalizó en Marzo de 2014. Todos los pacientes firmaron formularios de consentimiento informado y fueron tratados de acuerdo a los protocolos clínicos aprobados en cada centro participante.

3.1.2 ESCENARIO CLÍNICO.

Tras la evaluación en consultas externas de los pacientes, la indicación de este procedimiento terapéutico se contempló en los siguientes escenarios clínicos:

- Cirugía primaria. Pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico, en los que se presupone que es posible la realización de una cirugía óptima de entrada.
- Cirugía tras quimioterapia neoadyuvante. Pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico en los que no estaba indicada o no era posible realizar una cirugía óptima de entrada a tenor de las pruebas preoperatorias, o por los hallazgos en el transcurso de una laparotomía o laparoscopia exploradora y en aquellos pacientes con enfermedad extraperitoneal. Tras la administración de quimioterapia neoadyuvante y la realización de una nueva

reevaluación, solamente en aquellos casos en los que la enfermedad quedaba confinada en el abdomen y se era posible su resección, se procedió a su inclusión para un tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal mediante citorreducción mas HIPEC.

- Cirugía de rescate. Conforman este grupo aquellos pacientes en los que se realizó una cirugía previa no óptima de su enfermedad primaria. Tras quimioterapia sistémica fueron incluidos dentro del protocolo de tratamiento descrito siempre y cuando la enfermedad fuera a priori resecable, estuviera confinada en el abdomen y la intervención hubiera sido previamente realizada por grupos sin experiencia en cirugía oncológica peritoneal.
- Recurrencias de la enfermedad. En pacientes con cirugía óptima previa y quimioterapia sistémica adyuvante que presentaban un intervalo libre de enfermedad, fueron también incluidos dentro del programa de cirugía de la carcinomatosis peritoneal.

3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Fueron incluidos para la presente tesis doctoral aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Enfermedad peritoneal maligna en ausencia de enfermedad tumoral a distancia y/o enfermedad hepática o linfática irresecable.
- Edad \geq 75 años.
- ECOG 0 o 1 (*Eastern Cooperative Oncologic Group*).
- ASA I-III (*American Society of Anesthesiologists*).

- Adecuada función de la médula ósea con hemoglobina ≥ 8 g/dl (después de la corrección en caso de anemia por deficiencia de hierro) recuento leucocitario con $\geq 3,000/mm^3$ y plaquetas $\geq 100,000/mm^3$.
- Adecuada función renal con cifras de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl.
- Adecuada función hepática con cifras de bilirrubina $\leq 1,5$ mg/dl y AST y ALT ≤ 80 UI/L.
- Óptima función cardiopulmonar.
- Firma del consentimiento informado específico por escrito por parte del paciente.

3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Fueron excluidos para ser sometidos a este procedimiento a los pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de exclusión establecidos:

- Extensión extra-abdominal de la enfermedad (cerebro, hueso, parénquima hepático o pulmonar, derrame pleural maligno histológicamente comprobado o extensión tumoral a los ganglios linfáticos retroperitoneales por encima del paquete vascular renal en el caso de las pacientes con cáncer de ovario). Respecto a la enfermedad hepática, se excluyeron aquellos pacientes que pudieran precisar una resección hepática mayor para el control quirúrgico de la enfermedad.
- Obstrucción intestinal no resuelta en el momento de la evaluación clínica.
- Insuficiencia renal crónica y pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia cardíaca en todos los estadios de la NYHA (New York Heart Association).

- Infección no controlada de cualquier etiología.
- ECOG ≥ 2 (*Eastern Cooperative Oncologic Group*).
- ASA IV (*American Society of Anesthesiologists*).
- Pacientes en los que los únicos gestos quirúrgicos realizados tuvieron un fin paliativo.
- Negación del paciente a firmar el consentimiento informado específico por escrito.

3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO.

La obtención de los datos referentes a cada variable se realizó mediante la cumplimentación de una base de datos común y diseñada para este trabajo por nuestra unidad. En cada hospital participante, dicha base se rellenó conforme a los datos recogidos de forma prospectiva al inicio de cada programa hospitalario de tratamiento de la enfermedad maligna peritoneal.

3.1.5.1 Variables preoperatorias.

- Edad, se expresó en años. Para su análisis posterior se utilizó la media y la mediana. En la presente tesis total solamente se incluyeron pacientes con una edad igual o superior a los 75 años.
- Comorbilidad preoperatoria. Se recogieron minuciosamente la presencia de antecedentes médicos tales como la presencia o no de: diabetes mellitus, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares previos, enfermedad pulmonar previa, enfermedad renal previa, enfermedad hematológica previa, etc.

- Parámetros de laboratorio. Los principales parámetros de las muestras sanguíneas recogidos fueron la albúmina preoperatoria y los marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9 y Ca 125) preoperatorios.

- Historia oncológica, especificándose:
 1. *Tipo de tumor.* Estadio al diagnóstico: FIGO en el cáncer de ovario al diagnóstico y TNM en cáncer colorrectal, apéndice- pseudomixoma y otras etiologías.

 2. *Escenario clínico* en el que se indicó la cirugía citorréductora con HIPEC (primaria, tras Quimioterapia neoadyuvante y rescate o recurrencias).

 3. *Número de cirugías previas relacionadas con el tumor.* En caso de pacientes con recurrencias, se dividió a las mismas en 2 grupos: pacientes con primeras recurrencias y pacientes con segundas o sucesivas recurrencias

 4. *Quimioterapia previa:*
 - Se especificó si el paciente había o no recibido tratamiento preoperatorio con quimioterapia sistémica.

 - Se recogieron los datos referentes a la toxicidad sistémica relacionada con su administración.

- Estudio preanestésico, estableciendo el índice de riesgo anestésico ASA, que se definió como ASA I: paciente sin ninguna patología asociada; ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada; ASA III: paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria; ASA IV: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante. Por criterios de inclusión, solo se seleccionaron pacientes con ASA I-III. Se estratificó

para el análisis de los resultados a los pacientes en 2 grupos: pacientes con ASA I-II y pacientes con ASA III.

3.1.5.2 Variables intraoperatorias.

- PCI (Peritoneal Cancer Index). El índice de carcinomatosis peritoneal, obtenido durante la cirugía, fue el parámetro utilizado como referencia⁴¹¹. El PCI clasifica la distribución de la enfermedad según el tamaño de la lesión y su localización, tras la división de la cavidad abdominal en 13 regiones. En cada región el implante tumoral de mayor tamaño es considerado como: LSS-0, no enfermedad macroscópica; LSS-1, enfermedad <0.5cm; LSS-2, enfermedad entre 0.5-5 cm; LSS-3, enfermedad >5cm o implantes confluyentes. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada región determina el valor final del PCI, que oscila en un rango de 1 a 39.
- Cirugía sobre el compartimento supramesocólico. Incluyendo en esta variable todos aquellos procedimientos quirúrgicos que se realizaron sobre el compartimento supramesocólico: cirugía sobre el diafragma, vesícula biliar-hilio hepático, hígado, omento menor, estómago, páncreas y bazo. Dentro de estos pacientes se individualizó al subgrupo de pacientes que precisaron específicamente de cirugía sobre el diafragma, por ser esta la de mayor frecuencia.
- Anastomosis digestivas. Se analizó primero al subgrupo de pacientes con anastomosis digestivas y luego, específicamente al subgrupo de pacientes con una anastomosis de colon.
- Resección de uréter y/o vejiga.
- Linfadenectomía. Se incluyó a aquellos pacientes con algún tipo de linfadenectomía (pélvica, retroperitoneal, etc.).
- Tiempo operatorio. El tiempo operatorio se estableció como el periodo de tiempo comprendido entre la incisión cutánea y la colocación del último punto de

piel tras el cierre de la pared abdominal. Se incluyó aquí la fase de administración de la HIPEC. Para el análisis de los datos, se dividieron los pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana como punto de corte.

- Grado de citorreducción. Se tuvo en cuenta para este apartado la clasificación del Completeness Cytoreductive Score (CCS) propuesto por Sugarbaker⁴¹⁷. Tras la citorreducción, se tuvo en cuenta el diámetro máximo del remanente tumoral. Si éste era inexistente, es decir, si tras la cirugía se había conseguido reseca macroscópicamente la totalidad de las lesiones, el paciente era clasificado como CC-0. Si tras la cirugía, los pacientes presentaban un residuo tumoral menor de 2,5 mm, eran clasificados como CC-1. CC-2 lo comprendían aquellos pacientes con residuos tumorales tras la citorreducción comprendidos entre 2,5 y 25 mm y CC-3 los pacientes con residuos tumorales mayores de 25 mm.
- Necesidades transfusionales durante la cirugía. Se reflejó si fue preciso la transfusión intraoperatoria o en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato de al menos un hemoderivado. Para el análisis posterior se estratificó a los pacientes que precisaron la transfusión en dos grupos, los que precisaron hasta 2 concentrados de hematíes y los que precisaron más de 2.

3.1.5.3 Variables postoperatorias.

- Complicaciones postoperatorias. Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad establecidos por el National Cancer Institute (NCI-CTCAE VERSIÓN 3.0)⁴⁷⁷. Se consideraron como complicaciones menores aquellas que no precisaron de ninguna actuación para su resolución (grado I) o solamente de tratamiento médico (grado II). Las complicaciones graves se definieron como aquellas que precisaron para su resolución de procedimientos invasivos, como el drenaje percutáneo guiado por ECO/TC, la colocación de un tubo de drenaje pleural o la realización de endoscopia terapéutica (grado III), o cuando precisaron para su resolución de una reintervención quirúrgica o el reingreso de la paciente en UCI (grado IV). La muerte por causas relacionadas con el procedimiento se consideró como grado V.

El íleo paralítico se definió como la presencia de distensión abdominal, ausencia de emisión de gases y heces, náuseas y/o vómitos durante el postoperatorio. Solamente si las medidas conservadoras fallaron (reposo digestivo, sueroterapia y procinéticos) se contempló la colocación de una sonda nasogástrica. La aparición de derrame pleural postoperatorio fue considerada como evento adverso en aquellos pacientes en los que fue preciso la colocación de un tubo de drenaje pleural, bien por la presencia de un derrame pleural voluminoso o por la aparición de síntomas respiratorios acompañantes. Para el cómputo de las complicaciones se tuvo en cuenta no solamente las intrahospitalarias sino también las complicaciones acontecidas dentro de los primeros 30 días desde la intervención.

- Estancia postoperatoria, en días.
- Necesidad de reingreso hospitalario en los primeros 30 días tras la intervención.
- Recurrencia de la enfermedad. Para ello, se tuvo en cuenta los criterios serológicos de recidiva basados en las determinaciones de CEA, Ca 125 y Ca. 19.9. Dependiendo del origen tumoral primario de la carcinomatosis peritoneal, se incluyeron: una elevación por encima de 70U/ml del marcador Ca 125, si este después del tratamiento resultó <35U/ml, o la elevación al doble del valor más bajo obtenido tras el tratamiento, se normalizara o no el marcador; una elevación CEA por encima de 5 ng/ml o de 7 ng/ml en caso de que sea fumador; o una elevación de Ca 19.9 por encima de 37 U/ml una vez descartados procesos como la colangitis, pancreatitis y otras enfermedades hepatobiliares. No obstante, el diagnóstico definitivo de la recurrencia, y la fecha establecida para la misma en este estudio se estableció en función de la fecha de realización de la prueba de imagen (TC y/o PET-TC) que demostró la aparición de nuevas lesiones o en la fecha de confirmación patológica de las mismas si la hubiera. En base a estos datos se establecieron las siguientes variables:
 1. *Localización de la recurrencia*, clasificándose esta en los siguientes grupos: peritoneal, peritoneal y ganglionar, peritoneal y a distancia, ganglionar aislada y a distancia aislada.

2. *Intervalo libre de enfermedad*, definido como el periodo de tiempo comprendido entre la intervención quirúrgica y la aparición de la recurrencia de la enfermedad.
- Supervivencia Global: considerando el tiempo desde la cirugía hasta el fallecimiento del paciente.

3.2 MÉTODO.

3.2.1 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

A continuación se describen los diferentes procedimientos quirúrgicos utilizados por el centro promotor del estudio en la serie de pacientes incluidos en la presente tesis doctoral, tanto con intención diagnóstica (laparotomía o laparoscopia exploradora) como terapéutica. Con algunos cambios dentro de las preferencias de cada hospital, el protocolo que se describe a continuación y del que dejamos constancia en la presente tesis doctoral es el realizado en nuestro centro.

3.2.1.1 Laparotomía exploradora.

Si tras la realización de una laparotomía en pacientes con intención de conseguir una cirugía radical se objetiva la imposibilidad de realizar una cirugía radical, las maniobras de disección han de ser las mínimas y necesarias para una evaluación de la cavidad peritoneal con toma de biopsias. Debe realizarse una descripción minuciosa de la cavidad peritoneal, de cara a contrastar los hallazgos obtenidos en una posterior laparotomía con intención radical tras quimioterapia sistémica neoadyuvante. Así pues el objetivo de este procedimiento es el de conocer el grado de extensión de la enfermedad en el momento de ser considerada inicialmente irresecable, como referencia para una eventual relaparotomía y confirma la naturaleza de la enfermedad si no había diagnóstico previo.

3.2.1.2 Laparoscopia exploradora.

En los pacientes en los que a priori no es posible la citorreducción completa y en los que no se ha podido establecer el diagnóstico histológico de la enfermedad a pesar de punciones percutáneas, está indicado la realización de una laparoscopia diagnóstica. Durante el procedimiento, que debe seguir las mismas premisas que la laparotomía diagnóstica, se establece el grado de extensión peritoneal de la enfermedad y se obtienen además, muestras para el análisis histológico de la enfermedad. Es preferible colocar los puertos de entrada en la línea media, con la utilización de un puerto de entrada para la óptica de 11 milímetros supraumbilical y 2 puertos de 5 milímetros a cada lado de la puerta de entrada para las maniobras quirúrgicas y toma de muestras para estudio histológico. Estos puertos de entrada

serán posteriormente resecaados durante la cirugía radical con el objetivo de evitar una eventual siembra tumoral en la pared abdominal.

3.2.1.3 Cirugía radical con procedimientos de peritonectomía.

Bajo anestesia general, practicamos sistemáticamente una cistoscopia con cateterización de ambos uréteres con catéteres externos-internos para favorecer la identificación de los uréteres durante las maniobras de citorreducción. El protocolo quirúrgico incluyó una laparotomía amplia xifopúbica, valorándose la extensión de la enfermedad peritoneal. La estadificación del grado de extensión tumoral se realizó según el PCI. En todos los pacientes se siguió la misma sistemática en las maniobras quirúrgicas, comenzando la cirugía en la región pélvica, practicando una pelvipertonectomía, que incluyó el fondo de saco de Douglas, así como el útero y ambos anejos en aquellos casos en los que fuera preciso, si estos no habían sido extirpados previamente. Si el rectosigma estaba afecto, también se procedió a su resección en bloque con reconstrucción del tránsito mediante anastomosis colorrectal mecánica con CEEA™ de 29 mm. El uso de ostomías de protección de las anastomosis colorrectales quedó restringido a pacientes con anastomosis del tercio inferior del recto. Posteriormente se realizó la citorreducción del resto de la cavidad peritoneal, practicando una omentectomía supramesocólica completa.

La linfadenectomía pélvica y paraaórtica se reservó para aquellos pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica sospechosa en la TC preoperatoria o en aquellos pacientes en los que se confirmó por biopsia intraoperatoria mediante cortes por congelación la presencia de ganglios afectados.

La resección del uréter y/o la vejiga se contempló en aquellos casos en los que además, era posible conseguir una citorreducción óptima del resto de la cavidad peritoneal. Cuando este gesto fue necesario, la realización de una anastomosis ureteroureteral término-terminal o una ureteroneocistostomía quedó tutorizada sistemáticamente por un catéter doble J. La apertura accidental de la vejiga durante las maniobras de disección se resolvió mediante sutura continua de la misma en 3 planos con material reabsorbible. La sonda vesical se mantuvo en ambas situaciones durante al menos 15 días, para minimizar los efectos del reflujo vesicoureteral y

reducir la tensión de las suturas por la distensión vesical. Sistemáticamente se utilizó un drenaje abdominal no aspirativo posicionado en la pelvis.

Para evaluar el resultado de la citorreducción, y como se explicó previamente se tuvo en cuenta el CCS de Sugarbaker⁴¹⁷. Tras la cirugía, los catéteres ureterales se retiraron antes de la salida de la paciente del quirófano.

3.2.2 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).

Al término de la citorreducción con la técnica de coliseo que se utiliza en el método abierto, se prepara la cavidad abdominal para la quimioperfusión hipertérmica. Se colocan cuatro catéteres, dos subdiafragmáticos y dos pélvicos y todos son fijados para evitar su posible movilización accidental durante el procedimiento. Por los catéteres eferentes la quimioterapia se dirige de la cavidad abdominal a la bomba de rodillo, de aquí va al intercambiador de calor, luego nuevamente a la bomba de rodillo para regresar a la cavidad peritoneal. Posteriormente la cavidad abdominal es cubierta con una membrana de plástico.

Se utilizaron dos termómetros intra-abdominales (posicionados en pelvis y área diafragmática) para monitorizar la temperatura dentro de la cavidad peritoneal durante la perfusión, que se mantuvo constante entre 42-43°C durante 60 minutos. También se utilizó de rutina un termómetro esofágico con el objetivo de monitorizar la temperatura central del paciente. La tasa de flujo también apropiada que se mantuvo durante el proceso fue alrededor de 2 l/min.

Dentro de las diferentes soluciones para perfundir la quimioterapia que han sido probadas se utilizó el NaCl 0.9% para el cisplatino, dextrosa al 5% para el irinotecan y oxaliplatino y una solución de diálisis peritoneal al 1.5% para la mitomicina C. Durante la perfusión se monitorizó tanto la glicemia como la concentración de sodio en sangre para prevenir complicaciones como la hiponatremia y la hiperglicemia.

En la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico se utilizó como citostático el paclitaxel, a dosis de 60 miligramos/m² de superficie corporal. Se utilizó cisplatino, a dosis de 75 miligramos/m² de superficie corporal en aquellos pacientes con reacciones de

hipersensibilidad previa a taxanos (paclitaxel y/o docetaxel) durante la quimioterapia sistémica. En nuestro centro también utilizamos taxanos desde 2012 tras la iniciación del ensayo clínico sobre citorreducción con o sin HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario, trompas de Falopio y primario de peritoneo registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02328716).

En la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y pseudomixoma peritoneal se utilizó como citostático la mitomicina-C, a dosis de 10-12 miligramos/m² de superficie corporal.

Nuestro grupo contempla la suspensión de la HIPEC si el paciente alcanza una temperatura sistémica (objetivada en el termómetro esofágico) mayor de 39°C a pesar de las medidas físicas utilizadas para el enfriamiento de la misma (sueroterapia fría y manta hipotérmica).

3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos constituida por los datos recogidos de todos los centros participantes. Los mismos han sido analizados con el programa estadístico SPSS v.19.0 (Chicago, Illinois, EEUU).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables consideradas en una primera fase, utilizándose para las variables continuas la mediana con el rango y la media \pm la desviación estándar. Para las variables cualitativas se utilizó las frecuencias y sus porcentajes. Para el estudio de la relación entre las variables se aplicó el test de la χ^2 (chi-cuadrado) entre dos variables cualitativas y la correlación de Pearson si la variable era cuantitativa.

La magnitud de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo, y entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de supervivencias se realizó mediante el método de estimación de Kaplan- Meier, con un análisis de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank o con el test de Breslow si el factor estudiado acumulaba casos con poco tiempo de supervivencia censurados en los diferentes grupos definidos.

Con el fin de conocer la asociación de los factores estudiados (complicaciones en general, complicaciones graves y recurrencias), se realizó un análisis multivariante de regresión logística con los factores que en el análisis variable por variable se mostraron asociadas de forma estadísticamente significativa. De este análisis multivariante se obtuvieron la Odds Ratio con su intervalo de confianza del 95%.

En todas las situaciones, se consideró asociación estadística aquella en la que el valor de la p resultó ser inferior a 0.05.

4. RESULTADOS.

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.

Durante el periodo comprendido desde el 1 Noviembre de 2002 y el 31 de Marzo de 2014, un total de 85 pacientes con carcinomatosis peritoneal fueron sometidos a una cirugía radical con procedimientos de peritonectomía e HIPEC. De los 85 pacientes incluidos, en 36 de ellos (42%) la indicación de la cirugía fue por una carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal, en 26 pacientes (31%) de origen ovárico, en 17 pacientes (20%) de origen apendicular-pseudomixoma, y en los restantes 6 pacientes (7%) por otras etiologías.

De ellos, la gran mayoría de los pacientes fueron intervenidos en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (18), en el Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería (14) y en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (12). El resto, como puede verse en la Tabla 14, procedían de los 7 restantes hospitales pertenecientes al GECOP y que participaron en este estudio.

Tabla 14. Distribución de las pacientes de la serie en función del origen del hospital de procedencia.

Hospital de procedencia	n (%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA (CÓRDOBA)	18 (21%)
COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS (ALMERÍA)	14 (16%)
H.C.U. VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA)	12 (14%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO SON DE ESPASES (MALLORCA)	8 (9%)
HOSPITAL DE SANT JOAN DESPÍ MOISÈS BROGGI (BARCELONA)	8 (9%)
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA (MADRID)	7 (8%)
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO (VALENCIA)	6 (7%)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN (MADRID)	5 (6%)
HOSPITAL QUIRÓN TORREVIEJA (ALICANTE)	5 (6%)
MD ANDERSON CANCER CENTER MADRID (MADRID)	2 (2%)

4.2 VARIABLES PREOPERATORIAS.

- **Edad:** La edad media de los pacientes incluidos fue de 76.72 años con una desviación típica de 4.9 años y una mediana de edad de 77 años (rango: 75-81).

- **Comorbilidad preoperatoria.** Debido al rango de edad del estudio, la mayoría de las pacientes presentaban enfermedades concomitantes como queda reflejado en la Tabla 15. La presencia de HTA, DM o ambas fueron las más frecuentes.

- **Pruebas de laboratorio.** Los principales valores analíticos tenidos en cuenta en el estudio preoperatorio fueron la albúmina, el CEA, el Ca19.9 y el Ca 125.
 - La media de los valores de albúmina fue de 4.01 gr/dl con una desviación estándar de 0.68 y una mediana de 4.1 gr/dl (rango: 2.1-5.2).

 - La media de los valores de CEA fue de 19.31 ng/ml con una desviación estándar de 34.46 y una mediana de 5 ng/ml (rango: 0.5-200).

 - La media de Ca 19.9 fue de 52.14 U/ml con una desviación estándar de 97.03 y una mediana de 30 U/ml (rango: 2-667).

 - La media de Ca 125 fue de 645.61 U/ml con una desviación estándar de 1213.25 y una mediana de 76 U/ml (rango: 4-4489).

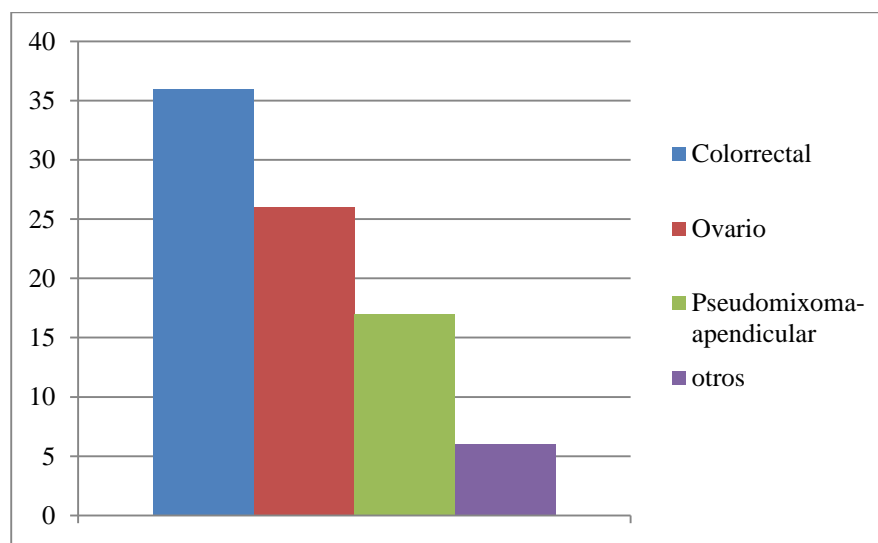
Tabla 15. Distribución de los pacientes de la serie en función de la comorbilidad preoperatoria.

Comorbilidades preoperatorias	n (%)
Ninguna	26 (31%)
HTA aislada	20 (23%)
DM aislada	10 (12%)
DM + HTA	5 (6%)
HTA + asma extrínseco	3 (4%)
HTA + obesidad	2 (2%)
Dislipemia	2 (2%)
HTA + obesidad + otra neoplasia	2 (2%)
HTA + anticoagulación por fibrilación auricular	1 (1%)
HTA + DM + dislipemia + psoriasis + Sjogren + colitis microscópica + anemia de trastornos crónicos	1 (1%)
Tromboembolismo pulmonar	1 (1%)
Perdidos	12 (14%)

- **Historia oncológica:**

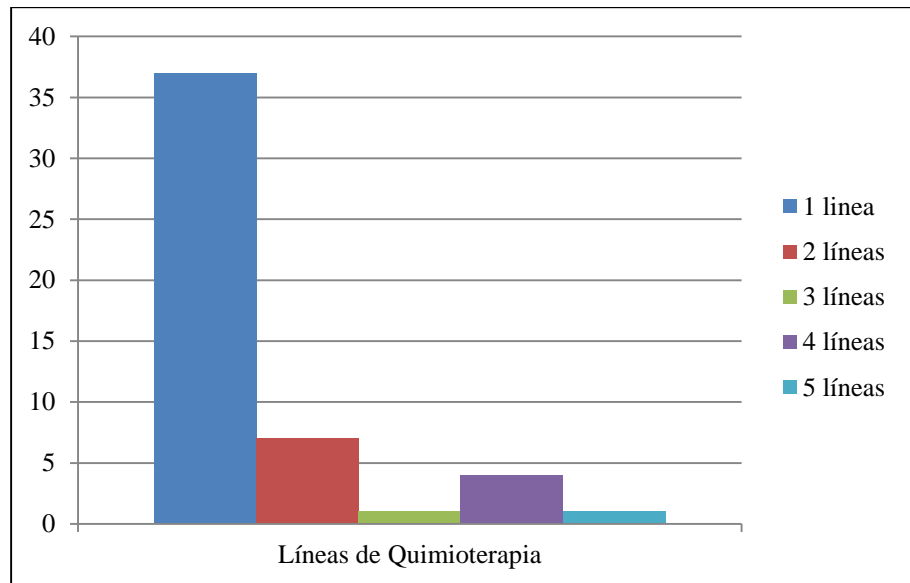
1. *Tipo de tumor:* 36 pacientes (42%) habían sido diagnosticados de un cáncer colorrectal, 26 pacientes (31%) de un cáncer de ovario, 17 pacientes (20%) de un pseudomixoma apendicular y 6 pacientes (7%) se intervinieron por otra indicación. Figura 32.

Figura 32. Tipo de tumor primario.



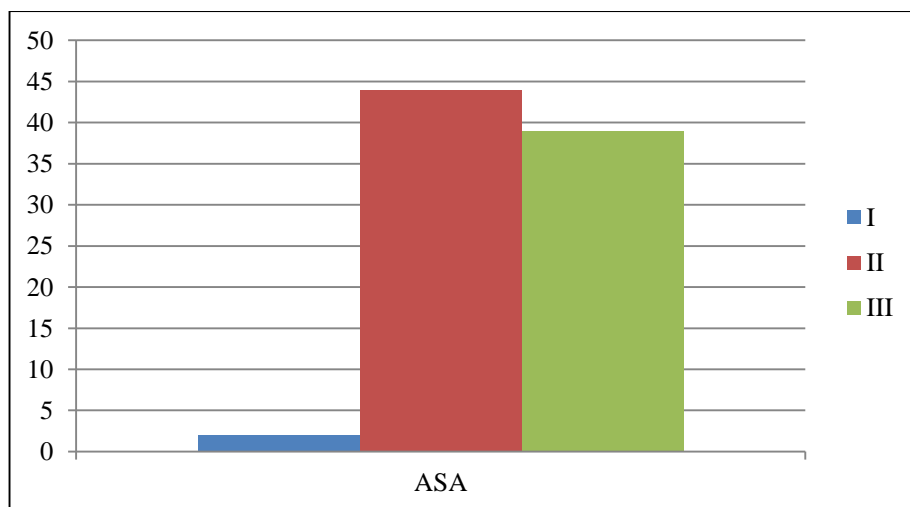
2. *Cirugía previa:* 52 pacientes (61%) presentaban al menos una cirugía previa relacionada con su enfermedad oncológica. La mediana de cirugía previa según el Previous Surgical Score (PSS) fue de 1 (Rango: 0-5).
3. *Quimioterapia previa:* Respecto a la quimioterapia preoperatoria (Figura 33), ésta fue administrada en 50 pacientes (59%). Treinta y siete pacientes recibieron 1 línea de quimioterapia, 7 pacientes 2 líneas de quimioterapia, 1 paciente 3 líneas de quimioterapia, 4 pacientes 4 líneas de quimioterapia y 1 paciente 5 líneas de quimioterapia. La mediana de líneas de quimioterapia preoperatoria por paciente fue de 1 (rango: 0-5).

Figura 33. Número de líneas de quimioterapia.



- **Estudio preanestésico:** 2 pacientes pertenecían al grupo ASA I tras la evaluación preanestésica, 44 al grupo ASA II y los restantes 39 al grupo ASA III (Figura 34). De tal forma que un 54% de los pacientes pertenecían al grupo ASA I-II. Es probable que un alto porcentaje de pacientes ASA III sean pacientes en los que el mero hecho de ser mayores de 75 años haya influido en la decisión del anestesista que hizo la evaluación preoperatoria.

Figura 34. Distribución de las pacientes de la serie en función de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de riesgo anestésico.

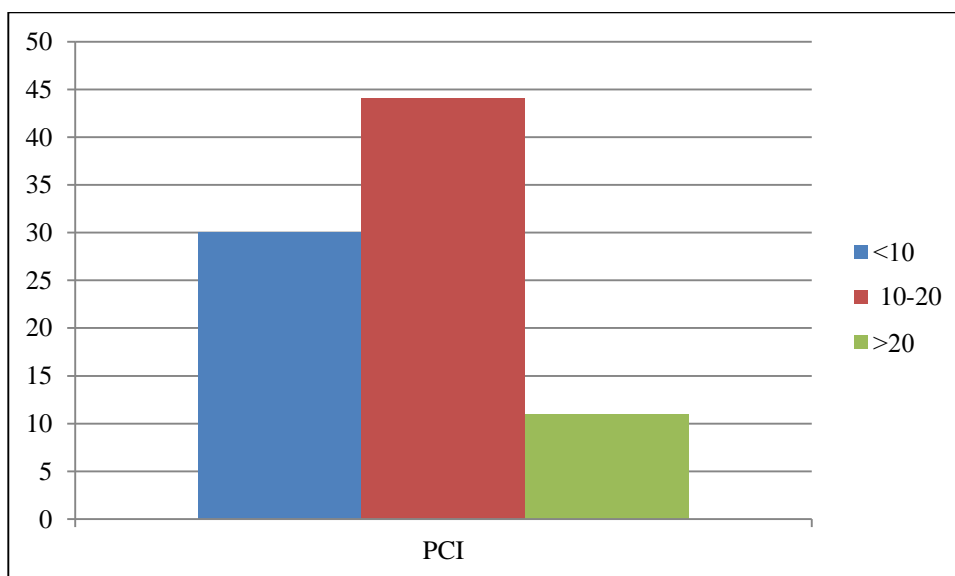


4.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

Se realizaron 85 procedimientos de peritonectomía e HIPEC. Los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio están reflejados en la Tabla 16.

