

Mesotelioma peritoneal maligno. Nuestra experiencia con la triple terapia combinada: citorreducción, quimioterapia intraperitoneal perioperatoria e hipertermia

Alberto Gómez Portilla^a, Ignacio Cendoya^a, Jesús Muriel^a, Ignacio Olabarria^a, Nera Gude^a, Nuria Moraza^a, Elena Fernández^a, Concepción Martínez de Lecea^a, Luis Magrach^a, Ernesto Martín^a, Erika Romero^a, Iker Aguado^a, Mercedes Valdovinos^b e Iñaki Larrabide^b

^aServicio de Cirugía. Policlínica San José. Vitoria. Álava. España.

^bServicio de Anestesiología. Policlínica San José. Vitoria. Álava. España.

Resumen

Introducción. El mesotelioma peritoneal maligno es la neoplasia primaria más común de la serosa peritoneal. Presenta un alto grado de agresividad local y es rara su diseminación ganglionar y/o a distancia. Su pronóstico con el enfoque de tratamiento tradicional es nefasto, con medianas de supervivencia de 4 a 12 meses. La aplicación de una nueva terapia combinada de cirugía citorreductora junto con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (QIIH), seguida de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (QIPP), está posibilitando buenos resultados, incluso en ocasiones con intención curativa. Se presenta nuestra serie personal tratada con esta triple terapia combinada.

Material y método. Entre diciembre de 1998 y diciembre de 2005, en nuestro Programa de Carcinomatosis Peritoneal de la Policlínica San José de Vitoria, se han realizado 78 citorreducciones en 50 pacientes de diverso origen, de las que en 11 ocasiones en 7 pacientes se trataba de mesotelioma peritoneal difuso primario maligno como causa de la enfermedad. Se estudia a este grupo de pacientes.

Resultados. Se han realizado 11 citorreducciones en 7 pacientes por mesotelioma peritoneal difuso primario maligno, 4 pacientes varones y 3 mujeres, con edad media de 50 (intervalo, 31-57) años. Ninguno te-

nía antecedentes laborales ni de contacto con asbestos. Todos ellos habían recibido más de una cirugía previa antes de venir a nuestro programa, mientras que solamente 2 pacientes también habían recibido quimioterapia sistémica como tratamiento adyuvante tras diagnóstico de confirmación como única alternativa terapéutica posible. Se realizó un tratamiento con intención curativa, y en todos los casos se consiguió una citorreducción completa de la enfermedad macroscópica, seguida de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria para el tratamiento de la enfermedad microscópica residual si la hubiere. La anatomía patológica demostró un mesotelioma bifásico sarcomatoso en 2 ocasiones y un mesotelioma epitelial en los otros 5 pacientes; 5 pacientes presentaron algún tipo de complicación postoperatoria, lo que justifica una estancia media hospitalaria de 41,5 (17-84) días. Han fallecido 3 pacientes por progresión de la enfermedad a los 3, 9 y 11 meses de su citorreducción inicial, 2 de ellos por mesotelioma difuso bifásico sarcomatoso. Los otros 4 pacientes permanecen vivos a los 5, 9, 19 y 54 meses de su primera citorreducción, sin evidencia de enfermedad en la actualidad.

Conclusiones. La cirugía citorreductora radical oncológica combinada con la aplicación intraperitoneal perioperatoria de quimioterapia presenta buenos resultados, con supervivencias prolongadas en casos seleccionados, si bien conlleva una elevada morbilidad. En nuestra experiencia, los mesoteliomas bifásicos sarcomatosos deberían excluirse de este protocolo por lo agresivo de la enfermedad e incluirse únicamente en esquemas terapéuticos convencionales con intención paliativa.

Palabras clave: Mesotelioma peritoneal maligno. Cirugía citorreductora. Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Hipertermia.

Correspondencia: Dr. A. Gómez Portilla.
Director Programa Carcinomatosis Peritoneal.
Polícínica San José.
Beato Tomás de Zumárraga, 10. 01008 Vitoria. Álava. España.
Correo electrónico: agomezpor@teleline.es

Manuscrito recibido el 31-8-2006 y aceptado el 13-9-2006.