- **PCI:** La extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del Índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI), tuvo una media de 13.05 con una desviación estándar de 7.89 y una mediana de 12 (rango: 1-39). Cuarenta pacientes presentaron un PCI mayor o igual a 12 y 45 pacientes menor de 12. Según lo intervalos de PCI (Figura 35), 11 pacientes presentaron un PCI mayor de 20 (13%), 44 un PCI entre 10-20 (52%) y 30 un PCI menor de 10 (35%).

Figura 35. Intervalos de índice de carcinomatosis peritoneal.



- **Anastomosis digestivas:** Fue necesaria la realización de algún tipo de anastomosis digestiva en 52 pacientes (61%). En 33 pacientes (39%) se realizó una sola anastomosis, en 14 pacientes (16%) dos anastomosis y en 5 pacientes (6%) tres anastomosis digestivas.

Respecto al tipo de resección intestinal, se realizaron 21 resecciones de intestino delgado y 29 resecciones colorrectales. De estas últimas 14 fueron hemicolectomías derechas, 3 colectomías transversas, 6 resecciones de rectosigma, 2 resecciones de rectosigma más hemicolectomía derecha, 2 colectomías subtotales y 2 sin especificar.

Un paciente precisó de una colostomía terminal definitiva, en otro paciente se mantuvo la ileostomía que ya tenía antes de la cirugía y en un tercero se realizó una ostomía derivativa.

- **Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:** 56 pacientes (66%) precisaron algún tipo de procedimiento quirúrgico en el compartimento supramesocólico.

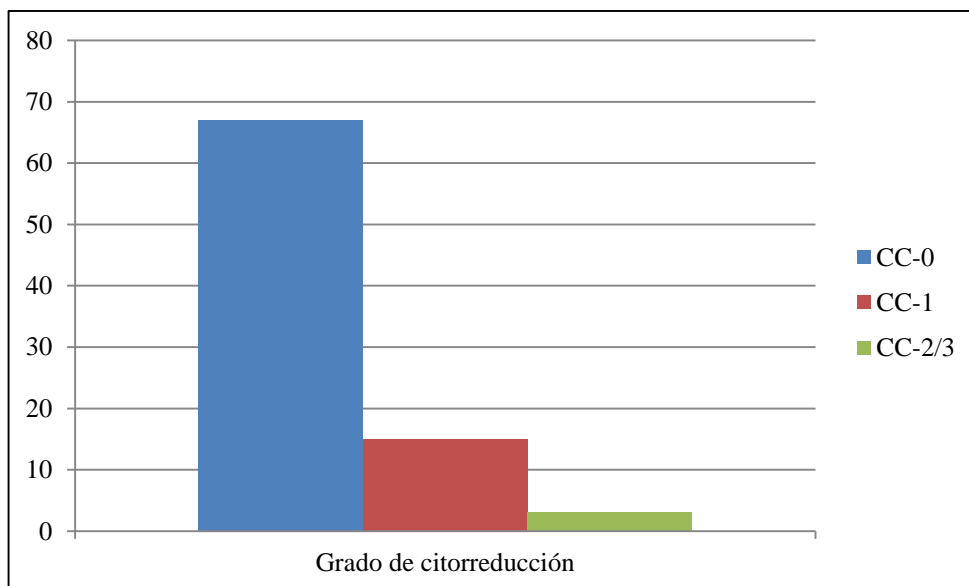
El área más frecuentemente resecada fue el peritoneo diafragmático, en 41 pacientes (48%), siendo el peritoneo diafragmático derecho el más frecuentemente resecado, en 13 pacientes (15%). Un paciente (1%) precisó de una peritonectomía diafragmática izquierda, 6 pacientes (7%) de una resección bilateral del peritoneo diafragmático, 3 pacientes (4%) de electrofulguración del peritoneo diafragmático derecho, 1 paciente (1%) de electrofulguración bilateral y en 17 pacientes (20%) los datos referentes a este apartado no fueron especificados.

En 30 pacientes (35%) se precisó de una resección parcial de la cápsula de Glisson, en 13 (15%) de una esplenectomía, en 3 (4%) de una colecistectomía, en 3 (4%) de una omentectomía menor, en 7 (8%) de una resección urinaria, en 5 (6%) de una resección menor de hígado y en 4 (5%) de una resección de estómago.

- **Linfadenectomía:** un total de 26 (31%) pacientes fueron sometidos a algún tipo de linfadenectomía, siendo en 20 (24%) de ellos linfadenectomías pélvicas y 6 (7%) linfadenectomías pélvicas y paraaórticas.

- **Tiempo operatorio:** La duración media de la citorreducción, incluyendo la fase de HIPEC en los pacientes en los que se completó el procedimiento completo fue de 402.1 minutos, con una desviación típica de 102.6 y una mediana de 420 minutos (rango: 150-680).
- **Grado de citorreducción:** En 67 pacientes (79%) la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose estos pacientes como cirugía CC-0. En 15 pacientes (17%) la cirugía, siendo óptima, fue considerada como CC-1 por quedar residuo tumoral macroscópico tras la citorreducción siendo este menor de 2,5 milímetros en su diámetro máximo. En 3 pacientes (4%) la cirugía fue subóptima, considerándose como CC-2/3 por quedar residuo tumoral macroscópico tras la citorreducción mayor a 2,5 milímetros en su diámetro máximo (Figura 36).

Figura 36. Grado de citorreducción, expresado en porcentajes.



- **Necesidades transfusionales:** 27 pacientes (32%) precisaron la transfusión de al menos un concentrado de hematíes durante la cirugía o en las primeras 24 horas (rango 0-6), necesiándose en 25 de los mismos la transfusión de más de 2 concentrados de hematíes.

- **Fármacos utilizados durante la HIPEC:** Se utilizó paclitaxel durante la fase de HIPEC en 26 pacientes (31%), oxaliplatino en 22 pacientes (26%), mitomicina-C en 16 pacientes (19%), mitomicina-C más doxorrubicina en 11 pacientes (13%) y en 10 pacientes (12%) se administraron otros agentes quimioterápicos (Figura 37). El paclitaxel fue predominantemente utilizado en pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario y el oxaliplatino en pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal y en el pseudomixoma peritoneal.

Figura 37. Tipos de fármacos utilizados durante la HIPEC.

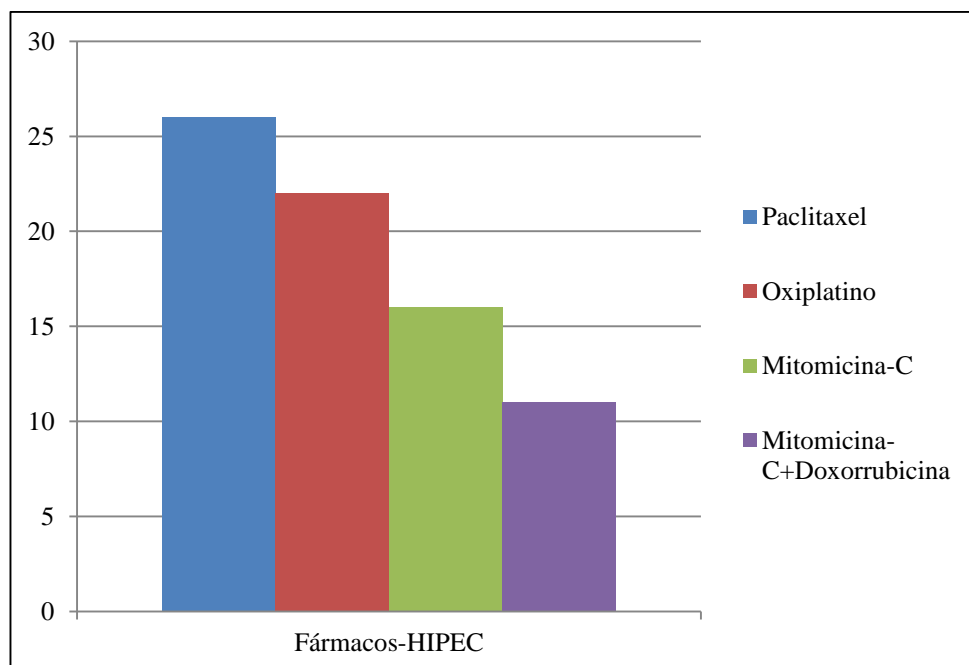


Tabla 16. Procedimientos quirúrgicos realizados en la serie de pacientes tratados con cirugía citorreductora e HIPEC.

Procedimientos quirúrgicos	n (%)
Omentectomía	70 (82%)
Resección intestinal	50 (59%)
Intestino delgado	21 (24%)
Colon derecho	14 (16%)
Rectosigma	6 (7%)
Colon transverso	3 (4%)
Colectomía subtotal	2 (2%)
Colon derecho + rectosigma	2 (2%)
Sin especificar	2 (2%)
Linfadenectomía	26 (30%)
Pélvica	20 (23%)
Pélvica + paraaórtica	6 (7%)
Cirugía compartimento supramesocólico	56 (66%)
Peritonectomía diafragmática	41 (48%)
Derecho	13 (15%)
Bilateral	6 (7%)
Electrofulguración derecha	3 (4%)
Electrofulguración izquierda	1 (1%)
Electrofulguración bilateral	1 (1%)
Sin especificar	17 (20%)
Resección parcial cápsula de glisson	30 (35%)
Ostomías	3 (4%)
Ileostomía previa	1 (1%)
Colostomía terminal definitiva	1 (1%)
Ostomía derivativa	1 (1%)
Otros	
Esplenectomía	13 (15%)
Resecciones urinarias	7 (8%)
Resecciones parciales de hígado	5 (6%)
Resecciones de estómago	4 (5%)
Colecistectomía	3 (4%)
Omento menor	3 (4%)

4.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS.

- **Complicaciones postoperatorias.** Se detectaron 46 complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento en 37 de los 85 pacientes (43%) incluidos en la presente tesis. Veinticinco de las complicaciones, en 20 pacientes (24%), fueron leves (grado I-II) y 16 de las complicaciones, en 12 pacientes (14%), fueron graves (grado III-IV). Las complicaciones más frecuentes fueron las gastrointestinales (39%), siendo el íleo paralítico la más frecuente, en 10 pacientes. Tras las complicaciones gastrointestinales, le siguieron en frecuencia las complicaciones infecciosas (37%), siendo la infección de la herida quirúrgica y los abscesos intra-abdominales postoperatorios las más frecuentes. Cinco pacientes desarrollaron algún tipo de complicación respiratoria (11%), 5 pacientes desarrollaron complicaciones hemorrágicas (11%) y 1 paciente (2%) desarrolló un fracaso renal agudo. Siete pacientes (8%) desarrollaron complicaciones grado IV: 1 hemoperitoneo, 3 abscesos intra-abdominales, 1 fistula colcutánea, 1 fistula entérica y 1 gastritis hemorrágica. La Tabla 17 muestra un resumen del tipo de complicaciones y grado de severidad de las mismas en los pacientes incluidos en la presente serie.
- **Mortalidad relacionada con el procedimiento:** 5 pacientes fallecieron en los primeros 90 días (6%). Tres pacientes (4%) murieron de complicaciones directamente relacionadas con el procedimiento de citorreducción mas HIPEC (Tabla 18). De estos últimos, el primero era un varón de 81 años intervenido de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (PCI de 8, citorreducción CC-0 e HIPEC con oxaliplatino), quien falleció en el 18º día postoperatorio de una neumonía. El segundo paciente fue un varón de 80 años intervenido por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (PCI de 16, citorreducción CC-0 e HIPEC con mitomicina-C), quien falleció en el 26º día postoperatorio de perforación intestinal. El tercer paciente fue una mujer de 75 años intervenida por pseudomixoma peritoneal (PCI de 38, citorreducción CC-2/3 e HIPEC con mitomicina-C), que falleció en el 8º día del postoperatorio de una perforación intestinal.

Los otros 2 (2%) pacientes fallecieron también dentro de los primeros 90 días del postoperatorio de complicaciones que no están directamente relacionadas con la cirugía. Las 2 pacientes fueron sometidas a cirugía de diseminación peritoneal de cáncer de ovario con citorreducción CC-0 e HIPEC con paclitaxel. Una de ellas, era una mujer de 78 años con antecedentes de infecciones recurrentes del tracto urinario, que falleció de sepsis urinaria después del comienzo del primer ciclo de quimioterapia adyuvante sistémica, y la segunda, era una mujer de 75 años que falleció por insuficiencia renal aguda, también después de la administración del primer ciclo de quimioterapia adyuvante.

- **Estancia Postoperatoria:** La estancia hospitalaria media fue de 14.34 días con una desviación típica de 11.42 y una mediana de 11 días (rango: 6-96)
- **Necesidad de reingreso hospitalario en los primeros 30 días tras la intervención:** De los 9 pacientes (11%) que precisaron reingreso hospitalario, 3(4%) de ellos fue por cuadros de suboclusión intestinal, 3 (4) por colecciones intraabdominales, 1 (1%) por diarrea, 1 (1%) por una fistula colocutánea anastomótica que precisó de reintervención quirúrgica no urgente y 1 (1%) por una neumonía que fue manejada por el servicio de medicina interna.

Tabla 17. Tipo de complicaciones y grado de severidad.

Complicaciones postoperatorias	NCI-CTCAE 3.0			
	I-II	III-IV	V	TOTAL
Gastrointestinales				
Íleo paralítico	10	-	-	10
Íleo mecánico (adherencias)	-	1	-	1
Fistula anastomótica colcutánea	-	1	-	1
Fistula intestinal	1	-	-	1
Perforación	-	1	2	3
Evisceración	-	1	-	1
Fistula anastomótica no enterocutánea	-	1	-	1
Hemorrágicas				
Hemoperitoneo	-	1	-	1
Hemorragia digestiva alta	-	1	-	1
Hemorragia digestiva baja	2	-	-	2
Gastritis hemorrágica	-	1	-	1
Infecciosas				
Infección de herida quirúrgica	6	-	-	6
Absceso intra-abdominal	1	4	-	5
Sepsis fúngica	-	1	-	1
Absceso subfrénico	-	1	-	1
Infección del catéter	-	1	-	1
Infección del tracto urinario	2	-	-	2
Sepsis urinaria	-	-	1*	1
Respiratorias				
Neumonía	1	-	1	2
Edema agudo de pulmón	-	1	-	1
Fallo respiratorio	2	-	-	2
Renal				
Fracaso renal agudo	-	-	1*	1
Total	25	16	5	46

*Complicaciones postoperatorias después de iniciar el primer ciclo de quimioterapia sistémica adyuvante.

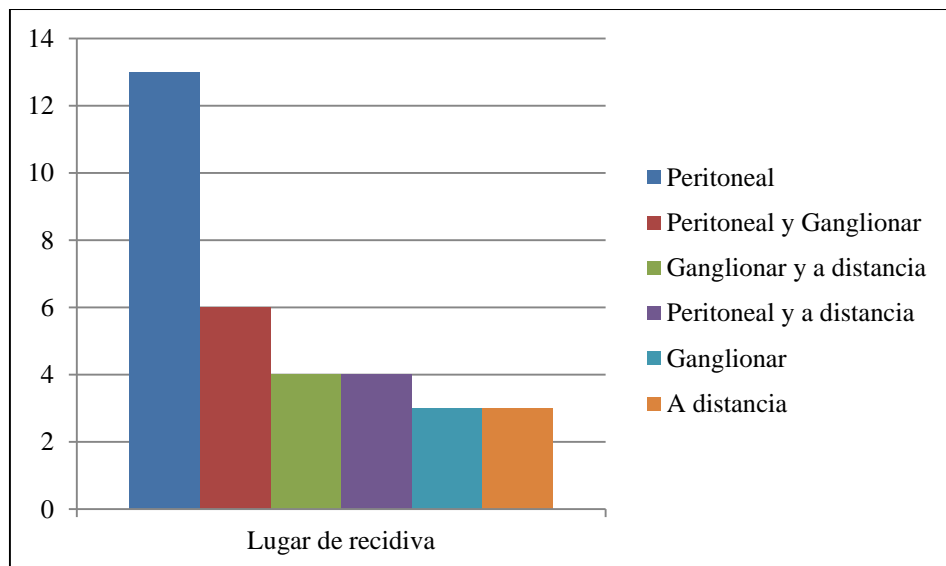
Tabla 18. Características de los pacientes fallecidos.

Paciente	Sexo	Edad	Tumor primario	Citorreducción	PCI	Día PO	Causa
1	Varón	81	Colorrectal	CC-0	8	18	Neumonía
2	Varón	80	Colorrectal	CC-0	16	26	Perforación intestinal
3	Mujer	75	Pseudomixoma	CC-2/3	38	8	Perforación intestinal
4	Mujer	78	Ovario	CC-0	10	60	Sepsis urinaria
5	Mujer	75	Ovario	CC-0	5	80	Fracaso renal agudo

- **Recurrencia de la enfermedad.** De los 85 pacientes, 33 pacientes (39%) presentaron recidiva de la enfermedad, 3 pacientes (4%) persistencia de la enfermedad y los restantes 49 pacientes (58%) estaban libres de enfermedad..

1. *Localización de la recurrencia.* De los 33 pacientes (39%), en 13 (15%) ésta había sido exclusivamente peritoneal, en 3 (4%) pacientes exclusivamente ganglionar, en otros 3 (4%) pacientes exclusivamente a distancia, en 6 (7%) pacientes fue peritoneal y a distancia, en 4 (5%) pacientes ganglionar y a distancia y en 4 (5%) pacientes peritoneal y ganglionar. Una representación esquemática queda reflejada en la Figura 38.

Figura 38. Recidiva tumoral según localización tras citorreducción e HIPEC en las pacientes incluidas en la serie.



2. *Supervivencia libre de enfermedad.* La supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 57% y 35% respectivamente, con una media de 17,26 meses y una desviación estándar de 17,3 y una mediana de 10,5 meses (rango: 0-70). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad queda reflejada en la Figura 39.

3. *Supervivencia global:* Durante el seguimiento 28 pacientes fallecieron. De ellos, la causa del fallecimiento estaba relacionada con la enfermedad en 21 pacientes, y los restantes 8 pacientes fallecieron por otras causas. Actualmente están vivos 57 de los pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC, 10 de ellos con enfermedad. La supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 83% y 59%, respectivamente, con una media de 24 meses con una desviación estándar de 19 y la mediana fue de 20,5 meses (rango: 1-74). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad queda reflejada en la Figura 40.

Figura 39. Supervivencia libre de enfermedad.

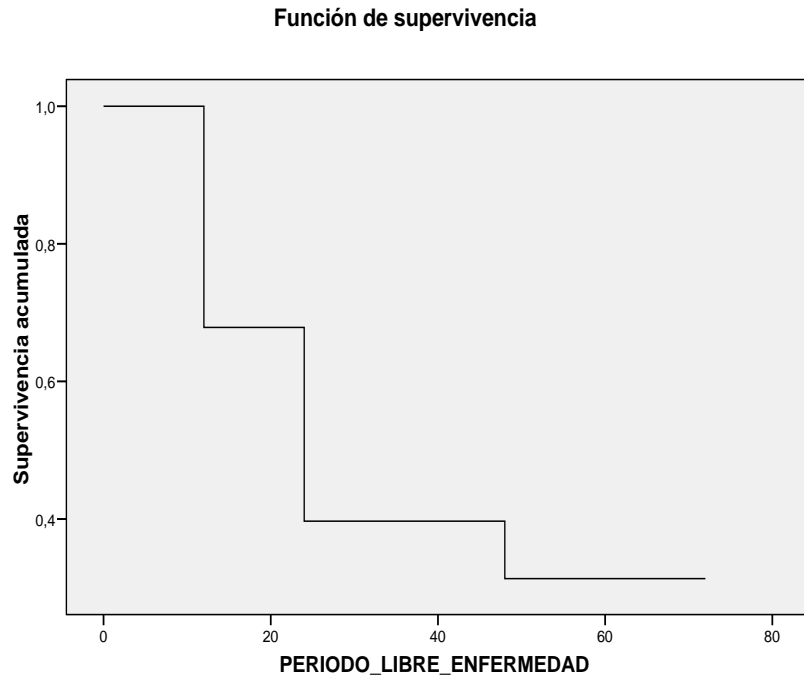
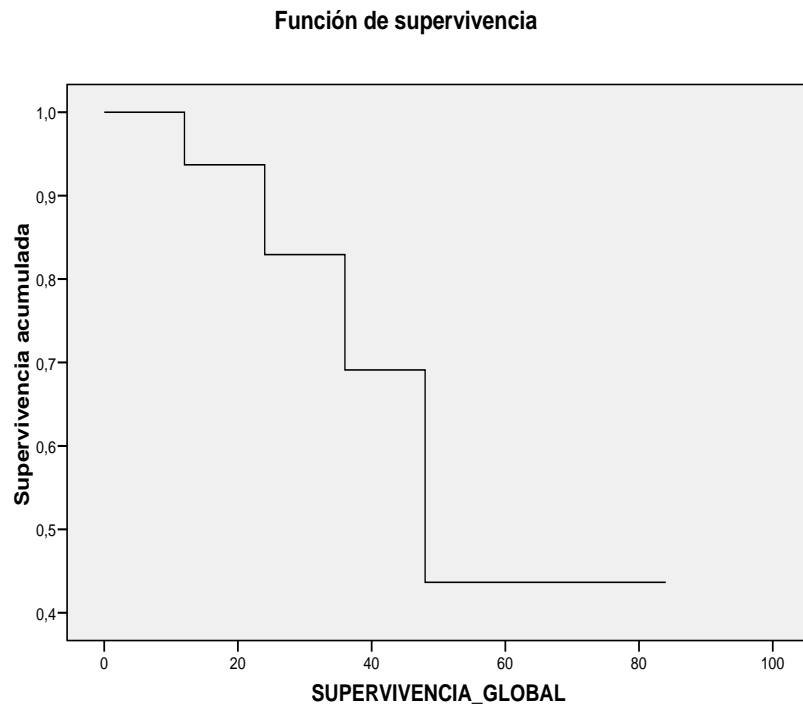


Figura 40. Supervivencia global de la enfermedad.



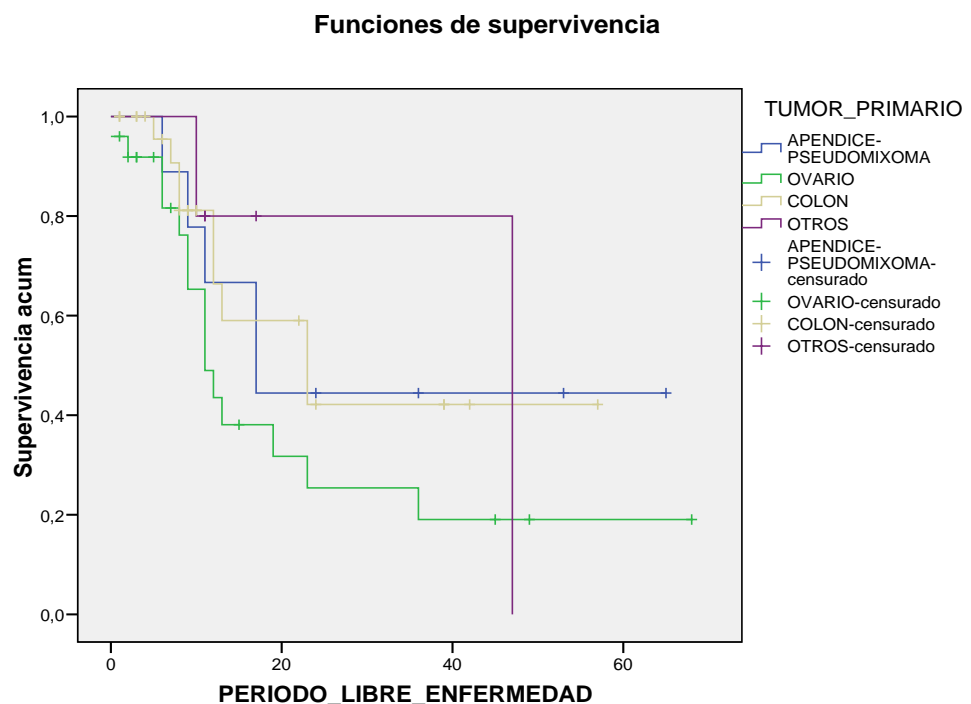
4. *Supervivencia libre de enfermedad específica de cada tumor (Figura 41):*

4.1 **Cáncer colorrectal:** con una mediana de seguimiento de la serie de 24 meses (8-74), la mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 23 meses y la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 81% y 42%, respectivamente.

4.2 **Cáncer ovárico:** con una mediana de seguimiento de la serie de 24 meses (8-74), la mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 11 meses y la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 54% y 29%, respectivamente.

4.3 **Apéndice-pseudomixoma peritoneal:** con una mediana de seguimiento de la serie de 24 meses (8-74), la mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 17 meses y la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 67% y 44%, respectivamente.

Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad específica de cada tumor.



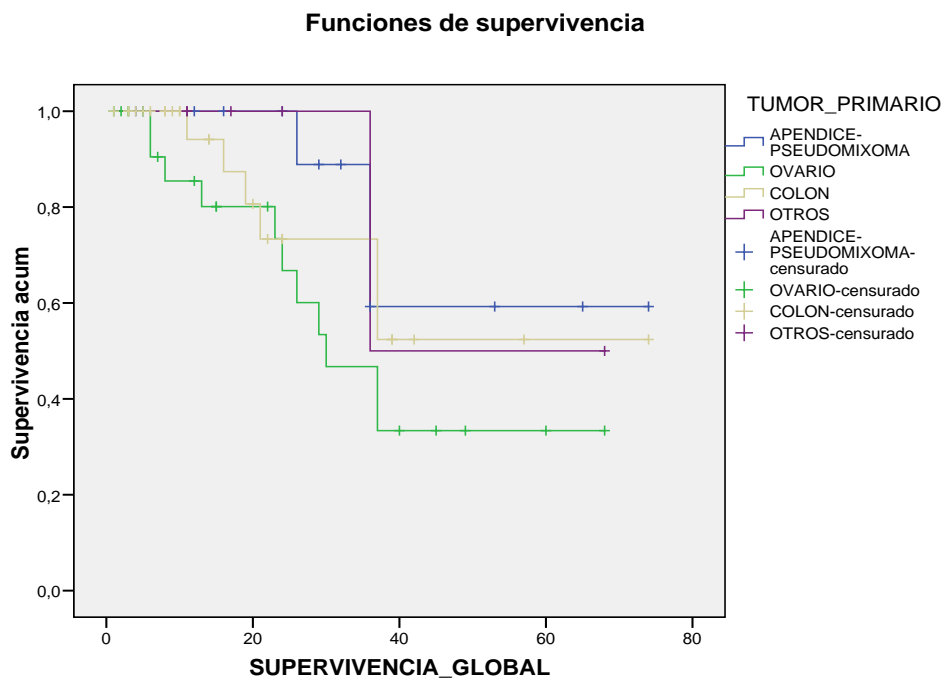
5. *Supervivencia global específica de cada tumor (Figura 42):*

5.1 Cáncer colorrectal: La mediana en la supervivencia global de la serie no se había alcanzado en el momento del cierre de la base de datos para su análisis y la supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 96% y 75%, respectivamente.

5.2 Cáncer ovárico: La mediana en la supervivencia global de la serie no se había alcanzado en el momento del cierre de la base de datos para su análisis y la supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 87% y 48%, respectivamente.

5.3 Apéndice-pseudomixoma peritoneal: La mediana en la supervivencia global de la serie no se había alcanzado en el momento del cierre de la base de datos para su análisis y la supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 100% y 88%, respectivamente.

Figura 42. Supervivencia global de enfermedad específica de cada tumor.



4.5 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GLOBAL (I-IV).

4.5.1 Estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones.

4.5.1.1 Variables preoperatorias.

Dentro de los factores analizados en el periodo preoperatorio los niveles de albúmina preoperatoria menores de 3.5 mgr / dl ($p=0.014$) se relacionaron con la aparición de complicaciones tras citorreducción e HIPEC en esta serie de pacientes añosos. El resto de los factores preoperatorios no se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones tras citorreducción e HIPEC. Un resumen de los resultados del análisis univariante de los factores preoperatorios que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones globales puede observarse en la Tabla 19.

Tabla 19. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones.

Variables	Complicaciones		
	No	Si	p
Edad (años±DE)	76.30±10,38	79.15±11.06	n.s.
Sexo			n.s.
Mujer	27	14	
Varón	11	4	
Tipo de tumor			n.s.
Colon	20	16	
Ovario	17	9	
Apéndice-pseudomixoma	8	9	
Otros	5	1	
Comorbilidad preoperatoria			n.s.
No	18	8	
Si	32	27	
Albúmina Preoperatoria			0.014
< 3.5	5	10	
≥ 3.5	33	23	
Cirugías previas			n.s.
No	20	13	
Si	30	22	
Quimioterapia previa			n.s.
No	13	14	
Si	37	21	
ASA			n.s.
I-II	27	19	
III	13	16	

4.5.1.2 Variables intraoperatorias.

La carga tumoral objetivada durante la laparotomía, y cuantificada mediante el PCI supuso un factor asociado a la presencia de complicaciones. Así globalmente los pacientes con un PCI mayor de 12 presentaron más complicaciones que los pacientes con PCI igual o menor de 12 ($p < 0.001$). Estratificando los pacientes en intervalos de PCI, los pacientes con PCI mayor de 20 constituyeron el grupo que mayor número de complicaciones presentaron en el postoperatorio ($p < 0.01$). La transfusión sanguínea ($p < 0.01$) también fue un factor relacionado con la aparición

de complicaciones. Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 20.

Tabla 20. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones.

Variables	Complicaciones		p
	No	Si	
PCI ≤12 >12	35 15	25 10	<0.001
PCI <10 10-20 >20	21 27 2	9 17 9	<0.01
Anastomosis No Si	21 29	12 23	n.s.
Supramesocólico No Si	42 24	7 18	n.s.
Diafragma No Si	29 21	15 20	n.s.
Resección de colon No Si	33 17	11 15	n.s.
Resección de uréter-vejiga No Si	46 4	32 3	n.s.
Linfadenectomía No Si	34 16	25 10	n.s.
Transfusión sanguínea No Si	45 5	13 22	<0.01
Citorreducción CC-0 CC-1-3	39 11	7 28	n.s.
Tiempo Operatorio ≤360 >360	23 27	11 24	n.s.