MALIGNANT PERITONEAL MESOTHELIOMA. OUR EXPERIENCED WITH TRIPLE COMBINED THERAPY: CYTOREDUCTION, INTRAPERITONEAL PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY AND HYPERTERMIA

Introduction. Malignant peritoneal mesothelioma is the most common primary neoplasm of the serous peritoneum. Most patients die of the complications of local disease confined to the peritoneal cavity, while nodal or distant dissemination is extremely rare. Prognosis with traditional therapeutic options is dismal, with a median survival of between 4 and 12 months from diagnosis. The application of a new combined therapy with cytoreductive surgery, intraperitoneal perioperative chemotherapy and heated intraperitoneal intraoperative chemotherapy, followed by early postoperative intraperitoneal chemotherapy is currently providing good results, in some instances even allowing curative intent. We present a series of patients treated with this triple combined therapy.

Material and method. Between December 1998 and December 2005, 78 cytoreductive surgeries were performed in 50 patients in our peritoneal carcinomatosis program at the San Jose Policlinic in Vitoria (Spain), for distinct reasons. Among these patients, surgery was performed on 11 occasions in seven patients with a diffuse malignant peritoneal mesothelioma. The present study focuses on this latter group of seven patients.

Results. Eleven cytoreductions were performed in seven patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. There were four men and three women, with a mean age of 50 years (range 31-57 years). None of the patients had a history of occupational exposure to asbestos or contact with this substance. All the patients had received more than one surgical intervention before entering our program. Only two patients had also received systemic chemotherapy as adjuvant treatment after their initial diagnosis, as the only possible therapeutic alternative. Treatment with curative intent was provided, obtaining complete cytoreduction of macroscopic disease in all patients, followed by application of intraperitoneal perioperative chemotherapy for the treatment of any residual microscopic disease. Pathologic analysis showed biphasic sarcomatous mesothelioma in two patients and epithelial mesothelioma in the remaining five patients. Postoperative complications occurred in five patients, resulting in a mean length of postoperative hospital stay of 41.5 days (range 17-84 days). Three patients died from disease progression at 3, 9 and 11 months after the initial cytoreduction; of these, two patients had diffuse biphasic sarcomatous mesothelioma. The remaining four patients are still alive at 5, 9, 19 and 54 months after the initial cytoreduction without evidence of disease at the present time.

Conclusions. Radical oncologic cytoreductive surgery combined with intraperitoneal perioperative chemotherapy provides good results with prolonged survival in selected cases, although morbidity is high. Based in our experience, biphasic sarcomatous mesotheliomas should be excluded from this protocol

because of their aggressiveness; these tumors should be included only in conventional therapeutic strategies with palliative intent.

Key words: *Malignant peritoneal mesothelioma. Cytoreductive surgery. Intraperitoneal perioperative chemotherapy. Hyperthermia.*

Introducción

El mesotelioma peritoneal maligno es la neoplasia primaria más común de la serosa peritoneal. El primer caso descrito en la literatura fue recogido por Rokitanski, Golgi y Lanceraeaux con el término endoteloma primitivo¹. El término mesotelioma se lo debemos a Maximov en 1927². Se trata de una afección sumamente rara, con una incidencia de 2,2 por millón de habitantes y año³. Hasta el año 2000, en España solamente hay publicados 30 casos⁴. Wagner et al⁵ establecieron en 1960 su relación con la exposición prolongada al asbestos.

La enfermedad generalmente queda limitada a la cavidad abdominal durante toda su evolución, presenta un alto grado de agresividad local y es rara su diseminación ganglionar y/o a distancia; la muerte se debe casi siempre a la progresión de la enfermedad en el abdomen.

La enfermedad tiene una expresión clínica inespecífica, y se llega al diagnóstico por el estudio histológico. Existe un amplio espectro de tipos histológicos de mesotelioma maligno, desde los bien diferenciados epiteliales a las variantes pobremente diferenciadas sarcomatosas.