4.5.2 Estudio multivariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio (Tabla 21), podemos observar como un PCI intraoperatorio mayor de 12 y la necesidad de transfusiones sanguínea perioperatorias resultaron ser las dos únicas variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones (OR: 4.14, 95% CI 1.22-14.12, p=0.043) y (OR: 14.91, 95% CI 3.87-57.46, p <0.001).

Tabla 21. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones en el análisis univariante.

Factor	Odds Ratio (OR)	IC 95%	p
Albúmina Preoperatoria ≥3.5 mgr/dl <3.5 mgr/dl	1 3.24	0.74-14.13	n.s.
PCI ≤12 >12	1 4.14	1.22-14.12	0.043
PCI <10 10-20 >20	1 3.18	0.9-12.15	n.s.
Transfusión Sanguínea No Si	1 14.91	3.87-57.46	< 0.001

4.6 MORBILIDAD GRAVE (III-IV).

4.6.1 Estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones graves.

4.6.1.1 Variables preoperatorias.

La presencia de una albúmina preoperatoria menor de 3.5 mgr / dl ($p=0.002$) y la diabetes mellitus ($p=0.022$) son los dos únicos factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves tras citorreducción e HIPEC. Un resumen de los resultados del análisis univariante de los factores preoperatorios que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones graves puede observarse en la Tabla 22.

Tabla 22. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

Variables	Complicaciones		
	No	Si	p
Edad (años±DE)	76.30±10,38	79.15±11.06	n.s.
Sexo			n.s.
Mujer	36	5	
Varón	14	1	
Tipo de tumor			n.s.
Colon	28	8	
Ovario	23	3	
Apéndice-pseudomixoma	12	5	
Otros	6	0	
Comorbilidad Preoperatoria			n.s.
No	24	2	
Si	45	14	
Diabetes mellitus			0.022
No	58	9	
Si	11	7	
Albúmina preoperatoria			0.002
< 3.5	8	7	
≥3.5	48	8	
Cirugías previas			n.s.
No	30	3	
Si	39	13	
Quimioterapia previa			n.s.
No	20	7	
Si	49	9	
ASA			n.s.
I-II	38	8	
III	31	8	

4.6.1.2 Variables intraoperatorias.

La necesidad de transfusión sanguínea (p=0.005), la resección del peritoneo diafragmático (p=0.003) y la necesidad de realizar tres o más procedimientos de peritonectomía por paciente (p= 0.049) fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio. Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 23.

Tabla 23. Análisis univariante de los factores del periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

Variable	Complicaciones		
	No	Si	p
PCI ≤12 >12	38 31	7 9	n.s
PCI <10 10-20 >20	23 39 7	7 5 4	n.s
Anastomosis No Si	21 29	7 9	n.s
Supramesocólico No Si	23 46	6 10	n.s
Diafragma No Si	41 28	3 13	0.003
Resección de colon No Si	45 24	11 5	n.s
Resección de uréter-vejiga No Si	62 7	16 0	n.s
Linfadenectomía No Si	46 23	13 3	n.s
Transfusión sanguínea No Si	42 17	6 10	0.005
Número de peritonectomías <3 3-7	29 11	40 5	0.049
Citorreducción CC-0 CC-1-3	56 13	11 5	n.s
Tiempo operatorio ≤360 >360	26 43	8 8	n.s

4.6.2 Estudio multivariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones graves.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones graves en el postoperatorio (Tabla 24), podemos observar que la presencia de niveles de albúmina preoperatoria menores 3.5 mgr / dl (OR: 9.15, 95% CI 1.38-60.57, p=0.017), la necesidad de una peritonectomía diafragmática (OR: 11.32, 95% CI 1.40-91.32, p=0.023) y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria (OR: 8.58, 95% CI 1.44-51.16, p=0.018) fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio.

Tabla 24. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones graves en el análisis univariante

Factor	Odds Ratio (OR)	IC 95%	p
Diabetes mellitus			
No	1	0.86-4.53	n.s.
Si	1.15		
Albúmina Preoperatoria			
≥3.5 mgr/dl	1	1.38-60.57	0.017
<3.5 mgr/dl	9.15		
Diafragma			
No	1	1.40-91.32	0.023
S	11.32		
Transfusión sanguínea			
No	1	1.44-51.16	0.018
Si	8.58		
Peritonectomías			
<3	1	0.63-6.53	n.s.
3-7	2.02		

4.7 FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DEL PROCEDIMIENTO.

4.7.1 Análisis univariante de los factores asociados con la supervivencia libre de enfermedad.

4.7.1.1 Variables preoperatorias.

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, el género femenino ($p=0.022$), las comorbilidades preoperatorias ($p=0.008$) y el ASA III ($p=0.013$) fueron factores que se relacionaron con una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 25.

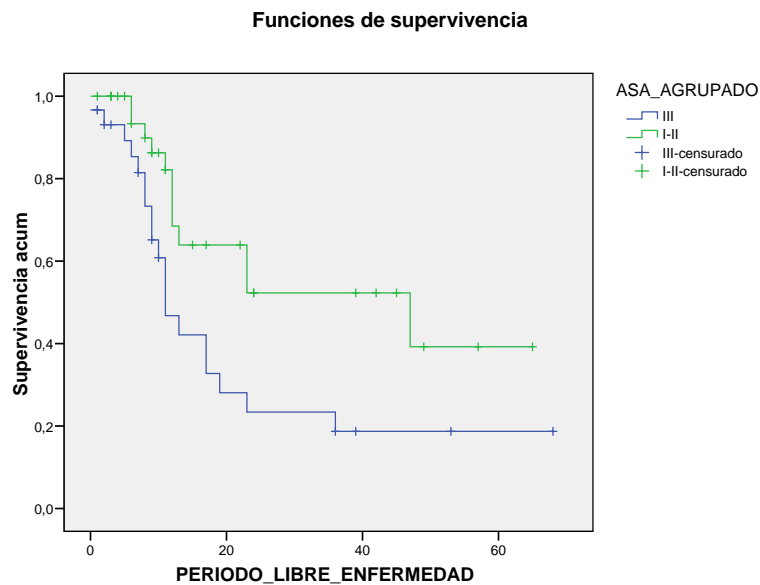
Tabla 25. Análisis de las variables preoperatorias que se relacionaron con la supervivencia libre de la enfermedad.

Variables			Supervivencia		
	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
Sexo					
Mujer	26.34	4.9	16.74-35.95	5.27	0.022
Varón	45.67	6.54	32.84-58.49		
Tipo de tumor				3.70	n.s.
Colon	31.96	5.75	20.69-43.23		
Ovario	23.17	5.48	12.43-33.91		
Apéndice-Pseudomixoma	35.56	8.85	18.22-52.89		
Otros	39.60	9.36	21.25-57.95		
Comorbilidad preoperatoria				6.97	0.008
No	47.02	6.54	34.19-59.84		
Si	23.64	4.09	15.62-31.66		
Diabetes mellitus				0.006	n.s.
No	32.82	8.48	16.21-49.44		
Si	29.89	4.24	21.58-38.19		
Albúmina preoperatoria				2.89	n.s.
< 3.5	10.86	1.15	8.60-13.12		
≥ 3.5	34.42	4.37	25.86-42.98		
Cirugías previas				1.56	n.s.
No	19.78	3.53	12.86-26.70		
Si	34.95	5.10	24.96-44.94		
Quimioterapia previa				1.18	n.s.
No	39.88	7.62	24.94-54.82		
Si	25.50	3.60	18.45-32.55		
ASA				6.16	0.013
I-II	38.00	5.48	27.26-48.74		
III	22.71	4.82	13.25-32.16		

4.7.1.1.1 ASA.

Los pacientes con ASA I-II presentaron una supervivencia libre de la enfermedad a 3 años del 67%. Los pacientes con ASA III presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 51% y 25%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 43.

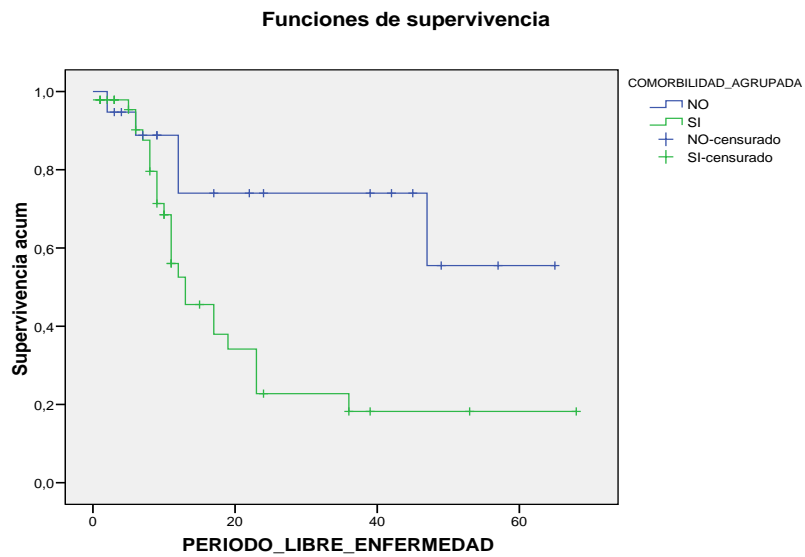
Figura 43. Influencia del ASA en la supervivencia libre de la enfermedad.



4.7.1.1.2 Comorbilidad preoperatoria.

Los pacientes sin comorbilidades preoperatorias presentaron una supervivencia libre de la enfermedad a 3 años del 74%. Los pacientes con comorbilidades preoperatorias presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 59% y 25%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 44.

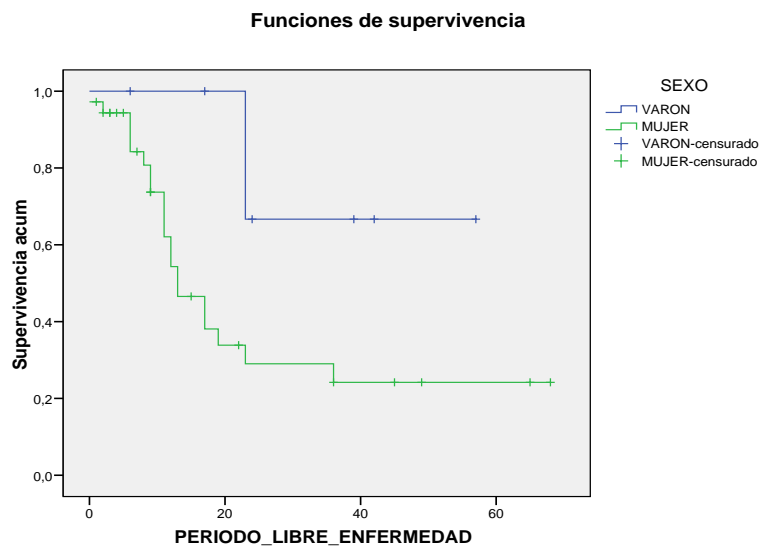
Figura 44. Influencia de las comorbilidades preoperatorias en la supervivencia libre de enfermedad.



4.7.1.1.3 Género.

Los pacientes varones presentaron una supervivencia libre de la enfermedad a 3 años del 75%. En las pacientes la supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 65% y 30%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 45.

Figura 45. Influencia del género en la supervivencia libre de enfermedad.



4.7.1.2 Variables intraoperatorias.

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, fueron factores que se relacionaron significativamente con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio: el PCI >12 ($p<0.007$), el rango de PCI ($p<0.001$), el grado de citorreducción alcanzada tras el procedimiento quirúrgico ($p=0.034$) y la transfusión sanguínea ($p=0.007$). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 26.

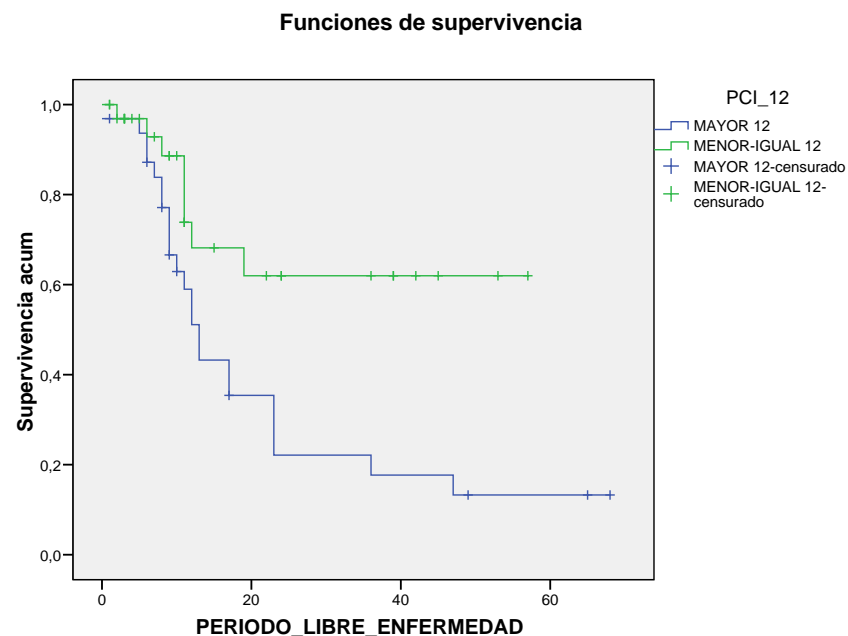
Tabla 26. Análisis univariante de los factores del periodo intraoperatorio que se relacionaron con la supervivencia libre de enfermedad.

Variables	Variables		Supervivencia		
	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
PCI					
≤12	39.45	5.02	29.61-49.29	7.20	0.007
>12	22.12	4.07	14.14-30.10		
PCI					
<10	40.40	5.58	29.48-51.33	15.87	0.001
10-20	30.95	4.96	21.23-40.67		
>20	9.78	1.82	6.22-13.34		
Anastomosis					
No	28.13	5.56	17.24-39.02	0.21	n.s.
Si	30.50	4.85	21.00-40.00		
Supramesocólico					
No	22.77	6.03	10.95-34.58	3.64	n.s.
Si	33.32	4.68	24.14-42.49		
Diafragma					
No	34.29	5.17	24.16-44.42	4.11	n.s.
Si	24.12	5.70	12.95-35.29		
Resección de colon					
No	30.64	4.18	22.46-38.83	1.27	n.s.
Si	25.45	5.83	14.01-36.88		
Linfadenectomía					
No	32.37	4.87	22.82-41.82	0.50	n.s.
Si	27.61	6.07	15.71-39.50		
Transfusión sanguínea					
No	36.91	4.82	27.45-46.36	7.35	0.007
Si	16.73	4.40	8.12-25.35		
Peritonectomías					
<3	43.97	6.68	30.88-57.06	3.52	n.s.
3-7	24.50	4.14	16.38-32.61		
Citorreducción					
CC-0	34.84	4.53	25.97-43.71	4.47	0.034
CC-1-3	17.78	5.80	6.40-29.15		
Tiempo Operatorio					
≤360	35.67	6.89	22.16-49.18	0.08	n.s.
>360	28.62	4.46	19.88-37.35		

4.7.1.2.1 PCI

Los pacientes con un PCI <12 presentaron una supervivencia libre de la enfermedad mayor que los pacientes con un PCI >12. Entre los pacientes con un PCI <12, la supervivencia libre de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 77% y 64% mientras que en los pacientes con PCI >12 la supervivencia libre de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 59% y 22%. Una representación gráfica puede verse en la Figura 46.

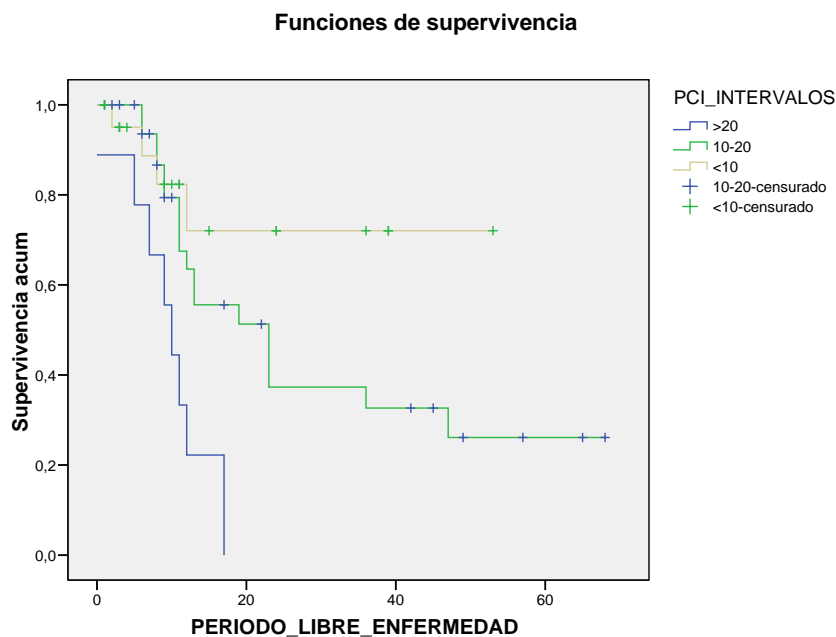
Figura 46. Influencia del PCI en la supervivencia libre de enfermedad.



En los pacientes con un PCI menor de 10, la supervivencia libre de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 82% y 71%. En pacientes con un PCI situado entre 10-20 la supervivencia libre de la enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1 y 3 años fue del 70% y 40%, mientras los pacientes con un PCI mayor de 20 fue a 1 año del 33% y todos recurrieron antes del tercer año. Cuando comparamos los estratos en función del PCI, podemos observar que los pacientes con un PCI menor de 10 no presentaron diferencias significativas frente a los pacientes con un PCI entre 10 y 20. Los pacientes con PCI menor de 10 y los pacientes con un PCI

entre 10-20 sí que presentaron un intervalo libre de enfermedad superior a los pacientes con PCI mayor de 20. Una representación gráfica puede verse en la Figura 47.

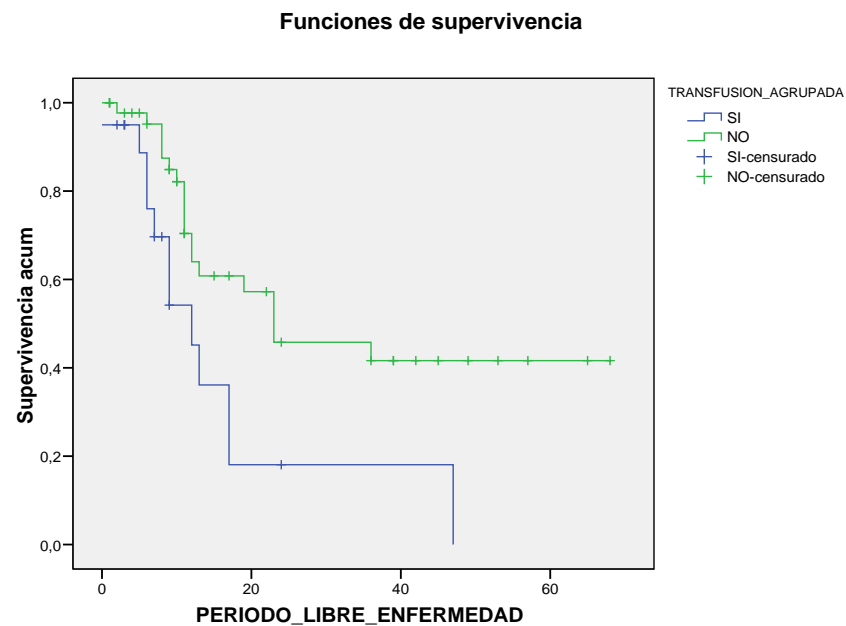
Figura 47. Influencia del PCI estratificada en la supervivencia libre de la enfermedad.



4.7.1.2.2 Transfusión sanguínea.

Los pacientes que precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia libre de la enfermedad menor que los pacientes que no precisaron de ella. Los pacientes que precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia libre de la enfermedad a 1 y 3 años del 57% y 19%. Las pacientes que no precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 72% y 47%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 48.

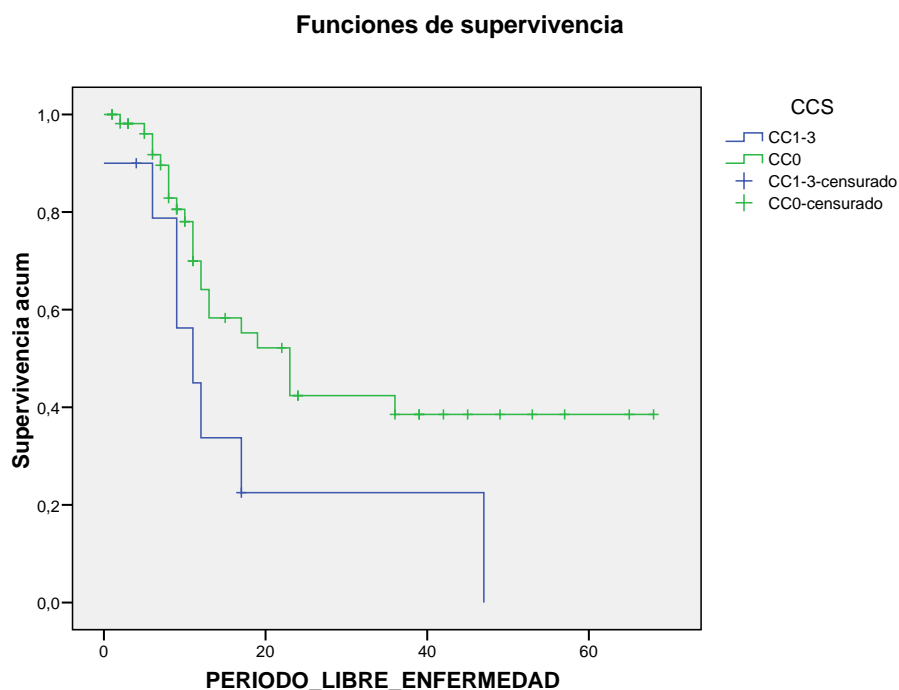
Figura 48. Influencia de la transfusión sanguínea en la supervivencia libre de enfermedad.



4.1.1.2.3 Grado de citorreducción.

Los pacientes en los que fue posible una citorreducción completa (CC-0), la supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 72% y 44%, respectivamente, superior a los paciente en los que no se alcanzó un citorreducción completa, los cuales presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 47% y 20%. Una representación gráfica puede verse en la Figura 49.

Figura 49. Influencia del grado de citorreducción alcanzado sobre la supervivencia libre de enfermedad.



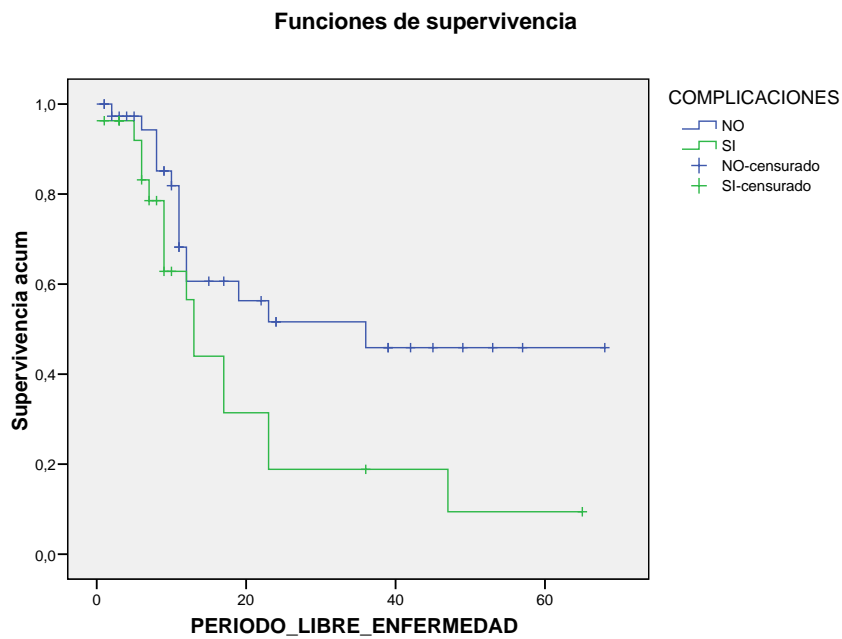
4.7.1.3 Complicaciones globales y graves.

Los pacientes con alguna complicación presentaron una supervivencia libre de enfermedad menor que los pacientes que no presentaron ninguna. Los pacientes con alguna complicación presentaron una supervivencia libre de la enfermedad a 1 y 3 años del 64% y 19%. Los pacientes sin ninguna complicación precisaron presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 70% y 53%, respectivamente. Las complicaciones graves no se asociaron con una mayor recurrencia de la enfermedad (Tabla 27). Una representación gráfica puede verse en la Figura 50.

Tabla 27. Análisis de la influencia de las complicaciones en la recurrencia de la enfermedad.

Variables	Variables		Supervivencia		
	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
Complicaciones globales					
Si	20.45	4.47	11.68-29.22	4.68	0.031
No	38.87	5.34	28.40-49.34		
Complicaciones graves					
Si	33.97	11.01	12.39-55.56	0.15	n.s.
No	30.87	4.18	22.68-39.05		

Figura 50. Influencia de las complicaciones globales sobre la supervivencia libre de enfermedad.



4.7.2 Análisis multivariante de los factores asociados a la aparición de recurrencias.

Tras el análisis multivariante de los factores univariantes significativos con la presencia de recidiva de la enfermedad, observamos que el ASA III (OR: 0.42, 95% CI 0.20-0.87, p=0.02), PCI >12 (OR: 0.36, 95% CI 0.16-0.80, p=0.01), la transfusión sanguínea perioperatoria (OR: 0.38, 95% CI 0.19-0.80, p=0.01), el PCI estratificado (OR: 0.35, 95% CI 0.19-0.65, p=0.001), las complicaciones globales (OR: 2.11, 95% CI 1.04-4.27, p=0.04), el género femenino (OR:4.56, 95% CI 1.01-19.73, p=0.04) y las comorbilidades preoperatorias (OR: 3.34, 95% CI 1.27-8.79, p=0.02) se relacionaron con una recurrencia mas precoz. Tabla 28.

Tabla 28. Análisis multivariante de los factores asociados a recurrencias.

Factor	Odds Ratio (OR)	IC 95%	p
ASA I-II III	1 0.42	0.20-0.87	0.02
PCI >12 No Si	1 0.36	0.16-0.80	0.01
Transfusión Sanguínea No Si	1 0.38	0.19-0.80	0.01
PCI <10 10-20 >20	1 0.35	0.19-0.65	0.001
Complicaciones globales No Si	1 2.11	1.04-4.27	0.04
Sexo Varón Mujer	1 4.56	1.01-19.73	0.04
Comorbilidad Preoperatoria No Si	1 3.34	1.27-8.79	0.02
Citorreducción CC-0 CC-1-3	1 4.18	0.7-15.12	n.s.

4.8 FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE ENFERMEDAD DEL PROCEDIMIENTO.

4.8.1 Análisis univariante de los factores asociados con la supervivencia global.

4.8.1.1 Variables preoperatorias.

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, el ASA III ($p=0.027$) y las comorbilidades preoperatorias ($p=0.013$) fueron factores que se relacionaron con una menor tasa de supervivencia global durante el seguimiento Tabla 29.

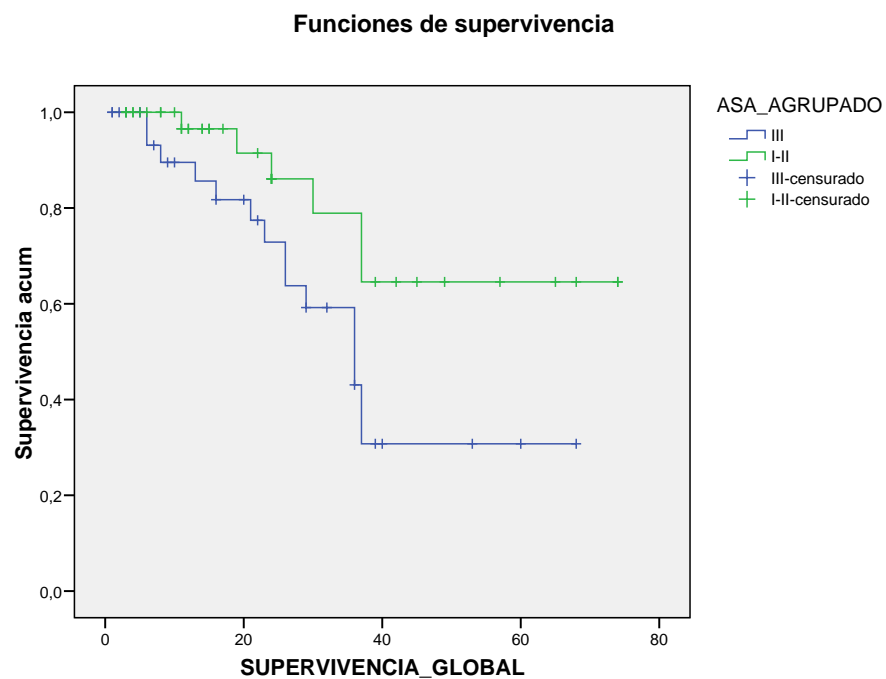
Tabla 29. Análisis de las variables preoperatorias que se relacionaron con la supervivencia global de la enfermedad.

Variables	Supervivencia				
	MEDIA	D.E	IC (95%)	Log rank	P
Sexo					
Mujer	41.17	4.66	32.03-50.31	2.38	n.s.
Varón	49.00	4.38	40.41-57.59		
Tipo de tumor				3.48	n.s.
Colon	51.06	7.06	37.21-64.90		
Ovario	38.12	5.59	27.17-49.07		
Apéndice-pseudomixoma	57.41	7.48	42.75-72.07		
Otros	52.00	11.31	29.83-74.18		
Comorbilidad preoperatoria				6.17	0.013
No	63.68	5.43	53.03-74.32		
Si	40.52	4.56	31.58-49.56		
Diabetes mellitus				0.40	n.s.
Si	45.36	9.19	27.36-63.36		
No	48.41	3.97	40.63-56.18		
Albúmina preoperatoria				1.50	n.s.
< 3.5	38.76	13.91	11.50-66.01		
≥ 3.5	49.68	4.23	41.39-57.97		
Cirugías previas				0.09	n.s.
No	46.14	5.66	35.05-57.24		
Si	46.58	4.85	37.09-56.08		
Quimioterapia previa				0.9	n.s.
No	54.05	6.72	40.88-67.22		
Si	45.98	4.84	36.50-55.47		
ASA				4.9	0.027
I-II	57.87	5.44	47.20-68.55		
III	38.7	4.59	29.74-47.76		

4.8.1.1.1 ASA.

Los pacientes con ASA I-II presentaron una supervivencia global de la enfermedad a 3 años del 85%. Las pacientes con ASA III presentaron una supervivencia global de enfermedad a 1 y 3 años del 90% y 58%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 51.

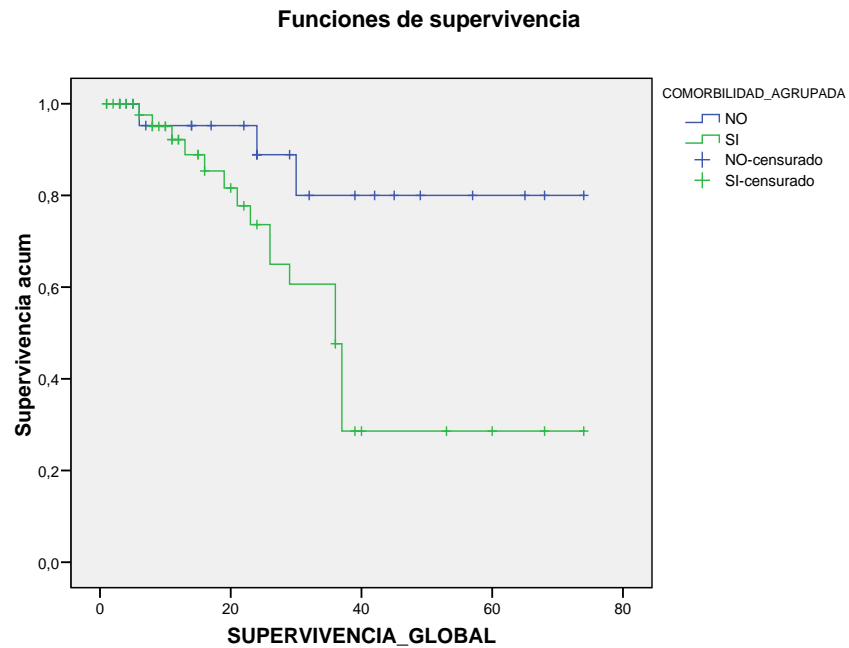
Figura 51. Influencia del ASA en la supervivencia global de la enfermedad.



4.8.1.1.2 Comorbilidad preoperatoria.

Los pacientes sin comorbilidades preoperatorias presentaron una supervivencia global de la enfermedad a 3 años del 88%. Los pacientes con comorbilidades preoperatorias presentaron una supervivencia global de enfermedad a 1 y 3 años del 93% y 62%, respectivamente). Una representación gráfica puede verse en la Figura 52.

Figura 52. Influencia de la comorbilidad preoperatoria en la supervivencia global de la enfermedad.



4.8.1.2 Variables intraoperatorias

Tras el análisis univariante de los factores intraoperatorios, fueron factores que se relacionaron significativamente con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio: el PCI >12 ($p=0.009$), el PCI estratificado ($p<0.001$) y la transfusión sanguínea ($p=0.009$). Un resumen de las variables que se relacionaron con supervivencia global de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 30.

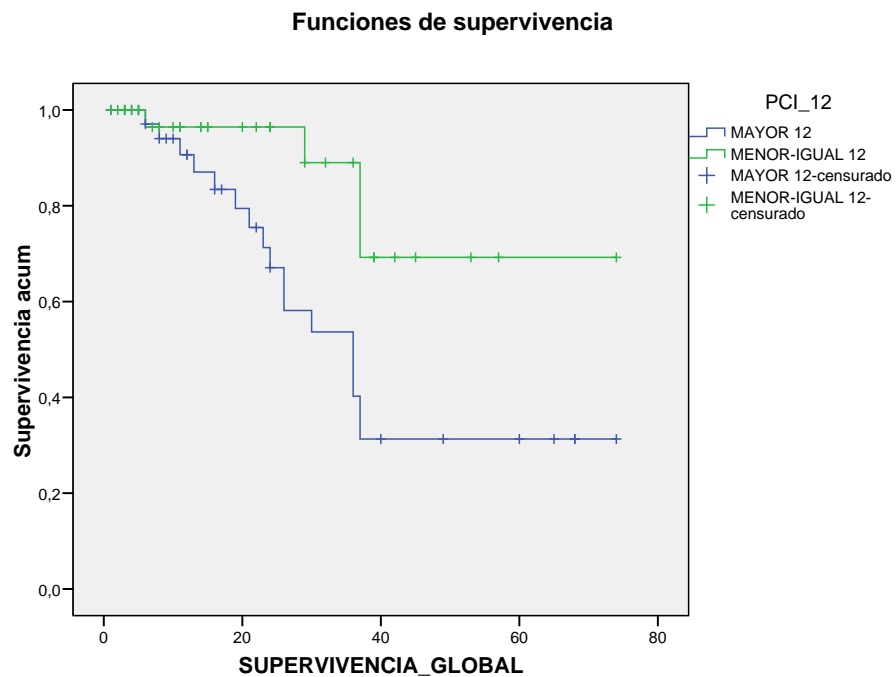
Tabla 30. Análisis univariante de los factores del periodo intraoperatorio que se relacionaron con la supervivencia global de la enfermedad.

	Variables		Supervivencia		
	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
PCI					
≤12	60.91	5.62	49.88-71.94	6.88	0.009
>12	40.37	4.85	30.86-49.88		
PCI					
<10	70.22	3.67	63.02-77.41	14.47	0.001
10-20	49.63	5.1	39.63-59.63		
>20	26.68	3.48	19.84-33.51		
Anastomosis					
No	51.59	6.81	38.25-64.94	0.015	n.s.
Si	46.47	4.66	37.34-55.60		
Supramesocólico					
No	44.85	7.39	30.36-59.34	2.56	n.s.
Si	51.62	4.48	42.84-60.41		
Diafragma					
No	51.66	4.87	42.13-61.19	2.17	n.s.
Si	42.82	6.56	29.97-55.67		
Resección de colon					
No	49.39	5.02	39.55-59.23	0.023	n.s.
Si	46.07	6.45	33.43-58.71		
Linfadenectomía					
No	47.38	4.95	37.67-57.08	0.16	n.s.
Si	50.22	6.62	37.24-63.19		
Transfusión sanguínea					
No	53.57	4.49	44.77-62.38	6.89	0.009
Si	36.21	6.95	22.57-49.85		
Peritonectomías					
<3	61.06	6.03	49.24-72.87	2.38	n.s.
3-7	43.93	4.50	35.10-52.75		
Citorreducción					
CC-0	50.09	4.21	41.83-58.35	2.197	n.s.
CC-1-3	28.73	5.06	18.8-38.66		
Tiempo operatorio					
≤360	45.93	7.17	31.87-59.99	0.72	n.s.
>360	50.24	4.67	41.08-59.40		

4.8.1.2.1 PCI.

Los pacientes con un PCI <12 presentaron una supervivencia global de la enfermedad mayor que los pacientes con un PCI>12. Entre las pacientes con un PCI <12, la supervivencia global de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 97% y 89% mientras que en los pacientes con PCI>12 la supervivencia global de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 91% y 55%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 53.

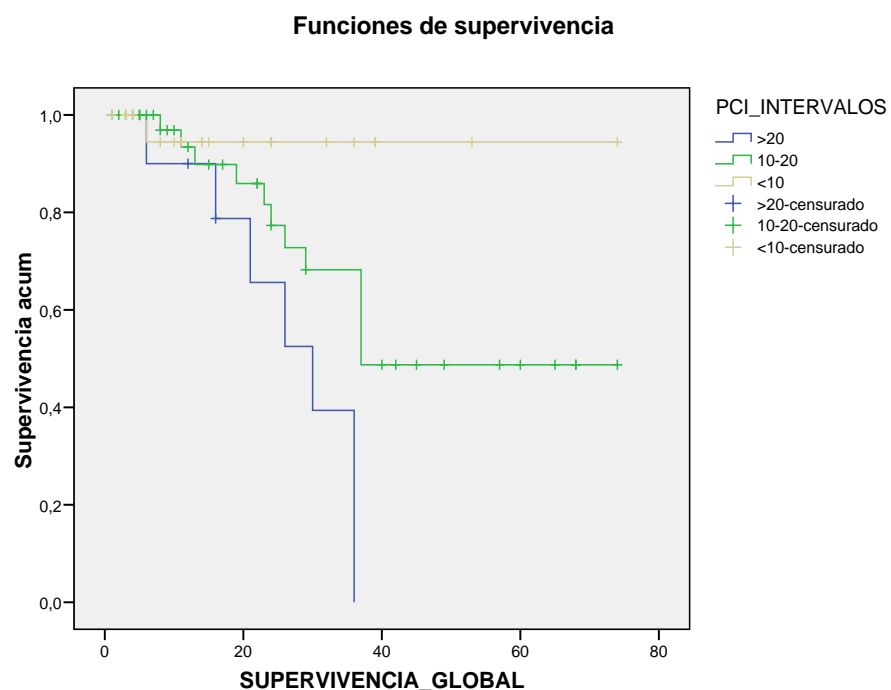
Figura 53. Influencia del PCI en la supervivencia global de la enfermedad.



En los pacientes con un PCI menor de 10, la supervivencia global de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 95% y 95%, respectivamente. En pacientes con un PCI situado entre 10-20 la supervivencia global de la enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1 y 3 años fue del 94% y 69%, mientras que en los pacientes con un PCI mayor de 20, la supervivencia global de la enfermedad a 1 y 3 años fue del 90% y 40%. Cuando comparamos los estratos en función del PCI, podemos

observar que los pacientes con PCI menor de 10 no presentaron diferencias significativas frente a los pacientes con un PCI entre 10 y 20. Los pacientes con PCI menor de 10 ($p < 0.01$) y los pacientes con un PCI entre 10-20 ($p < 0.05$) sí que presentaron una supervivencia global de la enfermedad superior a los pacientes con PCI mayor de 20. Una representación gráfica puede verse en la Figura 54.

Figura 54. Influencia del PCI estratificada en la supervivencia global de la enfermedad.

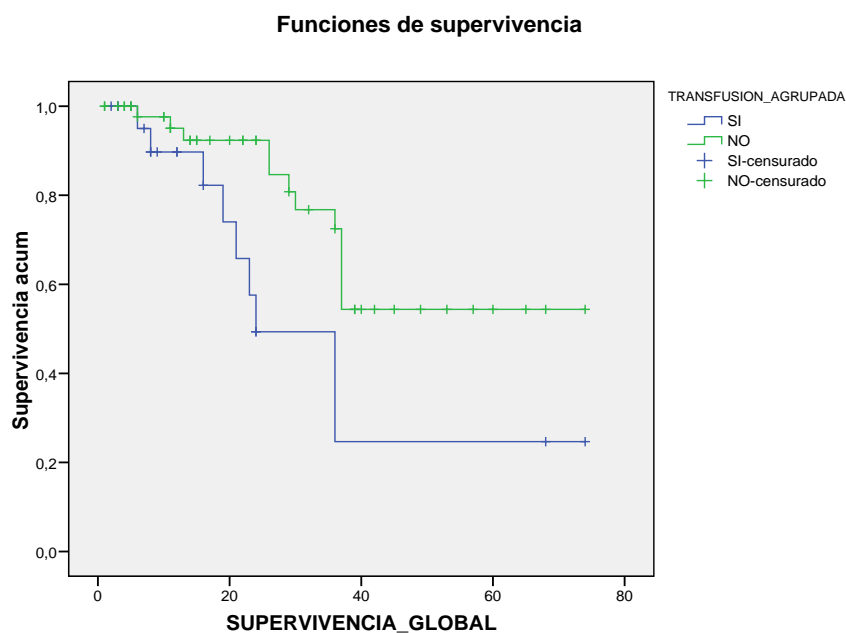


4.8.1.2.2 Transfusión sanguínea.

Los pacientes que precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia global de la enfermedad menor que los pacientes que no precisaron de ella. Los pacientes que precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia global de la enfermedad a 1 y 3 años del 90% y 51%. Los pacientes que no precisaron de una transfusión sanguínea presentaron una supervivencia global de

enfermedad a 1 y 3 años del 95% y 77%, respectivamente. Una representación gráfica puede verse en la Figura 55.

Figura 55. Influencia de la transfusión sanguínea en la supervivencia global de la enfermedad.



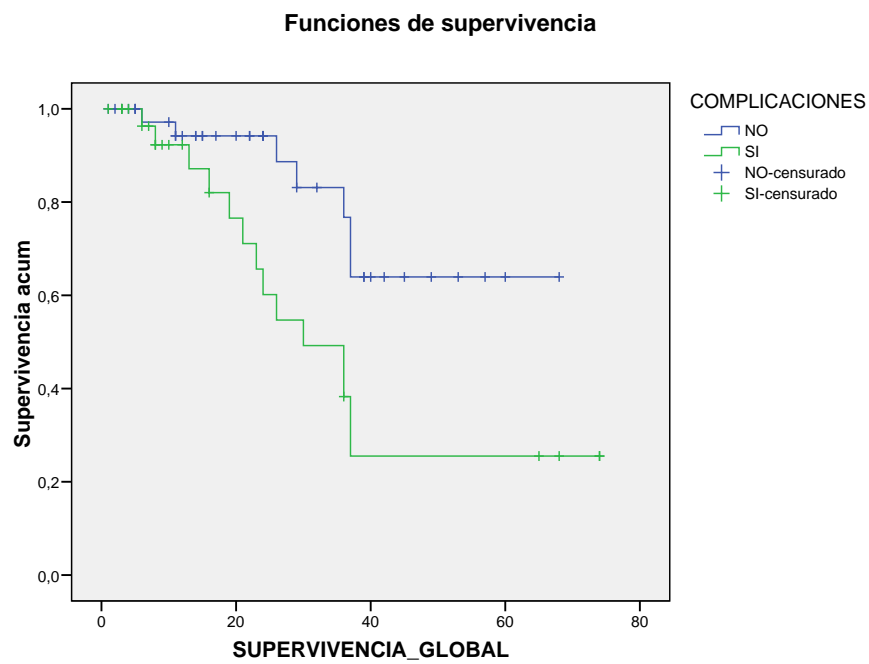
4.8.1.3 Complicaciones globales y graves.

Los pacientes con complicaciones globales presentaron una supervivencia global de la enfermedad menor que los pacientes que no presentaron ninguna. Los pacientes con una complicación global presentaron una supervivencia global de la enfermedad a 1 y 3 años del 92% y 50%. Las pacientes sin ninguna complicación precisaron presentaron una supervivencia global de enfermedad a 1 y 3 años del 94% y 84%, respectivamente. Por otro lado, las complicaciones graves no se relacionaron con una peor supervivencia global (Tabla 31). Una representación gráfica puede verse en la Figura 56.

Tabla 31. Análisis de la relación entre las complicaciones y la supervivencia global.

Variables	Variables		Supervivencia		
	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	p
Complicaciones globales					
Si	37.39	5.35	26.90-47.88	7.41	0.006
No	54.05	4.35	45.51-62.59		
Complicaciones graves					
Si	43.00	10.66	22.12-63.89	1.028	n.s.
No	49.26	4.09	41.25-57.28		

Figura 56. Influencia de las complicaciones globales en la supervivencia global.



4.8.2 Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia global.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con una peor supervivencia global podemos observar que el ASA III (OR: 0.37, 95% CI 0.14-0.95, p=0.04), PCI >12 (OR: 0.27, 95% CI 0.09-0.79, p=0.02), la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria (OR: 0.33, 95% CI 0.14-0.8, p=0.01), el PCI estratificado (OR: 0.26, 95% CI 0.12-0.58, p=0.001) y las complicaciones globales (OR: 3.21, 95% CI 1.29-7.96, p=0.01) fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con una peor supervivencia global (Tabla 32).

Tabla 32. Análisis multivariante de los factores relacionados con la supervivencia global en el análisis univariante.

Variables	Odds Ratio (OR)	IC 95%	p
ASA I-II III	1 0.37	0.14-0.95	0.04
Comorbilidad preoperatoria No Si	1 1.25	0.96-3.45	n.s.
PCI >12 No Si	1 0.27	0.09-0.79	0.02
PCI <10 10-20 >20	1 0.26	0.12-0.58	0.001
Transfusión sanguínea No Si	1 0.33	0.14-0.80	0.01
Complicaciones globales Si No	3.21 1	1.29-7.96	0.01

5. DISCUSIÓN.

5.1 ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD.

5.1.1 REFERENTE A LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA TRAS CITORREDUCCIÓN MAS HIPEC.

Globalmente, los resultados comunicados en la literatura referentes a la morbilidad, mortalidad y la supervivencia, el manejo de estos pacientes dentro de equipos multidisciplinares y su tratamiento en centros de referencia, se ha traducido en que un creciente número de pacientes con carcinomatosis peritoneal sean evaluados para ser sometidos a este procedimiento en todo el mundo. La mejora en la selección de pacientes para optimizar los recursos de un tratamiento costoso y altamente especializado, también ha puesto de manifiesto algunos puntos controvertidos, especialmente en lo referente a la inclusión de pacientes añosos candidatos a una citorreducción mas HIPEC. Sin embargo, surgen algunas preguntas importantes en este sentido, como cuál es la mejor opción terapéutica en pacientes con carcinomatosis, a priori tratables si fueran más jóvenes, pero que tienen una edad situada por encima de un límite establecido, y sobre todo, cuál es ese límite de edad que por sí solo contraindicaría la realización de una citorreducción mas HIPEC.

Algunos grupos limitan la aplicación del procedimiento a los pacientes con una edad inferior a 75 años, otros estudios incluyen pacientes de 75 años, pero no analizan específicamente los resultados en este subgrupo de pacientes de edad avanzada, y muy pocos trabajos incluyen un grupo específico de pacientes dentro del rango de edad de más de 75 años³²⁰⁻³³⁰. En la presente tesis, al igual que en el trabajado publicado por nuestro grupo sobre carcinomatosis peritoneal de origen ovárico en pacientes ancianos³³⁰, todos los pacientes eran mayores de 75 años. A efectos de este estudio, se seleccionaron pacientes mayores de 75 años, dado que, con la esperanza de vida y los estilos de vida actuales, la edad de 65 o incluso 70 años puede no ser siempre considerada como la entrada a la senectud. Así, nuestra serie es la que presenta el mayor número de pacientes mayores de 75 años y con una media y mediana de edad más altas.

Para responder a la pregunta de cuál es el perfil de paciente añoso que puede obtener un beneficio tras la citorreducción e HIPEC, debemos examinar nuestros datos y los de la literatura a través de una serie de diferentes puntos de vista.

La tasa de complicaciones⁴⁵⁹⁻⁴⁷² asociadas globalmente a la realización de procedimientos de peritonectomía mas HIPEC en carcinomatosis de diferentes orígenes (ovario, pseudomixoma peritoneal, cáncer colorrectal, mesotelioma peritoneal maligno) van desde el 0% al 70% en centros con un alto volumen. El número de complicaciones grado III-IV varía entre el 7-41% y la mortalidad relacionada con el procedimiento es del 0,9-5,2%. Estas grandes variaciones pueden explicarse por tres razones fundamentales. En primer lugar, las variables implicadas en la aparición de complicaciones van a ser muy heterogéneas^{464,471,478-485}, lo que dificulta la comparativa entre los diferentes trabajos publicados. La morbilidad postoperatoria se atribuye no solo a las consecuencias de la cirugía sino también a la utilización de quimioterapia. Las complicaciones quirúrgicas tales como abscesos intraabdominales, perforaciones digestivas, fístulas, íleo postoperatorio, dehiscencia de la anastomosis, infección de herida, hemorragia, trombosis o la embolia pulmonar, son complicaciones postoperatorias comunes a otras modalidades de la cirugía oncológica gastrointestinal, por eso determinar si la ocurrencia de estos eventos es un resultado de la citorreducción o una consecuencia de la administración de HIPEC queda aún por esclarecer. De hecho, aunque la administración locorregional de los diferentes agentes citostáticos utilizados para la HIPEC debería reducir el riesgo de las complicaciones sistémicas (leucopenia, anemia, trombopenia y toxicidad cardiaca, hepática o renal), lo cierto es que siguen produciéndose.

El segundo factor a la hora de analizar la morbilidad de este tipo de procedimientos se relaciona con la existencia de numerosas clasificaciones utilizadas para el etiquetado de las complicaciones. Mientras que algunos investigadores prefieren la utilización del sistema de Clavien⁴⁸⁶, de Feldman⁴⁸⁷ o de Clavien modificado⁴⁸⁸, otros autores prefieren las clasificaciones de Elias⁴⁸⁹, Bozzetti⁴⁹⁰ o el CTCAE⁴⁷⁷. Esta heterogeneidad entre clasificaciones impide compara directamente las tasas de complicaciones relacionadas con el tratamiento entre los distintos estudios. Una de las limitaciones de todas estos sistemas de clasificación, más allá de ser diferentes unos de otros, es que no están destinados, a excepción del CTCAE, para dar cuenta de la toxicidad relacionada con el uso de la quimioterapia durante la administración de la HIPEC. Para resolver este problema, Kusamura et al.⁴⁹¹ propusieron la utilización de la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud. Para conseguir una unificación de criterios, la mayoría de autores, como Smeenek⁴⁸² y Glehen⁴⁹², prefieren utilizar la versión CTCAE 3.0 que, en 2006, durante el V Congreso Internacional sobre Enfermedades Malignas de la Superficie Peritoneal, fue adoptada por un panel internacional de expertos como el sistema de

clasificación más adecuado para analizar las complicaciones derivadas de la citorreducción mas HIPEC. Aunque en 2009, se publicó la versión actualizada de CTCAE 4.0, en la presente tesis todos los centros participantes utilizaron el CTCAE 3.0.

Finalmente las publicaciones de los centros de referencia de gran volumen representan mejor la mortalidad y la morbilidad asociadas con este tratamiento, ya que los centros con menos experiencia podrían representar un sesgo al tener un tamaño muestral limitado⁴⁹³ y este podría ser el tercer factor a analizar. Hechos como la menor experiencia en el procedimiento, en el manejo clínico e incluso la falta de una estandarización del método al documentar los resultados perioperatorios influyen en esta heterogeneidad previamente dicha. Para evitar este sesgo en la presente tesis todos los centros hospitalarios que participaron en el estudio son centros de gran experiencia con un alto volumen de pacientes en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal siendo todos integrantes del GECOP.

La curva de aprendizaje es un factor crucial que ha demostrado ser necesaria para minimizar la mortalidad y la morbilidad después del procedimiento. Es importante distinguir los resultados de morbilidad y mortalidad entre instituciones de gran volumen en comparación con los hospitales donde se realizan un menor número de estos procedimientos, ya que la relación inversa entre el volumen hospitalario y la mortalidad quirúrgica ha sido bien documentada en varios estudios. Respecto a la curva de aprendizaje se ha comprobado la relación entre el volumen de pacientes tratados con cirugía abdominal compleja y la mortalidad postoperatoria, existiendo una relación inversa entre la mortalidad y el número de procedimientos anuales realizados en la institución. Smeenk et al.⁴⁸², demostraron en su estudio, en el que se incluyeron 323 procedimientos durante un periodo de 10 años, que tras la mejora en la selección de pacientes y la experiencia acumulada, las tasas de morbimortalidad postoperatoria decrecieron, así como la duración de la estancia postoperatoria. Yan et al.⁴⁷¹ también comunicaron una tendencia similar, consiguiendo el descenso de las tasas de morbimortalidad, de los requerimientos transfusionales, de los tiempos operatorios y de la estancia postoperatoria. El trabajo de Moran et al.⁴⁹⁴, comunicó la disminución de la tasa de dehiscencias anastomóticas del 12% al 0%, con una tasa de reintervenciones por hemorragia del 15% al 0% en un periodo de 6 años al estudiar 100 pacientes con pseudomixoma peritoneal, analizando los resultados en tres periodos de tiempo. Posteriormente, Kusamura et al.⁴⁹⁵ demostraron una mejora en la morbilidad grados III-V y las tasas de citorreducciones incompletas tras la puesta en marcha de un aprendizaje

tutorizado por grupos especializados, resaltando la importancia de una correcta curva de aprendizaje con adecuada radicalidad y aceptable seguridad para el paciente.

A la hora de tratar un subgrupo de pacientes ancianos aún debería ser más importante que la cirugía se realizara en grupos con un alto nivel de experiencia. Votanopaulus et al.³²⁰ describieron la evolución histórica en pacientes ancianos de un procedimiento que hace 20 años era desconocido y que por lo tanto, incluía pacientes que actualmente no serían candidatos para citorreducción e HIPEC. Al comienzo de su experiencia, detallan como el elemento clave en la toma de decisiones era que los pacientes tenían entre 4-6 meses de supervivencia esperada y que como, una mejora en la selección de los pacientes había mejorado sus resultados. Por ejemplo, los pacientes ancianos con enfermedad de alto volumen, en particular un PCI mayor de 20, metástasis hepáticas con resecciones complejas o con una mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no eran candidatos para la cirugía. Al analizar su curva de aprendizaje observaron el efecto que tenía sobre la supervivencia la experiencia quirúrgica acumulada, estableciendo una reducción del riesgo de mortalidad del 7%. Posteriormente esta reducción se mantuvo estable durante 20 años y explica por qué en sus últimos 42 pacientes, cuando se analizan por separado, existió una caída de la mortalidad al primer y tercer mes del 17,9% y 35,9% al 9,5% y 19,3%, respectivamente.

Los pacientes de edad avanzada a menudo tienen una menor reserva funcional en comparación con un paciente más joven, de tal forma que la indicación quirúrgica en un paciente mal seleccionado puede complicar potencialmente la recuperación. Sin embargo, se puede concluir a partir de los resultados obtenidos en la presente tesis que los criterios de selección para una citorreducción mas HIPEC se deben basar en el estado funcional en lugar de centrarse en la edad como único factor para la indicación quirúrgica.

La identificación del “anciano frágil” constituye otra de las piedras angulares en la planificación preoperatoria en esta población. Este aumento de la vulnerabilidad contribuye a aumentar el riesgo de caídas, la institucionalización, la discapacidad y la muerte. El objetivo principal de la VGI es proporcionar una evaluación integral de la salud para orientar las intervenciones geriátricas específicas y la selección adecuada del tratamiento oncológico. Los dominios típicos de una VGI incluyen evaluaciones del estado funcional, comorbilidades, función cognitiva, aspectos psicológicos, apoyo social, estado nutricional y revisión de la medicación. Por ejemplo, en cirugía colorrectal, un reciente estudio⁴⁹⁶ ha

demostrado que la VGI fue capaz de predecir la morbilidad quirúrgica en una cohorte de 178 pacientes ancianos con cáncer colorrectal que previamente habían sido definidos como frágiles, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa para las complicaciones graves. De la misma manera, el estudio PACE⁵⁰ (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly) realizado sobre 460 pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugías oncológicas de tumores sólidos demostró, al igual que otros autores, que en los pacientes ancianos la dependencia funcional, la fragilidad y un bajo “performance status” son predictores que se asociaron con un aumento del 50% del riesgo de complicaciones postoperatorias.

Al igual que tradicionalmente la edad se ha considerado como un factor limitante hacia la búsqueda de terapias curativas, los datos actuales en el campo de la cirugía oncológica abdominal de tumores sólidos sugieren una necesidad de cambio de este paradigma. En tumores malignos en los que la cirugía abdominal mayor es la única opción curativa, los criterios de selección en cuanto a la edad han sido evaluados críticamente y como se ha comentado en diferentes trabajos han demostrado resultados aceptables en términos de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos sometidos a esofagectomías (Tabla 5), gastrectomías (Tabla 6), pancreatomectomías (Tabla 7) o colectomías (Tabla 9). Varios centros han informado de sus resultados en las resecciones hepáticas para metástasis colorrectales (Tabla 8) en una población de pacientes de edad avanzada, mostrando una baja mortalidad y una morbilidad aceptable. Incluso en octogenarios, el desempeño de la cirugía hepática ha demostrado ser factible y segura, con un proceso de selección cuidadosa de los pacientes. Por lo tanto, la cirugía oncológica puede realizarse de manera segura en personas de edad avanzada debidamente seleccionadas.

Teniendo en cuenta que la citorreducción mas HIPEC se puede realizar con similares resultados de morbimortalidad a otras cirugía oncológicas del aparato digestivo y que la edad no es una contraindicación para un cirugía oncológica, el principal reto en pacientes ancianos con carcinomatosis peritoneal seleccionados para una citorreducción mas HIPEC es alcanzar el control de la enfermedad peritoneal con tasas aceptables de morbimortalidad relacionadas con el procedimiento obteniendo además un impacto positivo en la supervivencia.

Dentro de los trabajos que han analizado específicamente los resultados de la citorreducción mas HIPEC en pacientes de edad avanzada, la heterogeneidad en el concepto

establecido para definir este grupo y en la metodología usada en los trabajos hace difícil la obtención de un mensaje claro y los resultados pueden ser incluso contradictorios.

Mientras que unos grupos presentan un grupo control, comparando sus resultados en pacientes ancianos con pacientes jóvenes, el resto de trabajos analizan al igual que el nuestro exclusivamente el grupo de pacientes de edad avanzada. En relación a los aspectos más destacados del procedimiento quirúrgico presentamos un gran índice de citorreducción de CC0-1 del 97% con la menor estancia hospitalaria media descrita con respecto a los otros trabajos. Pero por otro lado, nuestro promedio de tiempo operatorio fue el más largo con una mediana de PCI de 12 menor con respecto a otros autores como Muller et al.³²⁶ y Spiliotis et al.³²² que presentaron el 16 y 25, respectivamente. Tabla 33.

Tabla 33. Resumen de los estudios incluidos en la revisión de la literatura de pacientes ancianos con carcinomatosis peritoneal sometidos a citorreducción mas HIPEC.

Autor y año de publicación	Pacientes (n)	Edad media	≥75 años	Grupo control	Etiología	PCI	CC	Estancia hospitalaria
Muller et al. ³²⁶ (2005)	>65 (47)	71 (65-82)	-	No	CCR, mesotelioma, ovario, pseudomixoma, gástrico, otros	16 (4-33)	CC-0: 25 (58%) CC-1: 11(26%) CC-2/3: 7 (16%)	19.3 (11-58)
Macri et al. ³²⁵ (2011)	>65 (11)	69 (66-77)	-	Si	Ovario, gástrico, colon	9.64	CC-0: 10 (91%) CC-1: 1 (9%)	15.6
Klaver et al. ³²¹ (2012)	>70 (24)	73.5 ±3.4	8	No	CCR	8 (1-22)	CC-0: 22 (92%) CC-1: 2 (8%)	15 (8-74)
Votanopoulos et al. ³²⁰ (2013)	>70 (81)	73 (70-87)	23	No	Apéndice, CCR, mesotelioma, ovario, gástrico, otros	-	R0-R1: 36 (44%) R2a: 24 (30%) R2b 12 (15%) R2c 9 (11%)	23.4 ± 22.9
Tabrizian et al. ³²⁷ (2013)	>65 (35)	70.2 ±4.8	-	Si	CCR, apéndice, pseudomixoma, gástrico, ovario	15.3 ±8.4	CC-0/1: 28 (80%) CC-2/3: 6 (20%)	12.6 ± 15.8

Continuación Tabla 33.

Spiliotis et al. ³²² (2014)	>70 (30)	74.5	9	Si	CCR, ovario, gástrico, pseudomixoma, sarcoma, mesotelioma	25 (4-39)	CC-0: 16 (54%) CC-1: 7 (23%) CC2-3: 7 (23%)	-
Cascales et al. ³³⁰ (2014)	>75 (9)	-	9	Si	Ovario	10.3±4.7	CC-0: 9 (100%)	10 ± 5.52
Delotte et al. ³²⁴ (2015)	>70 (15)	72 (70-77)	3	No	Ovario	11 (3-22)	CC-0: 9 (79%) CC-1: 6 (18%)	13 (9-73)
Beckert et al. ³²³ (2015)	>70 (29)	73 (70-77)	-	Si	Ovario, pseudomixoma, CCR, gástrico, mesotelioma, otros	20 (4-39)	CC-0/1: 69	18 (9-65)
Presente serie (2016)	>75	77 (75-81)	85	No	CCR, ovario, pseudomixoma, mesotelioma, otros	12 (1-39)	CC-0: 67 (79%) CC-1: 15 (18%) CC2-3: 3 (3%)	11 (6-96)

CCR: cáncer colorrectal; CC: grado de citorreducción; R: grado de resección; PCI: índice de carcinomatosis peritoneal.