Su pronóstico con el enfoque de tratamiento tradicional, con diferentes esquemas de quimioterapia sistémica, es nefasto, con medianas de supervivencia de 4 a 12 meses⁶. La quimioterapia sistémica no ha demostrado ser eficaz en esta patología. Ocasionalmente se han descrito casos de supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a tratamiento intensivo combinado con cirugía citorreductora, quimioterapia intraperitoneal adyuvante postoperatoria y radioterapia de la totalidad de la cavidad abdominal^{7,8}. La muerte del paciente se produce por progresión de la enfermedad confinada a la cavidad abdominopelviana por imposibilidad para mantener una adecuada función gastrointestinal, con inanición y oclusión intestinal terminal.

La aplicación de una nueva triple terapia combinada mediante cirugía citorreductora, junto con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (QIIH) seguida de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (QIPP), está posibilitando buenos resultados, con largas supervivencias e incluso en ocasiones con intención curativa⁹.

En la revisión de la bibliografía nacional destaca que son pocos los casos comunicados, siempre en forma de notas clínicas o cartas al director, con aportaciones de 1 o 2 pacientes incluso en instituciones de reconocida trayectoria en el tiempo y de volumen clínicoasistencial¹⁰⁻¹⁴. Estos pacientes han sido tratados con enfoques tradicionales, con cirugías paliativas y diferentes esquemas de quimioterapia sistémica, con medianas de supervivencia menores de 12 meses. Sólo más recientemente se ha pu-

blicado un caso de tratamiento con cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz¹⁵. Se presenta nuestra serie personal tratada con la nueva triple terapia combinada.

Material y método

Entre diciembre de 1998 y diciembre de 2005, se han realizado 78 citorreducciones en 50 pacientes en nuestro Programa de Carcinomatosis Peritoneal de la Policlínica San José de Vitoria, por diversa causa, de las que en 11 ocasiones en 7 pacientes un mesotelioma peritoneal maligno primario era la causa de la enfermedad abdominal difusa. Se estudia a este grupo de pacientes.

Todos los pacientes dispusieron antes del tratamiento de una historia médica completa, con examen físico, analítica general con marcadores, tomografía computarizada (TC) abdominopelviana y diagnóstico histológico de confirmación. Los criterios de inclusión fueron un aceptable estadio general ECOG < 2, ausencia de comorbilidades importantes (afecciones cardíaca, pulmonar o renal), confirmación histológica diagnóstica previa al tratamiento y ausencia de enfermedad extraabdominal y de radioterapia o quimioterapia los 30 días anteriores a la citorreducción.

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado al tratamiento de nuestro protocolo con la triple terapia combinada.

Protocolo de tratamiento aplicado

Cirugía citorreductora y técnica de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. En todos los pacientes se practicó una laparotomía exploradora, con toma de muestra inicial para detección de marcadores y citología del líquido peritoneal, seguida de una adhesiolisis completa y estadificación intraoperatoria de la enfermedad, con definición del grado de enfermedad y determinación del índice de carcinomatosis peritoneal (IPC) encontrada¹⁶.

Todos los pacientes presentaban una enfermedad extensamente diseminada por la cavidad abdominal, con afectación del peritoneo parietal y visceral. El objetivo de la cirugía citorreductora fue conseguir una resección completa de toda la enfermedad macroscópicamente visible, para lo que se realizó una cirugía oncológica radical mediante la práctica de las peritonectomías¹⁷ que se precisaron según el caso, siempre limitadas a las zonas afectadas por la enfermedad.

Finalizada la extirpación del tumor macroscópico y antes de proceder a cualquier reconstrucción del tránsito intestinal, se procedió a la colocación de un circuito de quimioterapia intraperitoneal mediante un catéter de Tenckoff como vía de inyección y 3 drenajes de Jackson Pratt como vías de extracción; con la ayuda de un sistema de circulación extracorpórea y un intercambiador de calor, se aplicó la QIIH con cisplatino 10 mg/m² + doxorubicina adriamicina a 0,1 mg/kg de peso, disueltos en 1,5 l de solución de diálisis peritoneal de dianeal al 0,33% y 43 °C durante 60 min, con un flujo de perfusión continua de 1,5 l/min, para mantener la modulación de la hipertermia durante el tiempo de exposición al citostático; la técnica abierta o "técnica de coliseo" que empleamos siempre permite la manipulación del abdomen para evitar lesiones por quemadura de contacto directo continuado y asegurar durante el procedimiento la distribución homogénea del citostático en toda la cavidad.