Al analizar la morbimortalidad de nuestra serie se detectaron 46 complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento en 37 pacientes (43.5%). Veinticinco de las complicaciones en 20 pacientes (23.5%) fueron leves (grado I-II) y 16 de las complicaciones en 12 pacientes (14.4%) fueron etiquetadas como graves (grado III-IV). La mortalidad en los primeros 90 días fue del 5,9% (5 pacientes). De tal forma que nuestra serie presenta la menor tasa de complicaciones graves con una menor mortalidad a los 3 meses, en comparación con las otras series. (Tabla 34)

Tabla 34. Características de la morbilidad y mortalidad de los estudios incluidos sobre carcinomatosis peritoneal en pacientes ancianos.

Autor y año de publicación	Morbilidad global	Morbilidad mayor	Mortalidad
Muller et al. ³²⁶ (2008)	38%	17% (Feldman´s)	0% (1 ^{er} mes)
Macri et al. ³²⁵ (2011)	-	27.3% (CTCAE v 3.0 and Feldman´s)	18.2%
Klaver et al. ³²¹ (2012)	62%	34%	0% (1 ^{er} mes)
Votanopoulos et al. ³²⁰ (2013)	66%	38% (Clavien-Dindo)	13.6% (1 ^{er} mes) 27.4% (3 ^{er} mes)
Tabrizian et al. ³²⁷ (2013)	68%	19.4% (Clavien-Dindo)	11.4% (3 ^{er} mes)
Spiliotis et al. ³²² (2014)	50%	-	3.3%
Cascales et al. ³³⁰ (2014)	78%*	56%* (CTCAE v3.0)	0% (1 ^{er} mes)
Delotte et al. ³²⁴ (2015)	-	20% (CTCAE v3.0)	0% (1 ^{er} mes)
Beckert et al. ³²³ (2015)	76%*	21 % (Clavien-Dindo)	0% (1 ^{er} mes) 3% (3 ^{er} mes)
Serie actual	43.5%	14.4 % (CTCAE v3.0)	3.5% (1er mes) 5.9% (3er mes)

*Diferencia estadísticamente significativa entre pacientes y ancianos.

A continuación analizamos de manera estratificada por mismo rango de edad cada uno de los estudios. En mayores 65 años, Muller et al.³²⁶ describieron una tasa del 17% de morbilidad grado III-IV sin mortalidad relacionada con el procedimiento en ancianos, demostraron resultados aceptables en relación con la morbilidad y la mortalidad en ancianos con carcinomatosis sometidos a citorreducción mas HIPEC. Tabrizian et al.³²⁷, observaron una tasa de morbilidad postoperatoria global en los pacientes más jóvenes menor que la del grupo de mayor edad (68% vs. 42%), pero una menor tasa de morbilidad grave en el grupo de ancianos (19,4% vs 22,8%), sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. Macri et al.³²⁵ en el grupo de personas de edad avanzada registraron tasas de morbilidad grave (27,3% vs. 21,1%) y mortalidad (18,2% vs. 5,3%) superiores en comparación con los pacientes más jóvenes, pero no de forma estadísticamente significativa, probablemente relacionado con la presencia de mayor número de comorbilidades (100% vs. 36,8%) y una media más alta de estancia postoperatoria hospitalaria (15,6 frente a 19,1 días).

En mayores de 70 años, Spiliotis et al.³²², describió que en el grupo de edad avanzada quince pacientes (50%) no presentaron complicaciones, y en el grupo de menores de 70 años fueron 41 pacientes (58,5%). La mortalidad fue de un paciente (3,3%) en el grupo de edad avanzada frente a una (1,4%) en el grupo de menor edad, sin diferencias estadísticamente significativas. Tres pacientes del grupo de más edad (10%) requirieron de una intervención quirúrgica con el fin de hacer frente a estas complicaciones en comparación con cinco pacientes (7,1%) del grupo más joven. Votanopaulus et al.³²⁰ informaron de una morbilidad (I-II) del 28% con una morbilidad (III-IV) del 38% asociando una tasa de mortalidad a los 30 y a los 90 días del 13,6% y el 27,4%, respectivamente, sin producirse ninguna muerte en la cohorte de octogenarios. De la misma manera, tanto Delotte et al.³²⁴ describieron una tasa del 20% de morbilidad grado III-IV sin mortalidad relacionada con el procedimiento. Por otro lado al contrario de los resultados favorables obtenidos en este cohorte de pacientes por otros estudios, Beckert et al.³²³, presentaron un índice global de complicaciones significativamente superior en el grupo de ≥ 70 (76% vs. 46 %). Klaver et al.³²¹ en ancianos con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, demostraron resultados aceptables en relación con la morbilidad y la mortalidad en ancianos con carcinomatosis sometidos a citorreducción mas HIPEC, sugiriendo que puede realizarse con seguridad en pacientes de edad avanzada, incluidos octogenarios.

El único estudio donde, al igual que la presente tesis, donde todos los pacientes presentaban una edad igual o superior a 75 años fue publicado por Cascales et al.³³⁰ en 2014 sobre carcinomatosis de origen ovárica. En este análisis, al igual que en el estudio de Beckert et al.³²³, las diferencias de morbilidad sí que fueron estadísticamente significativas. Informaron de un aumento significativo de la morbilidad general I-IV y la morbilidad grado III-IV en el grupo de los mayores de 75 años, donde 7 de las 9 pacientes de este grupo (78%) tenían algún tipo de complicación postoperatoria, y en 5 de ellas fue de grado III-IV (56%).

5.1.2 FACTORES RELACIONADOS CON LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

5.1.2.1 Complicaciones globales.

En el análisis univariante dentro de los factores analizados, los niveles de albúmina preoperatoria menores de 3.5 mgr/dl, la transfusión sanguínea y la carga tumoral objetivada durante la laparotomía y cuantificada mediante el PCI supusieron un factor asociado a la presencia de complicaciones. Así globalmente los pacientes con un PCI mayor de 12 presentaron más complicaciones que los pacientes con PCI igual o menor de 12. Estratificando los pacientes en intervalos de PCI, los pacientes con PCI mayor de 20 constituyeron el grupo que mayor número de complicaciones presentaron en el postoperatorio. En el análisis multivariante podemos observar como un PCI intraoperatorio mayor de 12 y la necesidad de transfusiones sanguíneas perioperatorias resultaron ser las dos únicas variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones globales.

Estos resultados coinciden con lo descrito por otros autores en relación a los factores relacionados con la morbilidad del procedimiento. Glehen et al.⁴⁶⁹ describieron que en el análisis univariante la morbilidad fue mayor de forma estadísticamente significativa en relación con el grado de carcinomatosis, la duración de la cirugía, el número de resecciones y el número de peritonectomías. Casado-Adam et al.⁴⁶³, en su análisis univariante, encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la morbilidad con el grado histológico, el PCI,

las resecciones intestinales, las anastomosis colorrectales y el número de anastomosis realizadas; mientras que en su análisis multivariante el PCI fue el único factor de riesgo independiente para complicaciones gastrointestinales. Finalmente, Mizumoto et al.⁴⁹⁷, en su análisis univariante, demostraron que el PCI mayor de 20, el tiempo de operación mayor de 5 h y la pérdida de sangre mayor de 2,5 l fueron factores de riesgo significativos para la aparición de complicaciones postoperatorias. En el análisis multivariante mostraron que el PCI superior a 20 fue el único factor significativo que aumentaba la aparición de complicaciones postoperatorias hasta en 2,8 veces.

En un estudio multicéntrico italiano³²⁹ con resultados preliminares a corto plazo, la morbilidad se correlacionó con algunos factores predictivos ya documentados, como el PCI, el tiempo quirúrgico y la extensión de la citorreducción en el análisis univariante, y con el tiempo quirúrgico en el análisis multivariante. A parte de estos factores también existió una correlación estadística, tanto en la evaluación uni y multivariante, entre la morbilidad y la mayor edad de los pacientes, la presencia preoperatoria de ascitis, el origen ovárico de la carcinomatosis y la técnica cerrada de abdomen para realizar la HIPEC. Aunque la presencia de ascitis, como un índice indirecto de la difusión de la enfermedad, y el PCI elevado ya se ha demostrado estadísticamente significativa en el análisis multivariante de varios autores, la edad avanzada, el origen primario ovárico del tumor y la técnica de HIPEC son distintos a los hallazgos descritos en la literatura.

5.1.2.2 Complicaciones graves.

La presencia de una albúmina preoperatoria menor de 3.5 mgr/dl y la diabetes mellitus son los dos únicos factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves tras la citorreducción mas HIPEC. La necesidad de la transfusión sanguínea perioperatoria, la realización de procedimientos de resección del peritoneo diafragmático y la necesidad de tres o más procedimientos de peritonectomía por paciente también fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio. Tras el análisis multivariante, podemos observar que la presencia de niveles de albúmina preoperatoria menores de 3.5 mgr/dl, la necesidad de una peritonectomía

diafragmática y la necesidad de una transfusión sanguínea perioperatoria fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio.

Dentro de las series más representativas sobre la morbilidad grave, Kusamura et al.⁴⁹¹, encontraron en el análisis univariante, que las variables con una correlación estadísticamente significativa fueron el género masculino, el ECOG, no haber recibido quimioterapia sistémica previa, la extensión de la carcinomatosis, un número de anastomosis intestinales >2, la duración del procedimiento, el grado de citorreducción y una dosis fraccionada de cisplatino (CDDP) > 240 mg. Por otro lado, en el análisis multivariante, no haber recibido quimioterapia sistémica previa, la extensión de la citorreducción y la CDDP > 240 mg fueron los factores de riesgo independientes de morbilidad grave. Hansson et al.⁴⁶⁵, en cambio, en su análisis multivariante, observaron que la morbilidad grave se asociaba con la realización de un estoma, la duración de la cirugía, la pérdida de sangre perioperatoria y el PCI. En un estudio prospectivo de 70 pacientes, Yan et al.⁴⁸⁰ encontraron que la anastomosis primaria, más de cuatro procedimientos de peritonectomía (peritonectomía total, peritonectomía anterior, omentectomía mayor/esplenectomía, peritonectomía subfrénica, peritonectomía pélvica, omentectomía menor /colecistectomía) y el tiempo operatorio superior a 7 horas estaban asociados a una morbilidad grado IV.

Aunque existe un significativo menor volumen de publicaciones en la literatura sobre el análisis de las variables relacionadas con la morbimortalidad del procedimiento en los pacientes de edad avanzada, algunos autores han comunicado su experiencia. Tabrizian et al.³²⁷, no observaron una diferencia estadísticamente importante en la morbilidad (III-IV) en base de los agentes de quimioterapia utilizados durante la operación y ninguno de las siguientes variables predijo independientemente morbilidad en el cohorte global: edad > 65 años, género, tipo de tumor, pérdidas sanguíneas (>400 ml), la transfusión de sangre intraoperatoria, tiempo operativo (>6 h), anastomosis intestinales, PCI intraoperatorio > 16 y el alcance de la citorreducción.

Votanopaulus et al.³²⁰ informaron que la edad y el estado funcional ECOG no fueron significativos, tanto en análisis univariante y multivariante. En el análisis univariante, la citorreducción fue significativa sólo para los pacientes que no tenían

complicaciones ($p=0,04$) y en análisis multivariante, el número de órganos resecados fue significativamente mayor en el grupo con complicaciones ($3,3 \pm 1,7$ vs $2,1 \pm 1,3$, medianas de 2 y 3, respectivamente), lo que significa que un mayor volumen de enfermedad requiere una citorreducción más extensa y por lo tanto asocia un aumento de las complicaciones. Además, varios autores coinciden en que la presencia de una comorbilidad o el ASA elevado^{320,323,325} llevaba a más del doble de las probabilidades de tener una complicación, lo que indica que las comorbilidades deben incluirse en los factores que guían la selección preoperatoria junto con volumen de la enfermedad.

En la presente tesis, se analizarán cada uno de los factores que han demostrado tener una influencia estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones postoperatorias, relacionando tanto la influencia del procedimiento de peritonectomía mas HIPEC como su asociación con el envejecimiento:

1. **Transfusión sanguínea perioperatoria:** el sangrado durante la cirugía es un problema común asociado a un aumento de la morbilidad y mortalidad. La peritonectomía es un procedimiento especialmente proclive para las pérdidas sanguíneas, debido a que se trata de una cirugía de gran complejidad con una larga duración operatoria, que asocia un aumento de la pérdida de proteínas y cambios de líquidos que puede afectar a la coagulación, aumentando la tendencia del paciente a las pérdidas sanguíneas. Se han descrito tasas de transfusiones sanguíneas que van desde el 40% al 80% para los procedimientos de peritonectomía y una proporción significativa de estos pacientes requirieron transfusiones de sangre de más de 5 unidades⁴⁸³.

La cuantificación de la pérdida de sangre durante el procedimiento quirúrgico es difícil. El anestesista documenta la cantidad de sangre pérdida basándose en el número de compresas utilizadas y la cantidad de sangre recogida en la bomba de aspiración, sin embargo, estas variables representan sólo una estimación aproximada. Por el contrario, para determinar con mayor precisión la cantidad de reposición de líquidos necesaria, lo más importante, es cuantificar la cantidad de hemoderivados transfundidos para mantener el volumen intravascular, y la concentración de hemoglobina monitorizada usando un pulsioxímetro. Cuanto mayor es la cantidad de hemoderivados transfundidos implica una mayor cantidad

de pérdida de sangre lo que se traduce en la realización de un procedimiento quirúrgico más agresivo para tratar la enfermedad y un posible peor resultado perioperatorio.

La anemia preoperatoria, ha sido descrita como un factor de riesgo independiente para precisar de una transfusión durante la cirugía^{498,499}. La presencia de anemia no es infrecuente en pacientes oncológicos que han sido tratados con quimioterapia sistémica y su corrección ha demostrado disminuir las necesidades intraoperatorias de transfusión⁵⁰⁰. La detección preoperatoria de los pacientes de riesgo para ser transfundidos en el acto operatorio puede ir encaminada a la resolución de la anemia con medidas farmacológicas, como la utilización de eritropoyetina recombinante antes de la cirugía.

Saxena et al.⁵⁰¹, demostraron que el factor de riesgo preoperatorio más significativo para la transfusión sanguínea era una hemoglobina preoperatoria <125 g/l, y que claramente la transfusión sanguínea estaba asociada a un International Normalized Ratio (INR) preoperatorio >1.2 , a la complejidad de la cirugía (número de peritonectomías, tiempo operatorio, PCI), a una mayor estancia hospitalaria y a un mayor número de complicaciones grados III-IV y eventos adversos.

Las necesidades transfusionales durante la cirugía no solamente se relacionan con la aparición de morbilidad postoperatoria, sino que son bien conocidos los efectos deletéreos que este factor ejerce sobre el pronóstico de los pacientes. La necesidad de transfusiones se asocia a una serie de riesgos, como reacciones alérgicas y tóxicas o transmisión de infecciones. Un meta-análisis⁵⁰² estableció que aquellos pacientes que requirieron transfusión masiva tuvieron de forma significativa más probabilidades de desarrollar una infección postoperatoria (47% vs 33%; $p=0,030$). En el trabajo de Yan et al.⁴⁸⁰, los pacientes con unos niveles de hemoglobina bajos de entre 6.5mg/dl a 7.9 mg/dl representaron el 26% de los eventos adversos grado III. Y explican que debe tenerse especial cuidado con la interpretación de las cifras de hemoglobina durante la citorreducción mas HIPEC debido al efecto de hemodilución que se produce al administrar un gran volumen de líquido por vía intravenosa durante la administración de la quimioterapia intraperitoneal con el fin de evitar toxicidades renales, sumado a la absorción de la solución que se utiliza junto a la quimioterapia intraperitoneal. De tal forma que una

transfusión de sangre oportuna y una menor fluidoterapia intraoperatoria disminuiría la morbilidad asociada a la transfusión.

Otra explicación para el aumento de la morbimortalidad asociado a la necesidad de transfusiones en esta cohorte de pacientes es que los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas después de la cirugía debido a trastornos adquiridos de la coagulación y el uso de medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios⁵⁰³⁻⁵⁰⁵. Las enfermedades crónicas sistémicas, la patología maligna, la deficiencia nutricional y las enfermedades autoinmunes pueden dar lugar a deficiencias de factores de coagulación, trastornos vasculares, disfunción plaquetaria y a la hemofilia adquirida de la población anciana. Con la expansión de las indicaciones para el uso de los anticoagulantes orales y medicamentos antiplaquetarios, un número creciente de pacientes geriátricos están en riesgo de complicaciones hemorrágicas después de una lesión traumática. El cirujano no debe pasar por alto estos posibles trastornos de la coagulación y las plaquetas al programar pacientes de edad avanzada para este tipo de procedimientos y es esencial que estén familiarizados con las nuevas clases de anticoagulantes y su mecanismo de acción⁵⁰⁶.

2. **PCI:** el punto de corte referente al valor de PCI a partir del cual se establece un riesgo aumentado de complicaciones en el postoperatorio es variable según las publicaciones. Tanto Chua et al.⁵⁰⁷ como Elias et al.⁵⁰⁸ en pacientes con carcinomatosis por cáncer colorrectal, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, establecieron un PCI de 17 y 20 respectivamente, como punto de corte a partir del cual la incidencia de complicaciones se elevaba considerablemente. En estos trabajos se pone de manifiesto que una elevada carga tumoral al principio de la cirugía establece a priori un esfuerzo quirúrgico mayor, también con mayores tiempos operatorios, pérdidas hemáticas, etc.

Esta asociación entre el PCI y el tiempo operatorio no siempre es consistente, pues también las dificultades técnicas acontecidas durante el procedimiento quirúrgico han de ser tenidas en cuenta. El PCI se ha relacionado con la aparición de morbilidad postoperatoria no solamente en el primer procedimiento de cirugía e HIPEC aplicado al paciente, sino también tras la realización de procedimientos reiterativos.

En nuestra serie la carga tumoral objetivada durante la laparotomía y cuantificada mediante el PCI, supuso un factor asociado al desarrollo de complicaciones en general (I-IV) pero no de complicaciones graves (III-IV). Los pacientes con un PCI mayor de 12 presentaron más complicaciones en general que los pacientes con PCI igual o menor de 12. Además, estratificando los pacientes en intervalos de PCI, los pacientes con un PCI mayor de 20 constituyeron el grupo que presentaron mayor número de complicaciones en el postoperatorio. En el análisis multivariante el PCI mayor de 12 resultó ser un factor que se asoció de forma independiente a la presencia global de complicaciones.

En una publicación previa de nuestro grupo⁵⁰⁹ también se señaló el PCI >12 como uno de los factores independientes en el análisis multivariante asociados a la presencia de complicaciones graves. Aunque como se discute en este apartado un PCI elevado está relacionado con una mayor morbimortalidad, en ancianos ningún trabajo ha establecido una relación estadísticamente significativa entre la edad y el grado de PCI.

3. **Resección diafragmática:** este cambio en el paradigma de abordaje de la carcinomatosis peritoneal ha supuesto la incorporación de extensos procedimientos quirúrgicos de máximo esfuerzo. Dentro de la cirugía del compartimento supramesocólico los procedimientos de peritonectomía diafragmática son los más usuales. En nuestra serie estos procedimientos se relacionaron en el análisis univariante, con una mayor tasa de complicaciones graves y este hallazgo se confirmó en el análisis multivariante.

La región diafragmática, a pesar de la frecuente afectación, se considera el segundo obstáculo más importante, tras el hilio hepático, para conseguir una citorreducción óptima. Se han descrito tasas de afectación diafragmática en el 42% de casos en los que la enfermedad está limitada en la pelvis y hasta en un 71% de los casos en los que hay enfermedad fuera de la pelvis en áreas diferentes al diafragma⁵¹⁰. En nuestra serie el 36% (n=41) de los pacientes precisó cirugía sobre el diafragma fundamentalmente sobre el diafragma derecho (13%).

Después del tracto gastrointestinal, el respiratorio es el segundo sistema más afectado por complicaciones postoperatorias. Varios estudios han informado de la

incidencia de complicaciones respiratorias grado III/IV se encuentra entre el 10 y 16%^{466,511,512}. En general el derrame pleural ocurre en más del 50% de los pacientes y alrededor de un 15% de los mismos precisarán para su resolución de la realización de una toracocentesis evacuadora o la colocación de un tubo de drenaje pleural. En nuestra serie se presentó 1 neumonía, 2 fallos respiratorios y 1 edema agudo de pulmón aunque ningún cuadro de derrame pleural.

Varios factores pueden explicar este hecho. La resección del peritoneo diafragmático provoca una lesión mecánica y térmica en el músculo, con la formación de comunicaciones entre la cavidad abdominal y pleural que permiten el paso del líquido de perfusión. Por otra parte, la reacción inflamatoria secundaria a la lesión de tejidos podría ser responsable de la producción continua de exudados por la pleura durante el período postoperatorio. El deterioro de la contracción del músculo diafragmático debido a trauma quirúrgico, la formación de derrame pleural, además de las causas generales propias de cualquier intervención quirúrgica (prolongado tiempo de anestesia, inapropiada analgesia postoperatoria), se consideran como factores potenciales para la aparición de complicaciones pulmonares. La prevención y la gestión de tales complicaciones incluyen una cuidadosa inspección de la integridad del músculo diafragmático después de la extracción de su peritoneo y la pronta reparación de las lesiones macroscópicas, un control agresivo del dolor postoperatorio, una gestión prudente de las vías respiratorias, rehabilitación y la administración de antibióticos. Respecto a la inserción profiláctica de drenajes torácicos después de la citorreducción, no está recomendada de forma sistemática la utilización de un drenaje pleural profiláctico⁵¹³, aun así, algunos grupos como Ahmad et al⁴⁶⁸ o Kusamura et al.⁴⁹¹, habitualmente colocan de forma profiláctica tubos de drenaje pleural para prevenir el derrame pleural en los pacientes sometidos a una peritonectomía diafragmática.

Además, la realización de citorreducción del diafragma izquierdo y globalmente del compartimento superior izquierdo se ha relacionado con la aparición de complicaciones relacionadas con la esplenectomía y resección de la cola pancreática, como son el aumento de las pérdidas sanguíneas peroperatorias y la presencia de fístulas pancreáticas^{514,515}. En nuestra serie se presentó 1 caso de hemoperitoneo que precisó de reintervención.

4. **Número de peritonectomías:** la necesidad de la realización de tres o más procedimientos de peritonectomía por paciente también resultó ser estadísticamente significativa en el análisis univariante en el desarrollo de complicaciones graves. La necesidad de varios procedimientos de peritonectomía se considera un procedimiento más complejo debido a la presencia de un mayor componente adherencial lo que en muchas ocasiones va asociado a un aumento del riesgo de perforaciones y fístulas intestinales. La realización de seis procedimientos de peritonectomía para lograr una citorreducción óptima extensa más allá de los límites de la evidencia macroscópica de la enfermedad puede no ser necesario y conduce a una morbilidad excesiva. Como detallaron Stephens et al.⁴⁷⁹, el número de resecciones, procedimientos de peritonectomía, anastomosis y la duración de la cirugía aumentan estadísticamente la tasa de complicaciones.

Por otro lado, otros autores defienden que a pesar de que esta agresividad supone un alto riesgo por la morbilidad asociada, en casos seleccionados está relacionado con un aumento de la supervivencia. Glehen et al.⁴³⁶ informaron en un gran estudio multi-institucional de 506 pacientes que la realización de un segundo abordaje es un factor de buen pronóstico. De la misma forma Yan et al.⁴⁸⁰ analizaron 100 procedimientos para el mesotelioma peritoneal y asociaron la realización de varios procedimientos como un factor de mejor supervivencia. Saxena et al.⁵¹⁵, documentó una tasa de mortalidad del 2% y una tasa de morbilidad del 35%, lo que sugiere que en pacientes cuidadosamente seleccionados, la realización de varios procedimientos de peritonectomía es un tratamiento seguro en el manejo de la recurrencia peritoneal. Estos estudios apoyan el uso iterativo de la cirugía citorreductora en pacientes con carcinomatosis limitada. Una vez más, se requiere experiencia quirúrgica y un equilibrio en la toma de decisiones entre el riesgo postoperatorio y el beneficio en la supervivencia y calidad de vida.

5. **Diabetes mellitus:** en esta serie en el estudio univariante de las variables preoperatorias asociados a la aparición de complicaciones graves la presencia de diabetes mellitus fue un factor estadísticamente significativo. En el trabajo de Votanopaulus et al.³²⁰, incluyeron comorbilidades como la diabetes, las enfermedades del corazón (enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio previo, congestiva insuficiencia cardíaca), y las enfermedades pulmonares (EPOC, asma) en el análisis. Tras el uso de un modelo de regresión logística, la presencia de

una comorbilidad llevaba a más del doble de probabilidades de tener una complicación.

La hiperglucemia en pacientes ancianos que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, duración de la estancia hospitalaria y de mortalidad en general⁵¹⁶⁻⁵¹⁹. De hecho, diferentes estudios han demostrado una disminución de las defensas, incluyendo una disminución de los leucocitos polimorfonucleares, quimiotaxis y una menor actividad fagocítica. Además, se teoriza que el mantenimiento de la normoglucemia puede ayudar a revertir la respuesta inmune inflamatoria sistémica. Un estudio demostró que el uso intensificado de insulinoterapia para mantener un cifras de glucemias entre 80-110 mg/dl disminuye la morbilidad y mortalidad en los pacientes críticos quirúrgicos⁵²⁰. En el estudio de Van den Berghe et al.⁵²¹ con más de 500 pacientes, aquellos con una normoglucemia mostraron un reducción de la mortalidad hospitalaria con un gran beneficio en pacientes críticos con infección.

Por lo tanto en las personas de edad avanzada diabéticas que van a ser sometidas a una cirugía deben tenerse en cuenta una serie de consideraciones que favorecen la disminución de las complicaciones. El uso de fármacos hipoglucemiantes orales es desalentador por el riesgo de hipoglucemia⁵²². El uso de metformina no se recomienda ya que aumenta el riesgo de acidosis láctica en pacientes sépticos y en aquellos que van a recibir contraste intravenoso. El control de la glucemia en los diabéticos con nutrición parenteral puede requerir más de su cantidad habitual de insulina, de manera que un manejo intensificado de la insulinoterapia minimiza las alteraciones de los mecanismos de defensa y modula la repuesta de los mediadores de la inflamación. Por ejemplo, el porcentaje de hidratos de carbono en la nutrición artificial utilizado debe ser un poco menos del 30-40% de las necesidades totales de calorías, en lugar del habitual 50% de las necesidades totales.

6. **Albúmina:** la desnutrición se ha asociado con un aumento de las complicaciones postoperatorias, la mortalidad perioperatoria, el aumento de la estancia hospitalaria y la disminución de la calidad de vida en pacientes de edad avanzada. De tal forma que los pacientes quirúrgicos y aquellos que reciben quimioterapia o radioterapia puede tener mejores resultados cuando están bien

alimentados. Los pacientes que han sido sometidos a una cirugía tienen mayor riesgo de complicaciones cuando están desnutridos y tienen un mayor riesgo de permanecer desnutridos en el postoperatorio⁵²³. El sistema gastrointestinal puede verse comprometido por una complicación propia de la cirugía o por una alteración de la fisiología gastrointestinal debido a cualquiera de sus problemas de motilidad gástrica pre-existentes relacionadas con la edad o con su recién alterada anatomía.

Nutricionalmente, la clasificación de un paciente, puede realizarse en base a un examen superficial de peso o índice de masa corporal (IMC) y al nivel de albúmina sérica, y aunque estos datos de laboratorio son importantes se deben utilizar con precaución. Por ejemplo, un bajo nivel de albúmina o prealbúmina puede estar causado por malnutrición, pero también puede ser un marcador de la inflamación o del catabolismo propio de la enfermedad. Un paciente desnutrido puede tener un nivel de albúmina sérica normal o, por el contrario, un paciente bien alimentado puede tener un bajo nivel de albúmina sérica⁵²⁴⁻⁵²⁶.

En el trabajo de Votanopaulus et al.³²⁰, la albúmina fue un factor de riesgo bien documentado de morbimortalidad en pacientes ancianos sometidos a citorreducción mas HIPEC. Por este motivo recomiendan, al igual que otros grupos, posponer la cirugía hasta que los parámetros nutricionales mejoren, lo que a menudo supone unas dos semanas de nutrición enteral o parenteral.

En estos pacientes el apoyo nutricional quirúrgico tiene como objetivo identificar a los pacientes en riesgo nutricional y proporcionar un apoyo nutricional en la dirección de la recuperación. Existe evidencia sobre el uso de ciertos nutrientes como agentes terapéuticos debido a que se cree que contribuyen al proceso de curación y a la condición deficiente relacionada con el estrés de la enfermedad. Es importante que los profesionales de la salud sigan estas recomendaciones para la prestación de los nutrientes adecuados y atender las necesidades individuales de cada paciente.

5.2 ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL.

5.2.1 REFERENTE A LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD EN LA CITORREDUCCIÓN MAS HIPEC EN EL PACIENTE ANCIANO.

En la presente tesis hemos analizado como la citorreducción de máximo esfuerzo mas HIPEC en pacientes de edad avanzada es un procedimiento que a pesar de su agresividad puede realizarse obteniendo unos resultados similares a la población en general. Aun así, el simple hecho de obtener resultados aceptables de morbimortalidad con respecto a los pacientes más jóvenes, no justifica la realización de una citorreducción mas HIPEC si el procedimiento no permite aumentar la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad de estos pacientes. Además, la supervivencia asociada al procedimiento, no solo depende de la cirugía, estando estrechamente relacionada con el diseño de la estrategia de tratamiento quimioterápico sistémico que recibirán los pacientes antes y/o después de la misma.

El uso de la HIPEC junto a los procedimientos de peritonectomía ha alcanzado supervivencias del 63% y 59% a los 10 y 15 años, respectivamente⁵²⁷, en el pseudomixoma peritoneal y alrededor del 60% a los 5 años en pacientes con mesotelioma peritoneal⁵²⁸. En pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, Verwaal et al., publicaron en 2003, el único estudio prospectivo randomizado que existe en la actualidad sobre el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal mediante procedimientos de peritonectomía. Este estudio demostró una mejoría en el intervalo libre de enfermedad y supervivencia global en los pacientes tratados con HIPEC en comparación con el grupo convencional, que solo recibió quimioterapia sistémica^{429,475}. En el cáncer de ovario, la citorreducción mas HIPEC ha ganado popularidad en la última década en el tratamiento la enfermedad peritoneal diseminada⁵²⁹. Especialmente en el cáncer de ovario recurrente, donde Spiliotis et al.⁵³⁰ describieron los resultados de un estudio prospectivo randomizado sobre 120 pacientes con recurrencia de la enfermedad (60 pacientes por grupo). Estos resultados demostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes tratados con HIPEC después de la citorreducción frente a los tratados exclusivamente con cirugía (75% vs. 18% a los 3 años). Dentro de las diferentes experiencias que han sido publicadas analizando específicamente la supervivencia de la citorreducción mas HIPEC en pacientes de edad avanzada^{320-327,330} existe una tendencia negativa referente a la supervivencia global y al intervalo libre de enfermedad en el grupo de pacientes de edad avanzada aunque estas diferencias siguen sin ser estadísticamente significativas. Tabla 35.

Tabla 35. Características de los resultados de supervivencia de los estudios incluidos sobre carcinomatosis peritoneal en pacientes ancianos.

Autor y año de publicación	Origen primario	Supervivencia global	Otros
Muller et al. ³²⁶ (2008)	Ovario	75% a 1 año	-
Macri et al. ³²⁵ (2011)	Colon, ovario, gástrico	Mediana: 38.5 meses 100%, 76% y 25% (1-, 3- y 4-año)	-
Klaver et al. ³²¹ (2012)	CCR	Mediana: 35 meses 94%, 83%, y 68% (6-, 12-, y 18- meses)	Mediana ILE: 12 meses Mediana ILR: 9 meses (rango: 3– 21)
Votanopoulos et al. ³²⁰ (2013)	Apéndice, colorrectal, mesotelioma, ovario, gástrico, otros	Mediana: 11.2 meses (1991-2003) Mediana: 46.9 meses (2004+) Mediana en general a 2 años: 64.9 meses Mediana apéndice: 31.8 meses Mediana ovario:54 meses Mediana colon: 13.2 meses Mediana mesotelioma: 41.5 meses Mediana gástrico: 7.9 meses	-
Tabrizian et al. ³²⁷ (2013)	CCR/apéndice	Mediana: 21.2 meses	ILR a 1 año: 44.3
Spiliotis et al. ³²² (2014)	CCR, mesotelioma, ovario, pseudomixoma, gástrico, sarcoma	Mediana: 30 meses 75%, 28%* y 28%* (1-, 3- y 4- año)	-
Cascales et al. ³³⁰ (2014)	Ovario	Mediana: 13 meses 55% y 0% (1- y 3- año)	Mediana ILE: 6 meses*
Delotte et al. ³²⁴ (2015)	Ovario	Mediana: 35 meses	Mediana ILE: 15.6 meses

Continuación Tabla 35.

Beckert et al. ³²³ (2015)	CCR, mesotelioma, apéndice, ovario, pseudomixoma, gástrico, otros	Mediana: 21 meses	Mediana ILR: 10 (rango: 7-12)
Serie actual	CCR, apéndice, ovario, pseudomixoma, otros	Mediana: 20.5 meses 83% y 59% (1- y 3- año)	Mediana ILE: 10.5 meses ILE: 57% y 35% (1- y 3- año)

ILE: intervalo libre de enfermedad; ILR: intervalo libre de recurrencia; CCR: cáncer colorrectal

Dentro de los grupos que incluyen carcinomatosis peritoneal de diferentes orígenes, Spiliotis et al.³²² describieron una mediana de supervivencia global de 30 meses vs 38 meses y una supervivencia global a los 12, 24, 36 y 48 meses del 82,8% vs 75%, 63% vs 65%, 58% vs 27,7% y 58% vs 27,7%, en el grupo de jóvenes frente a los de edad mas avanzada, respectivamente. Votanopaulos et al.³²⁰. informaron de una mediana a los 2 años del 64,9 meses, mientras que Beckert et al.³²³ con una mediana de seguimiento de 12 meses (rango: 0,3-87), describió una mediana de supervivencia global de 34 meses (rango: 21-47) en pacientes menores de 70 años comparado con 21 meses (rango: 1-41) en el grupo de edad avanzada. Además, tras la citorreducción completa no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el intervalo de recurrencia de la enfermedad entre ambos grupos, 11 (rango: 2-199) vs. 10 (rango: 7-12) meses. A diferencia de estos trabajos, Macri et al.³²⁵ informaron de una mediana de supervivencia superior en pacientes >65 años (38.5 vs 33 meses) aunque sin significación estadística. La principal explicación se debería a la menor diferencia de rango de edad entre ambos grupos en comparación con otros autores que incluyen pacientes como mínimo mayores de 70 años y que a la hora de incluir pacientes en el grupo de pacientes de edad avanzada muchas veces son más selectivos.

Un aspecto con el que debemos de tener especial cuidado al analizar los resultados de supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad es que en la mayoría de los artículos publicados se incluyen pacientes con carcinomatosis de diferentes patologías oncológicas lo que puede llevarnos a conclusiones erróneas.

5.2.1.1 *Cáncer colorrectal.*

Al analizar por separado aquellos pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, los resultados obtenidos en la población añosa también son comparables a los de la población en general. En la literatura en la población en general, la mediana de supervivencia varía considerablemente de 12 a 32 meses, con supervivencias globales a los 1, 3 y 5 años que varían del 65% al 90%, 18% al 47% y 17% al 30%, respectivamente ^{428,429,436,438,475,531}. En estos estudios publicados en los que se incluyen al menos 50 pacientes tratados con citorreducción mas HIPEC es interesante observar como la descripción de las medianas de supervivencia de al menos 3 años son bastantes comunes pero muy pocos estudios describen medianas de supervivencias superiores a 40 meses y solo un 30% supervivencias superiores a los 5 años.

Dentro de aquellos artículos en los que se estudió a la población anciana con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, Klaver et al.³²¹ describieron una mediana de seguimiento de 10.5 meses (rango: 1–52) con una mediana de supervivencia global de 35 meses, y una supervivencia a los 6, 12, y 18 meses del 94%, 83%, y 68%, respectivamente, mientras que la mediana de intervalo libre de enfermedad fue de 12 meses. Tabrizian et al.³²⁷ presentaron con una mediana de seguimiento de 15.7 meses (± 1.2) con una a tasa de recurrencia al año del 48% en ≤ 65 años y del 44.3% en ≥ 65 años con una mediana de supervivencia de 29.8 meses y de 21.2 meses en ≥ 65 años. Por otro lado, Votanopaulos et al.³²⁰ destacó una mediana de supervivencia menor de 13.2 meses.

En esta experiencia en pacientes de edad avanzada con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal las tasas el intervalo libre de enfermedad fueron a 1 y 3 años del 81% y 42%, respectivamente. La supervivencia global a 1 y 3 años fue del 96% y 75%, respectivamente. Como podemos observar estos resultado son muy similares a los de población en general e incluso en algunos casos mejores. Estos mejores resultados encontrados en algunas series en la población anciana se deben principalmente a que la selección de esta cohorte de pacientes suele ser más restrictiva, incluyendo en ocasiones pacientes con menor número de comorbilidades y sobre los que se planean cirugía menos agresivas que a las que se sometería a un pacientes más joven.

5.2.1.2 Cáncer de ovario.

En el cáncer de ovario avanzado, en la mayoría de estudios en pacientes <70 años sometidos a citorreducción mas HIPEC, la mediana de supervivencia global asociada al tratamiento está entre los 22 y 64 meses y la mediana del intervalo libre de enfermedad entre los 10 y 57 meses^{415,446,461,478,509,530}. Huo et al.⁵³³, publicaron recientemente un meta-análisis donde se incluyeron un total de 9 estudios comparativos y 28 estudios que examinaron citorreducción mas HIPEC en cáncer de ovario primario y/o recurrente. Este meta-análisis mostró que la citorreducción mas HIPEC mas quimioterapia tuvo una mejor supervivencia a 1 año en comparación con la citorreducción mas quimioterapia sola y el beneficio de la citorreducción mas HIPEC continuó durante 2, 3, 4, 5 y 8 años de supervivencia en comparación con citorreducción sola. Por otra parte, en el análisis agrupado de todos los estudios mostraron que en los pacientes con cáncer de ovario primario, la supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 88,2%, 62,7% y 51%, respectivamente, con una mediana de 46,1 meses; y para cáncer de ovario recurrente, la mediana de supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 88,6%, 64,8% y 46,3%, respectivamente, con una mediana 34,9 meses.

Cuando analizamos los trabajos publicados en pacientes ancianas con cáncer de ovario avanzado sometidas a este tratamiento descubrimos que en alguno de ellos sí que existió una diferencia estadísticamente significativa con las pacientes más jóvenes. En el trabajo de Cascales-Campos et al.³³⁰, con una mediana de seguimiento de 24 meses, en el análisis del intervalo libre de enfermedad y supervivencia global fue significativamente desfavorable en el grupo de edad avanzada. Mientras que en las pacientes <75 años la mediana del intervalo libre de enfermedad fue de 24 meses (rango: 10,5–37,5) en ≥ 75 fue de 6 meses (rango: 3,5–8,5). El intervalo libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 75% y 47%, respectivamente en <75 años. La mediana de supervivencia global en pacientes ≥ 75 años fue de 13 meses (rango: 4,7–21,3). La supervivencia global a 1 y 3 años fue del 92% y 67% respectivamente en <75 años y del 55% y 0% en pacientes ≥ 75 años. Por el contrario, más recientemente, a diferencia de este trabajo, Dellote et al.³²⁴, demostraron una mediana de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad

superiores a los 35 meses y a los 15,6 meses, respectivamente. En esta misma línea Votanopaulos et al.³²⁰ destacó una mediana de supervivencia de 54 meses.

En esta experiencia en pacientes de edad avanzada con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico la mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 11 meses y la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 54% y 29%, respectivamente. y la supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 87% y 48%, respectivamente. Siendo estos resultados similares a los hallados en la población en general y en los descrito por Dellote et al.³²⁴ y Votaponaulus et al.³²⁰ en mujeres ancianas.

5.2.1.3 Pseudomixoma peritoneal y apendicular.

Por último, dentro de este análisis de la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal estratificado por su origen primario, en la carcinomatosis peritoneal de pseudomixoma peritoneal y apendicular la introducción de citorreducción mas HIPEC, ha proporcionado una beneficio en la supervivencia como demostró el grupo multicéntrico francés con una supervivencia global a los 5 años de hasta un 84%. El grupo del Reino Unido⁵³³ en 441 pacientes obtuvo una mediana de supervivencia global a los 5 y 10 años del 69% y 57%, respectivamente. En los pacientes con una citorreducción completa la supervivencia a 5 y 10 años fue del 87% y el 74% (mediana de seguimiento: 39 meses; rango: 3-170), en comparación con el 34% y el 23% para los grupos sin una citorreducción completa. Respecto al intervalo libre de enfermedad a los 1, 5 y 10 años fue del 70% y 61% con un promedio de 9.2 años. Más recientemente, Chua et al.⁵²⁷ con una mediana de seguimiento de 36 meses (1-220) presentaron una tasa de supervivencia de 196 meses (16,3 años) y una tasa de intervalo libre de enfermedad de 98 meses (8.2 años). Las tasas de supervivencia global a 3, 5, 10 y 15 años fueron del 80%, 74%, 63% y 59%, respectivamente.

El único trabajo publicado hasta el momento que hace referencia específicamente a esta subpoblación de pacientes ancianos con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular fue Votanopaulos et al.³²⁰ con una mediana de supervivencia menor de 31.8 meses. En esta experiencia en pacientes de edad avanzada con carcinomatosis peritoneal de origen pseudomixoma y apendicular la

mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 17 meses y la supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1 y 3 años fue del 67% y 44%, respectivamente. La supervivencia global alcanzada a 1 y 3 años fue del 100% y 88%, respectivamente. A pesar de la escasa experiencia en ancianos descrita en la literatura estos resultados se muestran en a la misma línea que los descritos en la población en general.

5.2.2 FACTORES RELACIONADOS CON LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA.

En la presente tesis, de la misma manera que realizamos con los factores más relevantes asociados a la morbi-mortalidad del proceso, también analizamos cada uno de los factores que han demostrado tener una influencia estadísticamente significativa con la recurrencia y la supervivencia global de la enfermedad, relacionando tanto la influencia del procedimiento de citorreducción mas HIPEC como su asociación con el envejecimiento:

1. **La transfusión de sangre perioperatoria:** El momento de la transfusión se ha establecido en base a las cifras de hemoglobina o al hematocrito, sin embargo en el individuo sano este nivel no se conoce con exactitud. En el paciente quirúrgico además habrá que considerar la patología concomitante del enfermo, la edad, la magnitud y velocidad de la pérdida hemática y el comportamiento clínico y hemodinámico del paciente.

En pacientes oncológicos, la transfusión de sangre ha demostrado ser un factor que afecta a varias funciones relacionadas con la inmunidad mediada por células: el procesamiento de antígenos, la activación de macrófagos, linfocitos T citotóxicos, neutrófilos y la función de monocitos, están relacionados con un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias y una más alta recurrencia del cáncer^{534,535}.

Existen fuertes evidencias que vinculan a la transfusión de sangre o sus derivados con inmunosupresión y subsecuentemente con pobres resultados en supervivencia de los pacientes con cáncer⁵³⁶. Es posible que la asociación entre transfusión y recurrencia del tumor o incremento en la mortalidad pueda ser atribuida a estos factores transfusionales. Los estudios más extensos sobre

transfusión y cáncer se han realizado en pacientes con tumores de colon y recto⁵³⁷, pero existe evidencia sobre que la inmunomodulación inducida por transfusión de sangre alogénica afecta a otro tipo de tumores. En cáncer de mama se ha encontrado un período libre de enfermedad a 5 años en el 41% de las pacientes transfundidas contra del 60% de las no transfundidas. Estos datos se repiten en forma similar en cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos, carcinoma renal, cáncer cervicouterino y cáncer de cabeza y cuello; en donde la evidencia clínica hace ver que la supervivencia de los pacientes transfundidos es menor cuando se compara con los pacientes que no recibieron ningún tipo de transfusión de sangre o sus derivados.

A pesar de estas evidencias, el panorama continúa sin estar del todo claro en cirugía oncológica (cáncer colorrectal) donde, además de numerosos estudios observacionales, se han publicado diversos estudios prospectivos comparando distintas prácticas transfusionales. Hace poco, los resultados de estos estudios han sido objeto de un meta-análisis en el que los autores concluyen que «no existen evidencias definitivas en torno a la existencia de un efecto inmunomodulador deletéreo que cause un incremento de la incidencia de recidiva de cáncer»⁵³⁸.

En ancianos sometidos a citorreducción mas HIPEC, Votaponolus et al³²⁰, al igual que nosotros, comunicaron que el nivel de hemoglobina preoperatoria fue significativo en el análisis multivariante, de tal forma que los pacientes que presentaron menores niveles de hemoglobina tenían peor pronóstico, con la hemoglobina probablemente actuando como un reflejo de la etapa avanzada de la enfermedad, el estado nutricional deficiente y la quimioterapia previa.

2. **Comorbilidades preoperatorias y ASA:** la comorbilidad aumenta con la edad. En un estudio realizado en nuestro país se encontró que la frecuencia de comorbilidades detectadas fue tres veces superior en mayores de 65 años que en menores de esa edad⁵³⁹. Son múltiples los estudios que han demostrado, para todos los grupos de edad, que la presencia de enfermedades coexistentes con la patología quirúrgica aumenta la probabilidad de complicaciones postoperatorias y de una peor supervivencia, siendo esto mucho más llamativo en mayores de 75 años⁵⁴⁰. Incluso, se ha descrito que la comorbilidad, en algunos casos, es más importante para determinar la supervivencia que el propio estadio del cáncer⁵⁴¹.

Los pacientes con más comorbilidades preexistentes asociadas al cáncer, tales como la mala nutrición y el estado funcional tienen peores resultados de supervivencia. Es por ello que se han desarrollado múltiples scores para identificar estos pacientes de riesgo y poder evitar tratamientos excesivos.

En el paciente oncológico geriátrico la evaluación preoperatoria es fundamental. El riesgo anestésico es uno de los factores relacionados con la recurrencia temprana de la enfermedad y la supervivencia global. La valoración del estado funcional es el predictor más fiable de la evolución.

Al igual que ocurre en la presente tesis, Langstraat et al.⁵⁴² informa que la triada de edad superior a 75 años, ASA III-IV y necesidad de cirugía compleja se correlaciona con excesivo riesgo de complicaciones y disminución de supervivencia y periodo libre de enfermedad por lo que se recomienda identificar este tipo de pacientes y tratarlas por métodos alternativos.

Jørgensen et al.⁵⁴³ sobre una serie de 961 pacientes identifica las comorbilidades y ASA \geq III como un factor predictivo independiente de no recibir el tratamiento estándar o para poder realizar cirugía. Señala también que las pacientes ASA III fueron un factor de mal pronóstico en la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad, durante todo el período de estudio, pero con efectos variables en el tiempo (hasta 100 días después del diagnóstico).

La clasificación ASA es uno de los predictores más fiables en relación a la morbilidad postoperatoria pero no debe olvidarse que no ha sido específicamente diseñado para evaluar pacientes añosos. Por eso es recomendable una valoración geriátrica integrada para conocer la condición de salud general de pacientes oncológicos candidatos a cirugía.

3. **PCI:** la extensión tumoral, además de ser uno de los factores más influyentes en la morbi-mortalidad asociada al proceso es uno de los principales predictores de resultado oncológico. El PCI predice la probabilidad de una citorreducción incompleta; y la supervivencia a largo plazo, incluso si la citorreducción es incompleta. Un bajo PCI indica un grado limitado de carcinomatosis que se asocia con un mejor pronóstico.

En una reciente revisión en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal se relacionó una marcada reducción en la supervivencia a largo plazo en aquellos pacientes con una mayor carga tumoral⁴⁷³. En el mayor estudio incluido en esta revisión encontraron la extensión de la enfermedad en el momento de la cirugía (PCI) como un determinante significativo de la supervivencia ($p < 0,001$)⁴²⁸. Esta conclusión se apoya en los resultados de Quenet et al.⁵⁴⁴ que informó de una supervivencia a 5 años del 65%, 26% y 18%, respectivamente, para los pacientes con PCI <10, PCI 11-19 y PCI >20. De forma similar en al presente tesis la supervivencia disminuye de forma proporcional al aumento de la carga tumoral hallando un supervivencia a 3 años del 95%, 69% y 49%, respectivamente, para los pacientes con PCI <10, PCI 11-19 y PCI >20.

En la subpoblación de pacientes a estudio en la presente tesis, Spiliotis et al.³²², también concluyeron que en aquellos pacientes ancianos con carcinomatosis peritoneal tratados con citorreducción mas HIPEC un PCI <10 era un factor asociado a una mejor supervivencia global. Un reflejo de la importancia de la carga tumoral es que todos los pacientes con un PCI >20 recurrieron antes de los 3 años.

4. Grado de citorreducción: es el factor pronóstico más importante junto con el PCI independientemente del origen primario de la carcinomatosis peritoneal. En un exhaustivo meta-análisis⁴⁷⁸ sobre un total de 81 artículos, incluyendo casi 7000 pacientes tratados durante la era de la quimioterapia basada en platino, demostró que por cada elevación de un 10% en la tasa de citorreducciones máximas la supervivencia global se incrementaba un 5,5%.

5. Género: la significación estadística de esta variable pensamos que se debe a los peores resultados obtenidos en el grupo de carcinomatosis peritoneal de origen ovárica que a una verdadera relación entre ser mujer anciana con una mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad peritoneal.

6. Complicaciones globales: la relación entre las complicaciones postoperatorias y la recurrencia precoz de la enfermedad en pacientes intervenidos de carcinomatosis peritoneal ha sido descrito en la literatura⁵⁴⁵. En cáncer colorrectal, Mirnezami et al.⁵⁴⁶ realizaron una revisión y meta-análisis sobre la influencia de la fuga anastomótica en los resultados de supervivencia. La presencia de una fuga anastomótica tuvo un impacto negativo en el pronóstico de recurrencia

local después de la resección y también se observó una asociación significativa con la supervivencia específica reducida a largo plazo. No se encontró asociación entre la presencia de la dehiscencia y la recurrencia a distancia. Simkens et al.⁵⁴⁵ demostraron en pacientes intervenidos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que los que presentaron complicaciones graves tuvieron una recurrencia más precoz (19.3 vs 43.2 meses) y una menor supervivencia global (22.1 vs. 31 meses). Aunque, a diferencia de los resultados presentado por nuestro grupo, encontraron las diferencias significativas asociadas a complicaciones mayores.

Su etiología sigue siendo desconocida y principalmente multifactorial⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹. Casi todas de complicaciones postoperatorias están relacionadas con un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica que suponen una estimulación en el crecimiento del tumor y, además, disminuye la intensidad con la que el sistema inmune puede luchar contra la proliferación tumoral. Otro aspecto importante es que, después de la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio, el porcentaje de la quimioterapia adyuvante se retrasa hasta el alta o no se recibe. Todas estas circunstancias son especialmente intensas en los pacientes de edad avanzada.

**5.3. LIMITACIONES EN LOS ESTUDIOS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS DE
EDAD AVANZADA.**

5.3.1 INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

A pesar de la frecuencia con la que se describe el cáncer en la población de edad avanzada, esta subpoblación de pacientes continúa estando poco representada en la investigación del cáncer y los ensayos clínicos⁵⁵⁰. Uno de los principales inconvenientes que presenta cualquier estudio sobre la población de edad avanzada es la dificultad de iniciar un estudio prospectivo y el relativo pequeño tamaño muestral de las series. Algunas de estas limitaciones anteriormente mencionadas de este tipo de estudios quedan reflejadas en la presente tesis. Se trata de un estudio retrospectivo y por lo tanto no existe un grupo de control. Sin embargo, el bajo número de pacientes evaluados y tratados, en este rango de edad, dificulta la puesta en marcha de ensayos prospectivos aleatorizados porque en este periodo (11,5 años), sólo 85 pacientes fueron seleccionados por 10 grupos de referencia, lo que determina una proporción menor de 1/paciente/grupo/año.

A pesar de que presentamos la mayor serie de pacientes de edad avanzada sometidos a citorreducción mas HIPEC, la baja potencia del estudio puede haber dado lugar a una falta de significación estadística en las diferencias observadas en las tasas de morbilidad y supervivencia, además, nuestros resultados están sujetos a un sesgo de selección, ya que sólo se incluyeron los pacientes mayores que tenía un estado funcional adecuado.

Es importante enfatizar, que los pacientes ancianos que participan en los ensayos clínicos representan una subpoblación muy seleccionada, e incluso cuando se incluye un número considerable de pacientes de edad avanzada, los resultados no se pueden extrapolar a toda la población anciana. Normalmente los criterios de inclusión son demasiado estrictos y dificultan la generalización del estudio; sin embargo, los criterios que son demasiado amplios pueden poner en peligro la seguridad del paciente y generar una población de estudio excesivamente heterogénea. La reducción o eliminación de criterios irrelevantes que impiden la participación de estos pacientes y el mejor uso de los instrumentos que evalúan el pronóstico y riesgos de toxicidad pueden mejorar los criterios de inclusión. A menudo es el resultado de una combinación de factores como querer una terapia diferente, vivir demasiado lejos del centro de investigación, preocuparse por los problemas médico-legales, la presuposición de malos resultados, la necesidad de una terapia emergente o la presencia de comorbilidades lo que influye en el enrolamiento de los pacientes.

Sin embargo, el interés de los pacientes ancianos con cáncer en participar en estos estudios no se ha demostrado significativamente menor. De hecho, una mayoría de pacientes de edad avanzada muestran una actitud positiva hacia los ensayos clínicos sobre el cáncer y en un estudio de pacientes mayores de 70 años se encontró que las tres cuartas partes de estos pacientes estaban dispuestos a participar. Por otro lado, las recomendaciones clínicas juegan un papel importante en las decisiones de los pacientes y el sesgo médico puede ser una de las principales barreras para su participación.

Adicionalmente, el diseño de ensayos clínicos estándar raramente aborda puntos de especial interés para los ancianos (tales como la preservación de la función). Los investigadores de la EORTC así como otros grupos abogan por que los ancianos deben ser candidatos para todas las fases de los ensayos clínicos y que deberían no ser excluidos exclusivamente en base de la edad. En un intento de estandarizar este tema, se desarrolló la conferencia de U13 celebrada por la CARG²⁷ en colaboración con la NIA, el Instituto Nacional del Cáncer, y la Alianza de Ensayos Clínicos en Oncología, donde se incluían las propuestas para mejorar los diseños de los ensayos dirigidos específicamente a cuestiones que afectan a la población de edad avanzada, así como para proporcionar recomendaciones y crear ejemplos para otros interesados en la investigación oncología geriátrica. La colaboración entre cirujanos, geriatras y oncólogos desde el principio, facilitaría el diseño e implementación de los ensayos clínicos para hacerlos más susceptibles a la participación de pacientes de más edad y/o frágiles.

Como discutíamos anteriormente resulta muy complicado enrolar a estos pacientes en diferentes estudios y normalmente los tamaños muestrales que alcanza un centro por muy especializado que sea suelen ser insuficientes. Por eso, cada vez es más frecuente que este tipo de estudios se realicen en más de un centro, que pueden estar radicados en diferentes comunidades autónomas o países.

Un estudio puede ser multicéntrico por diferentes causas. Un centro que desarrolla un estudio puede no tener la suficiente capacidad o experiencia necesaria para una actividad, e incluso, el promotor puede decidir que una o más fases de un estudio sean realizadas en diferentes centros. Generalmente existe un centro coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados, como ocurrió en nuestra caso, utilizando un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de

investigadores con una única evaluación de los resultados de forma independiente y globalizada.

La realización de esta tesis de forma multicéntrica presentó como principales ventajas:

- Estudiar un número suficiente de pacientes en menor tiempo.
- Alcanzar conclusiones más fiables que permiten una mejor valoración del tratamiento de la enfermedad elegida.
- Incluir investigadores y pacientes de distintos centros de forma que las conclusiones obtenidas eran más representativas que si se hubiera realizado el estudio en un solo centro. Así la extrapolación de los resultados a una población general podrá efectuarse con un mayor margen de confianza.
- Un diseño, desarrollo e interpretación estandarizada de los resultados.

Aun así como es de esperar no fueron todo ventajas, y esta modalidad de estudio presentó una serie de inconvenientes:

- Complejidad en la planificación y la administración del estudio.
- Necesidad de una buena coordinación que permita la comunicación entre los centros en el momento de la planificación para alcanzar un objetivo común.
- Difícil control, supervisión, recogida y manipulación de los datos.
- Mantener activa la motivación de los investigadores, lo cual se hace especialmente complicado en estudios de larga duración.

5.3.2 CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

La valoración de la calidad de vida debería ser un aspecto básico a la hora de analizar los resultados en pacientes ancianos. En el anciano, existe una tendencia global a la falta de aceptación del tratamiento recibido en mayor o menor grado, lo que está apoyado en la poca flexibilidad y alta labilidad de estos enfermos a la hora de aceptar cambios en su actividad diaria. Todo paciente geriátrico que se trate quirúrgicamente por cualquier enfermedad a cualquier nivel, presentará una afectación más o menos marcada en su calidad de vida, hecho que puede tener un carácter transitorio o permanente dependiendo de las características propias del paciente, el estado psíquico y físico del mismo, el medio social y familiar donde se desenvuelve y las características propias de la entidad oncológica. Estos factores repercuten de forma directa en la evolución postoperatoria y la reinserción de los pacientes a la vida cotidiana. Así está aceptado de forma unánime que a medida que se minimicen los daños sobre las 3 esferas (psicológica, física y social) mejor será el grado de reincorporación a las actividades de la vida diaria de estos enfermos.

Diferentes trabajos han demostrado que los pacientes jóvenes se pueden someter a una citorreducción mas HIPEC alcanzando una buena calidad de vida tras la misma³⁵²⁻³⁵⁸. Uno de los principales inconvenientes que presentan todos los trabajos publicados sobre carcinomatosis peritoneal en ancianos es que no estudian la calidad de vida tras la cirugía. Todo procedimiento quirúrgico, y en especial, aquellos más agresivos, deben valorar la calidad de vida del paciente tras el mismo, debido a que uno de los objetivos fundamentales es que los pacientes ancianos ganen en calidad de vida o como mínimo mantengan la misma que tenían antes, y por eso, si no vamos a conseguir este objetivo no se debería ofrecer este tipo de procedimiento.

En cirugía cardíaca, por ejemplo, Romero et al.⁵⁵¹ mostraron una mejor calidad de vida de las personas de edad avanzada sometidos a cirugía cardiaca, sin relación con el riesgo quirúrgico al igual que Kala et al.⁵⁵², informaron que la calidad general de vida de los pacientes de alto riesgo había mejorado significativamente después de la implantación de la válvula aórtica al año. Smichdt et al.⁵⁵³ realizó un estudio en 126 pacientes ancianos programados para una cirugía oncológica (gastrointestinal, ginecológica y urológica). Antes de la cirugía, así como a los 3 y 12 meses después de la operación todos los participantes completaron el cuestionario EORTC-QLQ-C30. Concluyendo que las alteraciones

cognitivas y la falta de apetito en relación a la alteración de la calidad de vida, así como la gravedad de la cirugía fueron predictivos de la mortalidad

Por lo tanto, en este subgrupo de población es muy difícil esperar resultados procedentes de estudios prospectivos y randomizados ya que a menudo, las publicaciones están formadas por pacientes altamente seleccionados como lo refleja el tamaño muestral incluido en las mismas a pesar de proceder de grupos con gran experiencia. Por ello, para aclarar este importante aspecto sería necesario realizar algún estudio prospectivo que analizará la calidad de vida tras la citorreducción mas HIPEC en ancianos.

6. CONCLUSIONES.

1. La edad como único factor, en pacientes con edades ligeramente superiores a los 75 años, no es una contraindicación absoluta para una citorreducción mas HIPEC en pacientes altamente seleccionados con carcinomatosis peritoneal.
2. En la presente tesis la citorreducción mas HIPEC en pacientes ancianos demostró ser un procedimiento que muestra unas tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias acordes al procedimiento.
3. Tras el análisis multivariante, los factores independientes asociados con las complicaciones globales fueron el PCI > 12 y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria, y con las complicaciones de grado III-IV, la presencia de niveles de albúmina preoperatoria <3,5 mgr/dl, la necesidad de procedimientos peritonectomía diafragmáticas y la transfusión sanguínea perioperatoria.
4. La cuestión sobre si existe un beneficio claro en la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, y sobre todo, en la calidad de vida asociada al procedimiento, queda abierta a debate.
5. Aspectos de la valoración geriátrica integrada, como la reserva funcional, el performance estatus y el estado nutricional, además del origen primario de la carcinomatosis peritoneal, la carga tumoral cuantificada mediante el PCI y la posibilidad de alcanzar una citorreducción completa de la enfermedad deberían ser tenidas en cuenta en la valoración individualizada de estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sánchez C. Estereotipos negativos hacia la vejez y su relación con variables sociodemográficas, psicosociales y psicológicas. Universidad de Málaga. Málaga, España; 2004.
2. Baert V, Gorus E, Mets T, Geerts C , Bautmans I. Motivators and barriers for physical activity in the oldest old: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2011;10:464–474.
3. Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry* 2012;201:180–185.
4. González-Montalbo JL, Pérez del Molino J, Rodríguez Mañas L, Salgado Alba A, Guillén Llera F. Geriatria y asistencia geriátrica: para quién y cómo (I). *Med Clin (Barc)* 1991; 96:83-8.
5. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997;26:315-8.
6. Cruz Jentoft AJ. Características específicas del enfermo mayor. *An Med Interna* 2000;17:3-8.
7. Cho SW, Steel J, Tsung A, et al. Safety of liver resection in the elderly: how important is age? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1088–1095.
8. Yan TD, Sim J, Black D, Niu R, et al. Systematic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2069–2077.

9. Hardacre J, Simo K, McGee M, Stellato T, Schulak J. Pancreatic resection in octogenarians. *J Surg Res* 2009;156:129–132.
10. Makary M, Winter J, Cameron J, et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg* 2013;10:347–356.
11. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: Is there a difference in outcome? *J Surg Res* 2004;118:15–20.
12. Gretschel S, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg* 2006;30:1468–1474.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752-62.
14. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, et al. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2129.
15. Walston J. Frailty--the search for underlying causes. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004;48:pe4.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-56.
17. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007; 120:748-53.
18. <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/es>.

19. Abellán García, Antonio; Vilches Fuentes, Juan; Pujol Rodríguez, Rogelio (2014). “Un perfil de las personas mayores en España, 2014. Indicadores estadísticos básicos”. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 6. [Fecha de publicación: 14/02/2014]. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enredindicadoresbasicos14.pdf>.
20. <http://www.who.int/cancer/about/facts/es>.
21. Jemal A, Murray T, Ward E, y et al. Cancer Statistics 2007. *Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
22. Arnoldi F, Dieli M, Mangia M, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients: an experience in an outpatient population. *Tumori* 2007, 93:23-5.
23. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, et al. The EUROCAPE Working Group. Relative survival in elderly cancer patients in Europe. *Eur J Cancer* 1998; 34:2264-70.
24. Rose JH, O’Toole EE, Dawson NV, et al. Age differences in care practices and outcomes for hospitalized patients with cancer. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:525-32.
25. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
26. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45.
27. Yancik R, Carbone PP, National Cancer Institute (eds), et al: Perspectives on Prevention and Treatment of Cancer in the Elderly. New York, NY, Raven Press, 1983, pp 1-342.

28. Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: a primer for users. *J Natl Compr Cancer Network* 2003;1:5-13.
29. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:221-227.
30. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342:1032-6.
31. Devons CA. Comprehensive geriatric assessment: making the most of the aging years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:19-24.
32. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk Res* 2014; 38:275-83.
33. Kenis C, Bron D, Libert Y, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013;24:1306-12.
34. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:798-803.
35. Chen H, Cantor A, Meyer J, et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study. *Cancer* 2003;97:1107-14.
36. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the

International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55:241-52.

37. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104:1998-2005.

38. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:494-502.

39. Stafford RS, Cyr PL. The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. *Cancer* 1997;80:1973-80.

40. Serraino D, Fratino L, Zagonel V, GIOGer Study Group (Italy). Prevalence of functional disability among elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 39:269-73.

41. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997;80:1273-83.

42. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, et al. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med* 1996;124:577-84.

43. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001;344:1111-6.

44. Newman AB, Yanez D, Harris T, et al. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1309-18.

45. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-7.
46. Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly - how much do we know? *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:250-6.
47. Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control* 2000;7:548-56.
48. Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, et al: Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg* 2009;250:449-455.
49. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, et al: Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012;215:12-17.
50. PACE participants, Audisio RA, Pope D, et al: Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help—A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:156-163.
51. Dale W, Hemmerich J, Kamm A, et al: Geriatric assessment improves prediction of surgical outcomes in older adults undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective cohort study. *Ann Surg* 2004;259:960-965.
52. Large MC, Reichard C, Williams JT, et al: Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology* 2013;81:123-128.

-
53. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, et al: Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* 2005;127:886-891.
54. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al: Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010;210:901-908.
55. Kim KI, Park KH, Koo KH, et al: Comprehensive geriatric assessment can predict postoperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing elective surgery. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:507-512.
56. Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD, et al: Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes. *J Am Coll Surg* 2013;217:665-670.
57. Huisman MG, van Leeuwen BL, Ugolini G, et al: “Timed Up & Go”: A screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? A multicenter cohort study. *PLoS One* 2014;9:e86863.
58. Bailey, Fred W. Surgery of the aged. *Amer. Jour. Surg* 1934;24:487-500.
59. Morton J. Surgical Care of Patients in the Extremes of Life. *American Journal of Surgery* 1935;30:92–108.
60. Brooks B. Surgery in patients of advanced age. *Ann surg* 1937;105:481-95.

61. Herman Z, Ralph C. Abdominal surgery in the elderly patient. Review of 106 Selected Cases of Biliary-Tract, Stomach, and Bowel Lesions. *AMA Arch Surg* 1954;68:315-328.
62. Ong ES, Alassas M, Dunn KB, Raiput A. Colorectal cáncer surgery in the elderly: acceptable morbidity?. *Am J Surg* 2008;195:344-348.
63. Zenilman ME. Surgery in the geriatric patients. Aging, the hearth, emergencies, and us. *Arch Surg* 2007;142:109-10.
64. Turrentine Fe, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203:865-77.
65. Fong Y, Blumbart LH, Fortner JG, Brennan Mf. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222:426-434.
66. Saltzstein SL, Behling CA. 5-10 year survival in cancer patients aged 90 and older: a study of 37318 patients from SEER. *J Surg Oncol* 2002;81:113-6.
67. Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
68. Internullo e, Moons j, Nafteux P, et al. Outcome after esophagectomy for cancer of the esophagus and GEJ in patients aged over 75 years. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2008;33:1096-1104.
69. Poon RTP, Law SYK, Chu KM, Branicki FJ, Wong J. Esophagectomy for carcinoma of the esophagus in the elderly. *Ann Surg* 1998;3:357–64.

-
70. Tapias LF, Muniappan A, Wright CD, et al. Short and long-term outcomes after esophagectomy for cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1741-8.
71. Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Ho A, Muallem G, Low DE. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy. *Diseases of the Esophagus* 2013;26:250–262.
72. Puntambekar S, Kenawadekar R, Pandit A, et al. Minimally Invasive Esophagectomy in the Elderly. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2013;4:326-331.
73. Abbott A, Shridhar R, Hoffe S, et al. Robotic assisted Ivor Lewis esophagectomy in the elderly patient. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015;6:31-38.
74. Li J, Shen Y, Tan L, et al. Is minimally invasive esophagectomy beneficial to elderly patients with esophageal cancer? *Surg Endosc* 2015;29:925-30.
75. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995;2:107–13.
76. Thomas P, Doddoli C, Neville P et al. Esophageal cancer resection in the elderly. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996;10:941–6.
77. Jougon JB, Ballester M, Duffy J, et al. Esophagectomy for cancer in the patient aged 70 years and older. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1423–1427.
78. Alexiou C, Beggs D, Salama F D, Brackenbury E T, Morgan W E. Surgery for esophageal cancer in elderly patient: the view from Nottingham. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:545–53.

79. Ellis F H Jr, Williamson W A, Heatley G J. Cancer of the esophagus and cardia: does age influence treatment selection and surgical outcomes? *J Am Coll Surg* 1998;187:345–51.
80. Johansson J, Walther B. Clinical outcome and long-term survival rates after esophagectomy are not determined by age over 70 years. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:55–62.
81. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H et al. Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: improvement in postoperative complications. *Ann Thorac Surg* 2001;71:414–8.
82. Fang W, Igaki H, Tachimori Y, Sato H, Daiko H, Kato H. Three-field lymph node dissection for esophageal cancer in elderly patients over 70 years of age. *Ann Thorac Surg* 2001;72:867–71.
83. Sabel M S, Smith J L, Nava H R, Mollen K, Douglass H O, Gibbs J F. Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 210–4.
84. Rahamim J S, Murphy G J, Awan Y, Junemann-Ramirez M. The effect of age on the outcome of surgical treatment for carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Eur J CardioThorac Surg* 2003;23:805–10.
85. Di Martino N, Izzo G, Cosenza A et al. Adenocarcinoma of gastric cardia in the elderly: surgical problems and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5123–8.
86. Moskovitz AH, Rizk NP, Venkatraman E et al. Mortality increases for octogenarians undergoing esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2031–6.

-
87. Ruol A, Portale G, Zaninotto G et al. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: age has little influence on outcome and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1186–92.
88. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg*. 2007;205:729-34.
89. Takeno S, Takahashi Y, Watanabe S. Esophagectomy in patients aged over 80 years with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:453-456.
90. Morita M, Egashira A, Yoshida R et al. Esophagectomy in patients 80 years of age and older with carcinoma of the thoracic esophagus. *J Gastroenterol* 2008;43:345–51.
91. Alibakhshi A, Aminian A, Mirsharifi R, Jahangiri Y, Dashti H, Karimian F. The effect of age on the outcome of esophageal cancer surgery. *Ann Thorac Med* 2009;4:71–4.
92. Zehetner J, Lipham J C, Ayazi S et al. Esophagectomy for cancer in octogenarians. *Dis Esophagus* 2010;23:666–9.
93. Pultrum B B, Bosch D J, Nijsten M W N et al. Extended esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer: minor effect of age alone in determining the postoperative course and survival. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1572–80.
94. Liu HC, Chen YC, Chen CH, Chen YJ. Esophagectomy in elderly patients with esophageal cancer. *Int J Geront* 2010;4:176–9.
95. Elsayed H, Whittle I, McShane J, et al. The influence of age on mortality and survival in patients undergoing oesophagogastrectomies. A seven-year experience in a tertiary centre. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 11:65–9.

96. Cijis TM, Verhoef C, Steyerberg EW et al. Outcome of esophagectomy for cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2010;90:900–7.
97. Mirza A, Pritchard S, Welch I. Is surgery in the elderly for oesophageal cancer justifiable? Results from a single centre. *ISRN Surg*. 2013 24;2013:609252.
98. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Stadlhuber RJ, Ofner D, Stein HJ. Current outcome of esophagectomy in the very elderly: experience of a German high-volume center. *Am Surg*. 2013;79:754-63.
99. Miyata H, Yamasaki M, Makino T, et al. Clinical Outcome of Esophagectomy in Elderly Patients With and Without Neoadjuvant Therapy for Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:794-801.
100. Scarpa M, Filip B, Cavalli F, et al. Esophagectomy in elderly patients: which is the best prognostic score? *Diseases of the Esophagus* 2015.
101. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917.
102. Winslet MC1, Mohsen YM, Powell J, Allum WH, Fielding JW. The influence of age on the surgical management of carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:220-4.
103. K Kitamura, T Yamaguchi, H Taniguchi, et al. Clinicopathological characteristics of gastric cancer in the elderly. *British Journal of Cancer* 1996;73: 798-802.
104. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgery for gastric cancer in patients older than 80 years of age. *Hepatogastroenterology* 1998;45:268-75.

-
105. Kubota H, Kotoh T, Dhar DK, et al. Gastric resection in the aged (> or =80 years) with gastric carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Aust N Z J Surg* 2000;70:254-7.
106. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *Am J Surg* 2006;191:216-24.
107. Katai H, Sasako M, Sano M, Maruyama K. The outcome of surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:112-5.
108. Orsenigo E, Tomajer V, Palo SD, et al. Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment. *Gastric Cancer* 2007;10:39-44.
109. Coniglio A, Tiberio GA, Busti M, et al. Surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. *J Surg Oncol* 2004;88:201-5.
110. Eguchi T, Fujii M, Takayama T. Mortality for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 2003;84:132-6.
111. Svartholm E, Larsson SA, Haglund U. Total gastrectomy in the elderly patient. *Acta Chir Scand* 1987;153:677-80.
112. Benchimol D, Le Goff D, Fotiadis C, et al. Surgical excision of the cancer of the stomach after 75 years of age. *Chirurgie* 1989;115:436-44.
113. Habu H, Endo M. Gastric cancer in elderly patients--results of surgical treatment. *Hepatogastroenterology* 1989;36:71-4.

114. Bando T, Isoyama T, Toyoshima H. Total gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surgery*. 1991;109:136-42.
115. Takeda J, Hashimoto K, Tanaka T et al. Gastric cancer surgery in the elderly. *KurumeMedJ* 1992;39:89-94. 39.
116. Maehara Y, Oshiro T, Oiwa H, et al. Gastric carcinoma in patients over 70 years of age. *Br J Surg*. 1995;82:102-5.
117. Uccheddu A1, Mattana A, Nardello O, Cagetti M. Stomach cancer in the elderly patient. *Minerva Chir*. 1996;51:17-24.
118. Bittner R, Butters M, Ulrich M, et al.: Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. *Ann Surg* 1996;224:37-42.
119. Tsujitani S, Katano K, Oka A, et al. Limited operation for gastric cancer in the elderly *Br J Surg* 1996;83,836-839.
120. Ishigami S, Natsugoe S, Saihara T, et al. Clinical and pathologic features of early gastric cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1164-8.
121. Jentschura D, Winkler M, Tsuji Y, Hagmüller E. Results of surgical therapy of stomach carcinoma in the elderly. *Chirurg*. 1997;68:503-8.
122. Schwarz, R.E., Karpeh, M.S., Brennan, M.F. Factors predicting hospitalization after operative treatment for gastric carcinoma in patients older than 70 years. *J Am Coll Surg*. 1997;184:9-15.

123. Oliveira FI, Furtado E, Ferrao H et al. Total gastrectomy for gastric cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:616-9.
124. Otani Y, Kubota T, Kumai K, et al. Surgery for gastric carcinoma in patients more than 85 years of age. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:507–511.
125. Ruiz E, Quispe D; Celis J, et al. Gastrectomía total por cáncer gástrico en pacientes mayores de 70 años. *Rev. gastroenterol. Perú* 2001;21: 205-211 .
126. Katai H, Sasako M, Sano T, Fukagawa T. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surg Oncol* 2004;13:235-8.
127. Yasuda, K., Sonoda, K., Shiroshita, H., Inomata, M., Shiraishi, N. and Kitano, S. Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer in the elderly. *Br J Surg* 2004;91:1061–1065.
128. Di Martino N, Izzo G, Torelli F, et al. Gastric cancer in the elderly patient. *Acta Biomed*. 2005;76:29-30.
129. Etoh T1, Katai H, Fukagawa T, et al. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc* 2005;62:868-71.
130. Mochiki E, Ohno T, Kamiyama Y, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy for early gastric cancer in young and elderly patients. *World J Surg* 2005;29:1585–1591.
131. Otsuji E, Fujiyama J, Takagi T, et al. Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol*. 2005 15;91:232-6.

132. Butte JM, Duarte I, Crovari F, Guzmán S, Llanos O. Gastric cancer in patients older than 75 years. Surgical treatment and long-term survival. *Cir Esp.* 2007;82:341-5.
133. Pisanu A, Montisci A, Piu S, Uccheddu A. Curative surgery for gastric cancer in the elderly: treatment decisions, surgical morbidity, mortality, prognosis and quality of life. *Tumori* 2007;93:478–484.
134. Singh KK, Rohatgi A, Rybinkina I, McCulloch P, Mudan S. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: early experience among the elderly. *Surg Endosc* 2008;22:1002-7.
135. Cho GS, Kim W, Kim HH, Ryu SW, Kim MC, Ryu SY. Multicentre study of the safety of laparoscopic subtotal gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Br J Surg.* 2009;96:1437-42.
136. Hwang SH, Park DJ, Jee YS, et al. Risk factors for operative complications in elderly patients during laparoscopy-assisted gastrectomy. *J Am Coll Surg.* 2009;208:186-92.
137. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *Am J Surg.* 2006;19:216-24.
138. Yamada O, Kojima K, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K. Laparoscopy-Assisted Gastrectomy in Patients Older Than 80. *Journal of Surgical Research* 2010;161:259–263.
139. Hager ES, Abdollahi H, Crawford AG, et al. Is gastrectomy safe in the elderly? A single institution review. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.

140. Dittmar Y, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. Impact of Clinical and Pathohistological Characteristics on the Incidence of Recurrence and Survival in Elderly Patients with Gastric Cancer. *World Journal of Surgery* 2012;36:338-345.
141. Fujiwara S, Noguchi T, Harada K, Noguchi T, Wada S, Moriyama H. How should we treat gastric cancer in the very elderly? *Hepatogastroenterology* 2012;59:620-2.
142. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Ogata T, Cho H, Tsuburaya A. Severity of complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg* 2012;36:2139-45.
143. Hsu JT, Liu MS, Wang F, Chang CJ, Hwang TL, Jan YY, et al. Standard radical gastrectomy in octogenarians and nonagenarians with gastric cancer: are short-term surgical results and long-term survival substantial? *J Gastrointest Surg* 2012;16:728-37.
144. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncology Reports* 2013;30:43-49.
145. Sung Ryol Lee, Hyung Ook Kim, Chang Hak Yoo. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer. *Korean Surg Soc* 2012;82:211-218.
146. Kim MG, Kim HS, Kim BS, Kwon SJ. The impact of old age on surgical outcomes of totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2013;27:3990–3997.
147. Mita K, Ito H, Hashimoto M, et al. Postoperative complications and survival after gastric cancer surgery in patients older than 80 years of age. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:2067-73.

148. Oya H, Komatsu Y, Shimizu D, Koike S, Tagami K, Kodera Y. Curative surgery for gastric cancer of the elderly in a Japanese regional hospital. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1673-80.
149. Park DJ, Lee HJ, Kim HH., Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg* 2005;92: 1099–1102.
150. Takeshita H, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Surgical outcomes of gastrectomy for elderly patients with gastric cancer. *World J Surg* 2013;37:2891-8.
151. Yamada H, Shinohara T, Takeshita M, et al.: Postoperative complications in the oldest old gastric cancer patients. *Int J Surg* 2013;11:467–471.
152. Endo S, Yoshikawa Y, Hatanaka N, et al. Prognostic Factors for Gastrectomy in Elderly Patients. *International Surgery* 2014;99:166-173.
153. Fujiwara Y, Tsujie M, Hara J, et al. Comparison of gastric cancer surgery between patients aged >80 years and <79 years: complications and multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1785–1793.
154. Kim K-H, Kim M-C, Jung G-J. Is the rate of postoperative complications following laparoscopy-assisted gastrectomy higher in elderly patients than in younger patients? *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12:97.
155. Koshi Kumagai, Naoki Hiki, Souya Nunobe, et al. Potentially fatal complications for elderly patients after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2014;17:548-555.

156. Li H, Han X, Su L, et al. Laparoscopic radical gastrectomy versus traditional open surgery in elderly patients with gastric cancer: benefits and complications. *Mol Clin Oncol* 2014;2:530–534.
157. Lim JH, Lee DH, Dhin CM, et al. Clinicopathologic features of gastric cancer in the elderly population. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32: suppl 33.
158. Miyasaka Y, Nabae T, Yanagi C, et al. Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy for the Eldest Elderly Patients with Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1133-7.
159. Qiu JF, Yang B, Fang L, et al. Safety and efficacy of laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer in the elderly. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3562–3567.
160. Jung HS, Park YK, Ryu SY, Jeong O. Laparoscopic Total Gastrectomy in Elderly Patients (≥ 70 Years) with Gastric Carcinoma: A Retrospective Study. *J Gastric Cancer* 2015;15:176-82.
161. Kwon IG1, Cho I, Guner A, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Minimally invasive surgery as a treatment option for gastric cancer in the elderly: comparison with open surgery for patients 80 years and older. *Surg Endosc* 2015;29:2321-30.
162. Mikami J1, Kurokawa Y, Miyazaki Y, et al. Postoperative gastrectomy outcomes in octogenarians with gastric cancer. *Surg Today* 2015;45:1134-8.
163. Mohri Y, Yasuda H, Ohi M, Tanaka K, Saigusa S, Okigami M, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopic gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *Surg Endosc* 2015;29:1627–1635.

164. Okumura N, Son T, Kim YM, et al. Robotic gastrectomy for elderly gastric cancer patients: comparisons with robotic gastrectomy in younger patients and laparoscopic gastrectomy in the elderly. *Gastric Cancer* 2015;5 [Epub ahead of print].
165. Sakurai K, Mugeruma K, Nagahara H, et al. The outcome of surgical treatment for elderly patients with gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111: 848–856.
166. Shu B, Lei S, Li F, Hua S, Chen Y, Huo Z. Laparoscopic total gastrectomy compared with open resection for gastric carcinoma: a case-matched study with long-term follow-up. *J BUON* 2016;21:101-7.
167. Takama T, Okano K, Kondo A, et al. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:653-61.
168. Takeuchi D, Koide N, Suzuki A, et al. Postoperative complications in elderly patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2015;198:317-26.
169. Yang K, Zhang WH, Chen XL, et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic gastrectomy vs. laparoscopy assisted gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61:2411-5.
170. Zheng L, Lu L, Jiang X, Jian W, Liu Z, Zhou D. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for gastric cancer in elderly patients: a retrospective comparative study. *Surg Endosc* 201;29. [Epub ahead of print]
171. Zhou CJ, Chen FF, Zhuang CL, et al. Feasibility of radical gastrectomy for elderly patients with gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:303-11.

172. Fujisaki M, Shinohara T, Hanyu N, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in the elderly patients. *Surg Endosc* 2016;30:1380-7.
173. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014;25:1650-6.
174. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *J Gastrointest Surg* 1998;2:207–216.
175. Ryall ST. What is the effect of age on pancreatic resection?. *Adv Surg* 2006;43:233-49.
176. Bentrem DJ, Cohen ME, Hynes DM, Ko CY, Bilimoria KY. Identification of specific quality improvement opportunities for the elderly undergoing gastrointestinal surgery. *Arch Surg* 2009;144:1013-20.
177. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH et al. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004;198:697–706.
178. Chen JW, Shyr YM, Su CH et al. Is pancreaticoduodenectomy justified for septuagenarians and octogenarians? *Hepatogastroenterology* 2003;50:1661–1664.
179. Riall TS, Reddy DM, Nealon WH et al. The effect of age on short-term outcomes after pancreatic resection: a populationbased study. *Ann Surg* 248:459–467.
180. Lee MK, DiNorcia J, Reavey PL et al. Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1838–1846.

181. Ballarin R, Spaggiari M, Di Benedetto F, et al. Do not deny pancreatic resection to elderly patients. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:341-8.
182. Gagner M, Palermo M (2009) Laparoscopic Whipple procedure: review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16:726–730.
183. Buchs NC, Addeo P, Bianco FM, Gangemi A, Ayloo SM, Giulianotti PC. Outcomes of Robot-Assisted Pancreaticoduodenectomy in Patients Older Than 70 Years: A Comparative Study. *World J Surg* 2010;34:2109–2114.
184. Spencer MP, Sarr MG, Nagorney DM: Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly. Is it safe and justified? *Ann Surg* 1990;212:140-3.
185. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995;2:107-13.
186. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995;222:426–434.
187. Richter A, Schwab M, Lorenz D, et al. Surgical therapy of pancreatic carcinoma in elderly patients over 70. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996;113:492-4.
188. Böttger TC, Junginger T. Factors Influencing Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy: Critical Analysis of 221 Resections. *World Journal of Surgery* 1999; 23:164-172.
189. Al Sharaf K, Andren-Sandberg A, Ihse I: Subtotal pancreatectomy for cancer can be safe in the elderly. *Eur J Surg* 1999;165:230-235.

190. Bathe OF, Levi D, Caldera H, et al: Radical resection of periampullary tumors in the elderly: Evaluation of long-term results. *World J Surg* 2000;24:353-358.
191. Hodul P, Tansey J, Golts E, Oh D, Pickleman J, Aranha GV. Age is not a contraindication to pancreaticoduodenectomy. *Am Surg* 2001;67:270–275.
192. Brozzetti S, Mazzoni G, Miccini M, et al. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg* 2006;14:137-42.
193. Makary MA, Winter JM, Cameron JL et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg* 2006;10:347–356.
194. Scurtu R, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Rosso E, Maroni R, Jaeck D. Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. *J Gastrointest Surg* 2006;10:813–822.
195. Tani M, Kawai M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Nishioka R, Shimizu A, Uchiyama K, Yamaue H. A pancreaticoduodenectomy is acceptable for periampullary tumors in the elderly, even in patients over 80 years of age. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:675–680.
196. Khan S, Sclabas G, Lombardo KR et al. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1826–1831.
197. de Franco V, Frampas E, Wong M, et al. Safety and feasibility of pancreaticoduodenectomy in the elderly: a matched study. *Pancreas* 2011;40:920-24.

198. Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D et al. Pancreatic resection in the octogenarian: a safe option for pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 2011;212:373–377.
199. de la Fuente SG, Bennet KM, Pappas TN, et al. Pre- and intraoperative variables affecting early outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2011;13:887–892.
200. Lahat G, Sever R, Lubezky N, et al. Pancreatic cancer: Surgery is a feasible therapeutic option for elderly patients. *World Journal of Surgical Oncology* 2011;9:10.
201. Nanashima A, Abo T, Nonaka T, et al, Comparison of postoperative morbidity in elderly patients who underwent pancreatic resection. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1141–1146.
202. Melis M, Marcon F, Masi A, et al. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012;14:583-588.
203. Shimura T, Morinaga N, Suzuki H, et al. Description of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2012;59:903-6.
204. Morales Soriano R, Cuadrado García A, Noguera Aguilar JF, et al. Duodenopancreatectomy in the elderly. Evaluation of results. *Cir Esp* 2012;90:369-75.
205. Turrini O, Paye F, Bachellier P, et al. Pancreatectomy for ade-nocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and longterm results: a study of the French Surgical Association. *Eur JSurg Oncol* 2013;39:171–8.

206. Belyaev O, Herzog T, Kaya G, et al. Pancreatic Surgery in the Very Old: Face to Face With a Challenge of the Near Future. *World Journal of Surgery* 2013;37:1013-1020.
207. Oguro S, Shimada K, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T. Perioperative and long-term outcomes after pancreaticoduodenectomy in elderly patients 80 years of age and older. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:531-8.
208. Suzuki S, Kaji S, Koike N, Harada N, Suzuki M. Pancreaticoduodenectomy can be safely performed in the elderly. *Surgery Today* 2013;43:620-624.
209. Oliveira-Cunha M, Malde DJ, Aldouri A, Morris-Stiff G, Menon KV, Smith AM. Results of pancreatic surgery in the elderly: is age a barrier? *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15:24-30.
210. Adham M, Brecht LC, Robert M, et al. Pancreatic resection in elderly patients: should it be denied? *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:449-59.
211. Kanda M, Fujii T, Suenaga M, et al. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection is feasible and potentially beneficial for elderly patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2014;43:951-8.
212. Kinoshita, S., Sho, M., Yanagimoto, H., Satoi, S., Akahori, T., Nagai, M. et al, Potential role of surgical resection for pancreatic cancer in the very elderly. *Pancreatology*. 2015;15:240–246.
213. Feilhauer K, Hennig R, Lenz S, Königer J. Pancreatic resection in the elderly : Is the risk justified? *Chirurg* 2015;86:670-5.

214. Zhou Y, Zhang X, Zhang Z, et al. Hepatectomy in Elderly Patients: Does Age Matter? *World J Surg* 2013;37:2899–2910.
215. Oishi, Itamoto T, Kohashi T, Matsugu Y, Nakahara H, Kitamoto M. Safety of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15028-15036.
216. Yamamoto K, Takenaka K, Matsumata T, Shimada M, Itasaka H, Shirabe K, Sugimachi K. Right hepatic lobectomy in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997;44:514-518.
217. Kondo K, Chijiwa K, Funagayama M, Kai M, Otani K, Ohuchida J. Hepatic resection is justified for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:2223-2229.
218. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Saito T, Kitade H, Matsui Y, Kwon AH. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Surg Oncol* 2009;99:154-160.
219. Oishi K, Itamoto T, Kobayashi T, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in elderly patients aged 75 years or more. *J Gastrointest Surg* 2009;13:695-701.
220. Tsujita E, Utsunomiya T, Ohta M, et al. Outcome of repeat hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma aged 75 years and older. *Surgery* 2010; 147: 696-703.
221. Ide T, Miyoshi A, Kitahara K, Noshiro H. Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2013; 185: 614-619.

222. Ueno M, Hayami S, Tani M, Kawai M, Hirono S, Yamaue H. Recent trends in hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2014;44:1651-1659.
223. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Ribero D, Lo Tesoriere R, Muratore A, Capussotti L. Hepatectomy as treatment of choice for hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *World J Surg* 2005; 29:1101-1105.
224. Xie M, Zhu J, He X, et al. Liver Metastasis from Colorectal Cancer in the Elderly: Is Surgery Justified? *Dig Dis Sci* 2015;60:3525–3535.
225. Petrowsky H, Clavien PA. Should we deny surgery for malignant hepato-biliary tumors to elderly patients? *World J Surg* 2005;29:1093-1100.
226. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. Laparoscopic major hepatectomy for colorectal liver metastases in elderly patients: a single-center, case-matched study. *Surg Endosc* 2014;29:1368–1375.
227. Chan ACY, Poon RTP, Cheung TT, et al. Laparoscopic versus open liver resection for elderly patients with malignant liver tumors: A single-center experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:1279–1283.
228. Takenaka K, Shimada M, Higashi H, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *Arch Surg* 1994;129:846-850.
229. Lui WY, Chau GY, Wu CW, King KL. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in elderly cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:640-5.

230. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2460-2466.
231. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Am Coll Surg* 2001;192:38-46.
232. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Hepatology* 2004;51:219-223.
233. Huang J, Li BK, Chen GH, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of elderly patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy *J Gastrointest Surg* 2009;13:1627-1635.
234. Nanashima A, Abo T, Nonaka T, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection: are elderly patients suitable for surgery? *J Surg Oncol* 2011;104:284-291.
235. Portolani N, Baiocchi GL, Coniglio A, et al. Limited liver resection: a good indication for the treatment of hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1358-1365.
236. Tani N, Yoshida H, Yoshioka M, Kawano Y, Uchida E. Surgical outcomes and prognostic factors in elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy. *J Nippon Med Sch* 2013;80:426-432.
237. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1929-1937.

238. Nozawa A, Kubo S, Takemura S, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in super-elderly patients aged 80 years and older in the first decade of the 21st century. *Surg Today* 2015;45:851-7.
239. Kishida N, Hibi T, Itano O, et al. Validation of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3094-101.
240. Zieren HU, Muller JM, Zieren J. Resection of colorectal liver metastases in old patients. *Hepatogastroenterology* 1994;41:34–37.
241. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. *Am Surg* 2000;66:412–416.
242. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, et al. The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2005;201:511–516.
243. Figueras J, Ramos E, Lopez-Ben S, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol* 2007;9:392–400.
244. Mazzone G, Tocchi A, Miccini M, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:77–83.
245. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, et al. Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients—an aggressive approach is justified. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:428–432.

246. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T. Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. *J Surg Oncol* 2009;100:364–371.
247. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 2010;97:366–376.
248. Cannon RM, Martin RC, Callender GG, McMasters KM, Scoggins CR. Safety and efficacy of hepatectomy for colorectal metastases in the elderly. *J Surg Oncol* 2011;104:804–808.
249. Di Benedetto F, Berretta M, D’Amico G, et al. Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2282–2290.
250. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis* 2012;14:1210–1216.
251. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995;2:107–13.
252. Aldrighetti L, Arru M, Caterini R et al. Impact of advanced age on the outcome of liver resection. *World J Surg* 2003;27:1149–1154.
253. Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M et al. Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years. *Arch Surg* 2003;138:547–552.

254. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, et al. Major liver resection in elderly patients: a multi-institutional analysis. *Journal of the American College of Surgeons* 2011;212:787–795.
255. Cho SW, Steel J, Tsung A et al. Safety of liver resection in the elderly: how important is age? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1088–1095.
256. Melloul E, Halkic N, Raptis DA et al. Right hepatectomy in patients over 70 years of age: an analysis of liver function and outcome. *World J Surg* 36:2161–2170.
257. Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, et al. Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1161-70.
258. National Cancer Intelligence Network. Available from: URL: http://www.ncin.org.uk/cancer_information_tools/ukcis.
259. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516.
260. Dekker JW, Gooiker GA, Bastiaannet E, et al. Cause of death the first year after curative colorectal cancer surgery; a prolonged impact of the surgery in elderly colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1481-1487.
261. Colorectal cancer collaborative group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000;356:968-74.
262. Fontani A., Martellucci J., Civitelli S., Tanzini G. Outcome of surgical treatment of colorectal cancer in the elderly. *Updates Surg* 2011;63: 233–237.

263. Seishima R, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. Is laparoscopic Colorectal Surgery Beneficial for Elderly Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:756–765.
264. Xie M, Qin H, Luo Q, He X, Lan P, Lian L. Laparoscopic Colorectal Resection in Octogenarian Patients Is it Safe? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1765.
265. Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012; 13:525-536.
266. Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M, et al. Laparoscopic Versus Open Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients: A Multicenter Matched Case–Control Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2040–2050.
267. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008;9:494–501.
268. Zeng W, Zhou Z, Hou H, et al. Outcome of laparoscopic versus open resection for rectal cancer in elderly patients *journal of surgical research* 2015;193:613-618.
269. Wise WE Jr, Padmanabhan A, Meesig DM, Arnold MW, Aguilar PS, Stewart WR. Abdominal colon and rectal operations in the elderly. *Dis Colon Rectum* 1991;34:959-63.
270. Stewart BT, Stitz RW, Lumley JW. Laparoscopically assisted colorrectal surgery in the elderly. *Br J Surg* 1999;86:938-941.

271. Schwander O, Schiedeck TH, Bruch HP. Advanced age: indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 1999;42:356-62.
272. Arenal JJ, Benito C, Concejo MP, Ortega E: Colorectal resection and primary anastomosis in patients aged 70 and older: prospective study. *Eur J Surg* 1999;165:593–597.
273. Delgado S, Lacy AM, Garcia Valdecasas JC, et al. Could age be an indication for laparoscopic colectomy in colorectal cancer? *Surg Endosc* 2000;14:22-26.
274. Stocchi L, et al. Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly: matched-control study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:326–32.
275. Law WL, Chu KW, Tung PH. Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. *J Am Coll Surg* 2002;195:768-773.
276. Sklow B, Read T, Birnbaum E, Fry R, Fleshman J. Age and type of procedure influence the choice of patients for laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 2003;17:923-929.
277. Senagore AJ, Madbouly KM, Fazio VW, Duepre HJ, Brady KM, Delaney CP. Advantages of laparoscopic colectomy in older patients. *Arch Surg* 2003;138:252-256.
278. Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, et al. Surgical outcomes for colorectal cancer patients including the elderly. *Hepatogastroenterology* 2001;48:440–4.
279. Vignali A, Di Palo S, Tamburini A, Radaelli G, Orsenigo E, Staudacher C. Laparoscopic vs. open colectomies in octogenarians: a case-matched control study. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:2070-2075.

280. Feng B, Zheng MH, Mao ZH, et al. Clinical advantages of laparoscopic colorectal cancer surgery in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:191-195.
281. Araujo SE, de Paris Caravatto PP, de Campos FG, et al. Colorectal cancer among patients aged 75 years or over. *Hepatogastroenterology* 2007;54:427–430.
282. Chautard J, Alves A, Zalinski S, Bretagnol F, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 255–260.
283. Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, Di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum* 2008;51:296-300.
284. De Santis L, Frigo F: Laparoscopic colorectal surgery in the elderly. *Acta BioMed*, 76: 24-26, 2005.
285. Tan KY, Kawamura Y, Mizokami K, et al. Colorectal surgery in octogenarian patients—outcomes and predictors of morbidity. *International Journal of Colorectal Disease* 2009;24:185-189.
286. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, et al. Short-term outcomes of laparoscopic rectal surgery for primary rectal cancer in elderly patients: is it safe and beneficial? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13:1614-1618.
287. Tei M, Ikeda M, Haraguchi N, et al. Postoperative complications in elderly patients with colorectal cancer comparison of open and laparoscopic surgical procedures. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2009;19:488-492.

288. Kurian AA, Suryadevara S, Vaughn D, et al. Laparoscopic colectomy in octogenarians and nonagenarians: a preferable option to open surgery? *J Surg Educ* 2010;67:161–166.
289. Lian L, Kalady M, Geisler D, Kiran RP. Laparoscopic colectomy is safe and leads to a significantly shorter hospital stay for octogenarians. *Surg Endosc* 2010;24:2039-2043.
290. Gunka I, Dostalík J, Martínek L, Guňková P, Mazur M, Vávra P. Advanced age--indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Rozhl Chir* 2010;89:628-33.
291. Fiscon V, Portale G, Migliorini G, Frigo F. Laparoscopic resection of colorectal cancer in elderly patients. *Tumori* 2010;96:704-708.
292. Fiscon V, Portale G, Frigo F, Migliorini G. Laparoscopic resection of colorectal cancer: matched comparison in elderly and younger patients. *Techniques in Coloproctology* 2010;14:323-327.
293. Issa N, Grassi C, Melki Y, Powsner E, Dreznik Z. Laparoscopic colectomy for carcinoma of the colon in octogenarians. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2011;15:2011-2015.
294. Pinto RA, Ruiz D, Edden Y, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. How reliable is laparoscopic colorectal surgery compared with laparotomy for octogenarians? *Surg Endosc* 2011;25:2692-2698.
295. Martinek L, Dostalík J, Gunka I, Gunkova P, Zonca P. Is age a risk factor for laparoscopic colorectal surgery? *Zentralbl Chir* 2011;136:264-8.

296. Tan K, Konishi F, Kawamura YJ, et al. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case-control study of 15 years of experience. *The American Journal of Surgery* 2011;201:531–536.
297. Pawa N, Cathcart PL, Arulampalam T, Tutton MG, Motson RW. Enhanced Recovery Program following Colorectal Resection in the Elderly Patient. *World Journal of Surgery* 2012;36:415-423.
298. Tan WS, Chew MH, Lim IA, Ng KH, Tang CL, Eu KW. Evaluation of laparoscopic versus open colorectal surgery in elderly patients more than 70 years old: an evaluation of 727 patients. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:773-780.
299. Roscio F, Bertoglio C, Bertoglio C, et al. Outcomes of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2011;15:315-321.
300. Tan KY, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg* 2012;204:139–143.
301. Wydra J, Kruszewski W, Jasiński W. Is age a risk factor of postoperative complications in colorectal cancer? *Pol Przegl Chir* 2013; 85: 891-98.
302. She WH, Poon JTC, Fan JKM, Lo OSH, Law WL. Outcome of laparoscopic colectomy for cancer in elderly patients. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2013;27:308-312.
303. Hatakeyama T, Nakanishi M, Murayama Y, et al. Laparoscopic resection for colorectal cancer improves short-term outcomes in very elderly colorectal cancer patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:532–535.

304. Keller DS, Lawrence JK, Nobel T, Delaney CP. Optimizing cost and short-term outcomes for elderly patients in laparoscopic colonic surgery. *Surg Endosc* 2013;27:4463–4468.
305. Kiran RP, Attaluri V, Hammel J, Church J. A novel nomogram accurately quantifies the risk of mortality in elderly patients undergoing colorectal surgery. *Ann Surg* 2013;257:905-908.
306. Bircan HY, Koc B, Ozcelik U, Adas G, Karahan S, Demirag A. Are there any differences between age groups regarding colorectal surgery in elderly patients? *BMC Surg* 2014;14:44.
307. Vallribera Valls F, Landi F, Espín Basany E, et al. Laparoscopy-assisted versus open colectomy for treatment of colon cancer in the elderly: morbidity and mortality outcomes in 545 patients. *Surg Endosc* 2014;28:3373-8.
308. Nitsche U, Späth C, Müller TC, et al. Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age. *International Journal of Colorectal Disease* 2014;29:971-979.
309. Jafari MD, Jafari F, Halabi WJ, et al. Colorectal Cancer Resections in the Aging US Population: A Trend Toward Decreasing Rates and Improved Outcomes. *JAMA Surg* 2014;149:557-564.
310. Nakamura T, Sato T, Miura H, et al. Feasibility and outcomes of surgical therapy in very elderly patients with colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014;24:85–88.
311. Miyasaka Y, Mochidome N, Kobayashi K, Ryu S, Akashi Y, Miyoshi A. Efficacy of laparoscopic resection in elderly patients with colorectal cancer. *Surg Today* 2013;[Epub ahead of print].

312. Chen Z, He X, Huang J, et al. Short-term outcomes between laparoscopy-assisted and open colectomy for colorectal cancer in elderly patients: A case-matched control study. *Molecular and Clinical Oncology* 2015;3:1155-1159.
313. Tominaga T, Takeshita H, Arai J, et al. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Oldest-Old Patients. *Dig Surg* 2015;32:32-38.
314. Okamura R, Hida K, Hasegawa S, Sakai Y, et al. Impact of intraoperative blood loss on morbidity and survival after radical surgery for colorectal cancer patients aged 80 years or older. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:327-34.
315. Tabbakh Y, Ihedioha U, Panteleimonitis S, Gevech Z, Evans J, Kang P. Laparoscopic colorectal surgery: Is it beneficial in the over 80s? *Scott Med J* 2015;23.
316. Shigeta K, Baba H, Yamafuji K, et al. Effects of laparoscopic surgery on the patterns of death in elderly colorectal cancer patients: competing risk analysis compared with open surgery. *Surgery Today* 2016;46:422-429.
317. Gomes A, Rocha R, Marinho R, et al. Colorectal surgical mortality and morbidity in elderly patients: comparison of possum, p-possum, cr-possum, and cr-bhom. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:173-9.
318. Bouassida M, Charrada H, Chtourou MF, et al. Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients: How Could We Improve Early Outcomes? *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2015;95:04-08.
319. Niitsu H, Hinoi T, Kawaguchi Y, et al. Laparoscopic surgery for colorectal cancer is safe and has survival outcomes similar to those of open surgery in elderly patients with a poor performance status: subanalysis of a large multicenter case-control study in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2016;51:43-54.

320. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G, et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3497-503.
321. Klaver YL, Chua TC, de Hingh IH, et al. Outcomes of elderly patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2012;105:113-8.
322. Spiliotis JD, Halkia E, Boumis VA, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int J Surg Oncol* 2014;98:74-75.
323. Beckert S, Struller F, Horvath P, et al. Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:693-8.
324. Delotte J, Arias T, Guerin O, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:435-9.
325. Macrì A, Saladino E, Trimarchi G, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients. *In Vivo* 2011;25:687-90.
326. Mueller H, Hahn M and Simsa J: Cytoreductive surgery in elderly patients– Is it feasible? *Hepatogastroenterology* 2008;55:2005-11.
327. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. *Surg Oncol* 2013;22:184-9.

328. D. Baratti, S. Kusamura, B. Laterza, et al. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2010;2:36–43.
329. Macrì A, Arcoraci V, Belgrano V, et al. Short-term outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: preliminary analysis of a multicentre study. *Anticancer Res* 2014;34:5689-93.
330. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E, et al. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:88-93.
331. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol* 1931;7:423-43.
332. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies. *Cancer* 2000;88:358–363.
333. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277.
334. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: The Macmillan Co., 1934.
335. Long RT, Spratt JS Jr, Dowling E. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am J Surg* 1969;117:162-9.
336. Ghosh BC, Huvos AG, Whiteley HW.. Pseudomyxoma peritonei. *Dis Colon Rectum* 1972;15:420-5.

337. Warrick, C. An improvement on the practice of a relief of symptoms, becomes an absolute cure for an ascites, exemplified in the case of Jane Roman: and Recommended to the consideration of the Royal Society, by Cristopher Warrick, of Truro, Surgeon. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol* 1744;43:12-19.
338. Suhrland IG, Weisberger AS. Intracavitary 5-fluorouracil in malignant effusions. *Arch Intern Med* 1965;116:431-3.
339. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-60.
340. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, et al. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res* 1980;40:253-5.
341. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-60.
342. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1-11.
343. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, et al. Prospective randomized trial of intravenous v intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 1985;12:101-11.
344. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:189-96.

345. Sugarbaker PH, Klecker RW, Gianola FJ, Speyer JL. Prolonged treatment schedules with intraperitoneal 5-fluorouracil diminish the local-regional nature of drug distribution. *Am J Clin Oncol* 1986;9:1-7.
346. Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol* 2010;15;2:12-18.
347. Franiel T, Diederichs G, Engelken F, Elgeti T, Rost J, Rogalla P. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdom Imaging* 2009;34:49–54.
348. Pingpank, James F. Diagnosis and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. Chapter [aut. libro] Hellman and Rosenberg's De Vita. *CANCER, Principles and Practice of Oncology*. 8th Edition. Philadelphia. USA. : Lippincott. Williams and Wilkins, 2008, págs. 2389-2399.
349. Levy AD, Arnaiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2008;28:583–607.
350. Richard H. Turnage. Kathryn A. Richardson, Benjamin D. Li, Jhon C. McDonald. Pareda Abdominal, ombligo, peritoneo, mesenterios, epiplón y retroperitoneo. [aut. libro] Courtney M. Townsend. *Sabiston Tratado de Cirugía*. Barcelona, España:Elsevier, 2009, págs. 1129-1154.
351. Taourel P, Camus C, Lesnik A, et al. Imagerie du péritoine normal et pathologique. Elsevier Paris: *Encyclopédie médico-chirurgicale*; 1999, 33-482-A-10.

352. Bijek JH, Ehnart N, Mathevet P. Hematogenous dissemination in epithelial ovarian cancer: case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:465-8.
353. Reed E, Zerbe CS, Brawley OW, Bicher A, Steinberg SM. Analysis of autopsy evaluations of ovarian cancer patients treated at the National Cancer Institute, 1972-1988. *Am J Clin Oncol* 2000;23:107—16.
354. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH: Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22:465–472.
355. Landen CN, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008 20;26:995-1005.
356. Ryabtseva OD, Lukianova NY, Shmurakov YA, Polischuck LZ, Antipova SV. Significance of adhesion molecules expression for estimation of serous ovarian cancer prognosis. *Exp Oncol* 2013;35:211-8.
357. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:602–606.
358. Ciolina M, Baldassari P, Iannitti M, Pichi A, Iafrate F, Laghi A. Imaging of Peritoneal Carcinomatosis with MDCT: spectrum of diagnostic patterns, sites involved and proposal for a new detailed reporting scheme. *ESR* 2012;10:1594.
359. Cashin PH, Graf W, Nygren P, et al. Patient selection for cytoreductive surgery in colorectal peritoneal carcinomatosis using serum tumor markers: an observational cohort study. *Ann Surg* 2012;256:1078-83.

360. Forones NM, Tanaka M. CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:905-8.
361. Goodman DB. The use of carcinoembryonic antigen as a tumor marker. *Ann Ass Clin Chem* 1991;9:5-17
362. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis Colon rectum* 1998; 41: 1127-1133.
363. van Ruth S, Hart AA, Bonfrer JM, et al. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:961-7.
364. Alexander-Sefre F1, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas JM, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis.* 2005;7:382-6.
365. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2300-8.
366. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, et al. PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Onco* 2004;87:162-6.
367. Wagner PL, Austin F, Sathaiyah M, et al. Significance of Serum Tumor Marker Levels in Peritoneal Carcinomatosis of Appendiceal Origin. *Ann Surg Oncol* 2013;20:10.1245/s10434-012-2627-5.

368. Torresini RJ, Prolla JC, Diehl AR, et al: Combined carcinoembryonic antigen and cytopathologic examination in ascites. *Acta Cytol* 2000;44:778-782.
369. Tuzun Y, Yilmaz S, Dursun M, et al: How to increase the diagnostic value of malignancy-related ascites: discriminative ability of the ascitic tumour markers. *J Int Med Res* 2009;37:87-95.
370. Kouri M, Pychoen S, Kuusela P. Elevated Ca 19.9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 78-85.
371. Ito S, Gejyo F. Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases. *Intern Med* 1999; 38:840-1.
372. Morales-Gutiérrez C, Vegh I, Colina F, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999; 86:1675-81.
373. Chua TC, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:381-9.
374. Chua TC, Al-Alem I, Saxena A, et al. Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: an evaluation of 46 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1540-6.
375. Koh J-L, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2013;4:173-181.

376. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-85.
377. Altaras MM, Aviram R, Cohen I, Cordoba M, Weiss E, Beyth Y. Primary peritoneal papillary serous adenocarcinoma: clinical and management aspects. *Gynecol Oncol* 1991;40:230–236.
378. Skates S, Troiano R, Knapp RC. Longitudinal CA125 detection of sporadic papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:693–696.
379. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:917–928.
380. Tempany CMC, Zou KH, Siverman SG, et al. Staging of advanced ovarian: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761–7.
381. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002;223:495–9.
382. de Bree E, Koops W, Kroger R, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 2004; 86:64–73.
383. Archer AG, Sugarbaker PH, Jelinek JS. Radiology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:263–288.

384. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:327–333.
385. Marin D, Catalano C, Baski M, et al. (2010) 64-Section multidetector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging* 2010;35:694–700.
386. Diopa AD, Fontarensky M., Montoriola PF, Ines DD. CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014;95:861—872
387. Pannu Hk, Bristow RE, Cohade C, Fishman Ek, Wahl RI. Pet-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations. *Radiographics* 2004;24:209-223.
388. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2007;33:87–93.
389. Soussan M, Wartski M, Cherel P, et al. Impact of FDG PET-CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol Oncol* 2008;108:160-5.
390. Pfannenbergl C, Königsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1295-303.
391. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38:623-9.

392. Li J, Yan R, Lei J, Jiang C. Comparison of PET with PET/CT in detecting peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Abdom Imaging*. 2015;40:2660-6.
393. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. Ca-125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and met-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164-74.
394. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-8.
395. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT MRI. *Gynecol Oncol* 2009;116:389-394.
396. De Iaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur. J. Radiol* 2011;80:98–103.
397. Low RN, Saleh F, Song SY, et al. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination: a longitudinal study. *Radiology* 1999;211:519-28.
398. Low RN. Diffusion-weighted MR imaging for whole body metastatic disease and lymphadenopathy. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:245–61.
399. Low RN, Carter WD, Saleh F, Sigeti JS. Treated ovarian Cancer: comparison of findings with perfluorocarbon-enhanced MR imaging, In-111-CYT-103 immunoscintigraphy, and CT. *Radiology* 1995;195:391-400.

400. Klumpp B, Aschoff P, Schwenzer N, Koenigsrainer I, et al.: Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: Preliminary results. *Cancer Imaging* 2013;13:540–547.
401. Torkzad M, Casta N, Bergman A, Ahlström H, Pählman L, Mahteme H. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist. *J. Surg. Oncol* 2015;111:746–751.
402. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:315-23.
403. Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, et al. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:540-3.
404. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:625-627.
405. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009;15:190-5.
406. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, et al. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo* 2009; 23:187-90.

407. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013;100:285-92.
408. Fader AN, Escobar PF. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol* 2009;114:157-61.
409. Yan T, Sugarbaker P. Rectus abdominis muscle resection for abdominal wall recurrence of mucinous adenocarcinoma or peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2008; 94:309–313.
410. Cook TA, Dehn TC. Port-site metastases in patients undergoing laparoscopy for gastrointestinal malignancy. *Br J Surg* 1996; 83:1419-20.
411. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74.
412. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71–6.
413. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:15–25.
414. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:124–9.

415. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:663–8.
416. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79:884–91.
417. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
418. Fanning J, Yacoub E, Hojat R. Laparoscopic-assisted cytoreduction for primary advanced ovarian cancer: Success, morbidity and survival. *Gynecologic Oncology* 2011; 123:47–49.
419. Esquivel J, Averbach A. Combined laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19:505-7.
420. Esquivel J, Averbach A, Chua TC. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with limited peritoneal surface malignancies: feasibility, morbidity and outcome in an early experience. *Ann Surg* 2011;253:764-8.
421. Passot G, Bakrin N, Isaa S, et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *European Journal of Surgical Oncology* 2014;40:957–962.

422. Park SY, Choi GS, Park JS, et al. Laparoscopic cytoreductive surgery and early postoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: initial results from a single center. *Surg Endosc* 2014;28:1555-62.
423. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:154-8.
424. Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:682-5.
425. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26:1849–1855.
426. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology* 2016;14:128.
427. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: a phase 2 study. *Gynecol Oncol* 2015;137:223–228.
428. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.

429. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
430. Elias D, Sideris L, Baton O, et al. Tratamiento quirúrgico curativo de las carcinomatosis peritoneales. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica – E – 40-085* (2004).
431. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs* 1996;7:596-603.
432. Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2006; 244:106-12.
433. Ortega-Deballon P, Facy O, Rat P. A "happy marriage" between open and closed techniques of heated intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15:448.
434. Elias D, Antoun S, Raynard B, et al. Traitement des carcinoses péritonéales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritonéale. Étude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique. *Chirurgie* 1999; 124:380-389.
435. Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:632-6.
436. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal

carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.

437. Sørensen O, Flatmark K, Reed W, et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:969-76.

438. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518-21.

439. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1903-11.

440. Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:456-62.

441. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, et al. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:306–10.

442. Kulu Y, Müller-Stich B, Büchler MW, Ulrich A. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:41-53.

443. Lam JY, McConnell YJ, Rivard JD, Temple WJ, Mack LA. HIPEC + EPIC vs. HIPEC alone: Assessment of survival outcomes for colorectal and high-grade appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg* 2015;210:424-30.

444. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol* 2013;107:591-6.
445. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100:311-6.
446. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez A, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:267-74.
447. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009;100:317-20.
448. Eton DT, Fairclough DL, Cella D, et al. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol* 2003;21:1536–1543.
449. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al.: SF-36 health survey. In: Manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press;1993. 33.
450. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1:385–401.
451. Zubrod CG, Schneidermann M, Frei E. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chronic Dis* 1960; 11:7–33.

452. McQuellon R, Gavazzi C, Piso P, et al. Quality of life and nutritional assessment in peritoneal surface malignancy (PSM): recommendations for care. *J Surg Oncol* 2008;98:300-5.
453. McQuellon R, Duckworth KE. Health-related quality of life and cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Curr Probl Cancer* 2009; 33:203-18.
454. Hill AR, McQuellon RP, Russell GB, et al. Survival and Quality of Life Following Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colonic Origin. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3673-9.
455. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1627-32.
456. Albertsmeier M, Hauer A, Niess H, et al. Quality of life in peritoneal carcinomatosis: a prospective study in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Dig Surg* 2014;31:334-40.
457. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:53-8.
458. Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:199-210.

459. Halkia E, Kopanakis N, Nikolaou G, Spiliotis J. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *JBUON* 2015; 20 (Suppl. 1): S80-S87.
460. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D, Goéré D. Complications of Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian J Surg Oncol* 2016;7:225-9.
461. Chua TC, Robertson G, Liauw W et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2009;135:1637-1645.
462. Kuijpers AMJ, Mirck B, Aalbers AGJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in The Netherlands: Nationwide Long-term Outcome Following the Dutch Protocol. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4224-4230.
463. Casado-Adam A, Alderman R, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:468698.
464. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144–1153.
465. Hansson J, Graf W, Pahlman L, Nygren P, Mahteme H. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:202–208.

466. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary complications following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy in 147 consecutive patients. *Gastroenterol Res Pract* 2012;635314.
467. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J* 2009;15:196–199.
468. Ahmad SA, KimJ, Sussman JJ, et al. Reduced morbidity following cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Ann Surg Oncol* 2004;11:387–392.
469. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608–5618.
470. Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine EA. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res* 2013;179:133–139.
471. Yan TD, Links M, Fransi S et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14: 2270–2280.
472. Lanuke K, Mack LA, and Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Canadian Journal of Surgery* 2009;52: 18–22.

473. Cao C, Yan TD, Black D et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2152-2165.
474. Chua TC, Yan TD, Saxena A et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249: 900–907.
475. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426–2432.
476. Shen P, Thai K, Stewart JH et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3422–3432.
477. https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm.
478. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59
479. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the Coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790–6.
480. Yan TD, Edwards G, Alderman R, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant

peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:515–25.

481. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818–24.

482. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:186–90.

483. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004;85:61–7.

484. Gusani N, Cho S, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754–63

485. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, 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.

486. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM: Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518–526.

487. Feldman L, Barkun J, Barkun A, et al.: Measuring postoperative complications in general surgery patients using an outcomesbased strategy: Comparison with complications presented at morbidity and mortality rounds. *Surgery* 1997;122:711–719;discussion 719–720.

488. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of a 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
489. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: Pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004;15:1558–1565.
490. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al.: Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: A randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487–1492.
491. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144–1153.
492. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: Morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863–869.
493. Mohamed F, Moran B. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15: 196–199.
494. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)*. 2006; 28:375–378.

495. Kusamura S, Baratti D, Hutanu I, Rossi P, Deraco M. The importance of the learning curve and surveillance of surgical performance in peritoneal surface malignancy programs. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:559-76.
496. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:208-217.
497. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, et al. Morbidity and Mortality Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy at a Single Institution in Japan. *Gastroenterology Research and Practice* 2012;2012:836425.
498. Hensley ML, Lebeau D, Leon LF, et al. Identification of risk factors for requiring transfusion during front-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:485-9.
499. Durán L, Moral V, Basora M, et al. Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIRON Study. *Cir Esp* 2009;85:45-52.
500. Ayantunde AA, Ng MY, Pal S, et al. Analysis of blood transfusion predictors in patients undergoing elective oesophagectomy for cancer. *BMC Surg* 2008;8:3.
501. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2195-203.
502. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:2-10.

503. Nicolle AL, Talks KL, Hanley JP. Congenital and acquired bleeding problems in elderly patients. *Reviews in Clinical Gerontology* 2005;15:9–26.
504. Fortuna GR, Mueller EW, James LE, et al. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. *Surgery* 2008;144:598–605.
505. Hussain S. Disorders of hemostasis and thrombosis in the aged. *Med Clin North Am* 1976;60:1273–87.
506. Van PY, Schreiber MA. Hematologic issues in the geriatric surgical patient. *Surg Clin North Am* 2015;95:129-38.
507. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg* 2010; 251:101-6.
508. Elias D, Raynard B, Boige V, et al. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2005; 90:220-5.
509. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:970-5.
510. Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T, et al. Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 489-96.

511. Sugarbaker P, Van der Speeten K, Stuart O, Chang D, Mahteme H.) Patient-and treatment-related variables, adverse events and their statistical relationship for treatment of peritoneal metastases. In: Sugarbaker PH (ed) Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy: textbook and video atlas. 2012 Cine-Med, Connecticut
512. Yan TD, Zappa L, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for nonappendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J Surg Oncol* 2007;96:102–112.
513. Eisenhauer E, D'Angelica M, Nadeem R, et al. Incidence and management of pleural effusions after diaphragm peritonectomy or resection for advanced mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:871–7.
514. Saxena A, Chua TC, Yan TD, Morris DL. Postoperative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1302-10.
515. Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1291-301.
516. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38.
517. Crandon IW. Harding H. Surgery in the elderly: is age a risk factor? *West Indian Med J* 2005;54:171-5.

518. Alberti KGMM, Thomas DJ. The Management of diabetes during the surgery. *Br. J Anaesth* 1979;51:693-709.
519. Rosenti S, Pinotti P, Lauzi G, Andrade da Silva Telles M. Association between fasting blood glucose levels and perioperative morbimortality: retrospective study in surgical elderly patients. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2007;57:639-648.
520. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009 14;180:821-7.
521. Van den Berghe G, Mesotten D, Vanhorebeek I. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2009;180:799-800.
522. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:1SA–138SA.
523. Nohra E, Bochicchio GV. Management of the gastrointestinal tract and nutrition in the geriatric surgical patient. *Surg Clin North Am* 2015;95:85-101.
524. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112:730-8.
525. Jensen GL, Bistrrian B, Roubenoff R, et al. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:710–6.

526. Cederholm T, Morley J. Ageing: biology and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:1–2.
527. Chua T, Moran B, Sugarbaker P, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-56.
528. Deraco M, Casali P, Inglese MG, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003;83:147-53.
529. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:15-24.
530. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.
531. Macrì A, Saladino E, Bartolo V, Adamo V, Altavilla G, Mondello E, Condemi G, Sinardi A and Famulari C: Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:98-101.
532. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1578-89.

533. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum* 2011;54:293.
534. Gantt CL. Red cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2:363.
535. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97:1180-1195.
536. Muñoz GM, García EJA, Gómez LA. Manejo racional de la transfusión sanguínea en el paciente con cáncer. En: Plancarte SR, Torres AL, Mille LJE, Guajardo RJ. *Medicina Perioperatoria en el Paciente con Cáncer. El Manual Moderno*. México, 2006;28:261-279.
537. Wether K, Christensen IJ, Nielsen HJ. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. The association between preoperative concentration of soluble vascular endothelial growth factor, perioperative blood transfusion, and survival in patients with primary colorectal cancer. *Eur J Surg* 2001;167:287-292.
538. Mille-Loera JE. Alteraciones inmunológicas de la transfusión sanguínea en el paciente oncológico. *Anestesiología En Oncología* 2011;34:S78-S83.
539. Fírvida JL, Viñolas N, Muñoz M, et al. Age: a critical factor in cancer management. A prospective comparative study of 400 patients. *Age Aging* 1999;28:103-5.
540. Darlene Gabeau, Ronnie A. Rosenthal RA. Preoperative evaluation of the elderly surgical patient. En: Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR, editors. *Principles and practice of geriatric surgery*. New York: Springer-Verlag; 2001. p. 126-43.

541. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-10.
542. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21.
543. Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012;127:367-74.
544. Quenet F, Goere D, Mehta SS, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011;254:294-301.
545. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, et al. Serious postoperative complications affect early recurrence after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2656-62.
546. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:890-9.
547. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
548. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357:539-45.

549. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140:883–99.
550. Crome P, Lally F, Cherubini A, et al: Exclusion of older people from clinical trials: Professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs Aging* 2011;28:667-677.
551. Romero PS, de Souza EN, Rodrigues J, Moraes M. Changes in quality of life associated with surgical risk in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Int J Nurs Pract* 2015;21:592-7.
552. Kala P, Tretina M, Poloczek M, et al. Quality of life after transcatheter aortic valve implantation and surgical replacement in high-risk elderly patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:75-80.
553. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, et al. Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. *PLoS One* 2014;9:e85456.