Antes de la aplicación intraperitoneal del citostático, se administra parenteralmente una solución quelante de tiosulfato sódico a la dosis de 7,5 g/m² durante 20 min, seguida de una perfusión continua de 2,13 g/m²/h durante 12 h, como se ha descrito y aconsejado¹⁸.

El ritmo de orina se optimiza hasta conseguir una diuresis > 200 ml/h durante el tiempo que dura la administración de la quimioterapia intraoperatoria, mediante hidratación con fármacos presores si se precisa para conseguir PVC > 12 mmHg.

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz

Todos nuestros pacientes recibieron QIPP los días 1 a 5 del postoperatorio inmediato, mediante la administración de paclitaxel 20 mg/m² en 1,5 l de glucosado al 5% a través del drenaje de Tenckoff y mantenido

el citostático dentro de la cavidad durante 23 h mediante el cierre de todos los drenajes abdominales, repitiendo esta operación por 5 días consecutivos.

Resultados

Nuestra serie está constituida por 11 citorreducciones (7 primeras citorreducciones, 3 segundas citorreducciones y 1 tercera citorreducción), realizadas en 7 pacientes (4 varones y 3 mujeres), con una media de edad 50 (31-57) años.

Clínica

Ninguno tenía antecedentes laborales ni de contacto con amianto. Todos ellos habían recibido más de una cirugía previa antes de venir a nuestro centro, mientras solamente en 2 ocasiones habían recibido también quimioterapia sistémica como tratamiento adyuvante después de su diagnóstico de confirmación como única alternativa terapéutica posible. Todos nuestros pacientes presentaron un síndrome clínico vago de evolución larvada con ascitis y distensión abdominal con disnea secundaria relativa, acompañado de un síndrome paraneoplásico con pérdida de peso, astenia y anorexia.

Diagnóstico por la imagen

De los dos tipos de mesotelioma definidos por TC⁹, 2 pacientes presentaban el patrón seco, con presencia de masas fundamentalmente pélvicas, y los otros 5, patrón húmedo, sin evidencia de tumor sólido pero con ascitis en mayor o menor medida.

Diagnóstico histológico

Todos los pacientes tenían un diagnóstico histológico de la enfermedad tras las cirugías previas a las que habían sido sometidos en otros centros. El estudio histológico e inmunohistoquímico de las piezas de resección de nuestras citorreducciones permitió confirmar el diagnóstico de seguridad en todos ellos. En nuestra serie se han encontrado dos tipos de mesotelioma: epitelial en 5 casos y bifásico sarcomatoso en 2. Todos positivos para queratina y vimentina.

Tratamiento aplicado

En todos los pacientes se consiguió una citorreducción completa CC0-CC1 inicial, administrándose QIIH + QIPP como tratamiento complementario de la posible enfermedad microscópica residual siempre.

La mediana del grado de enfermedad expresado en IPC fue de 14,3 (intervalo, 6-24).

Para conseguir una citorreducción completa CC0-CC1, nuestros pacientes precisaron una media de 3,7 (1-6) peritonectomías, y fue necesaria una media de 2,4 (0-7) re-

TABLA 1. Características de la serie de pacientes con mesotelioma peritoneal difuso primario

Caso	Edad (años)	Citorreducción	QIIH	QIPP	Complicaciones	Estancia (días)	Anatomía patológica	Estado	Seguimiento (meses)
Mujer	57	CCI	MMC	5FU	+	22	Epitelial	Muerto	3
Mujer	55	C0	MMC	5FU	-	29	Bifásico sarcoma	Muerto	11
Varón	41	CC0	Cip/Ad	Cip/Ad	+	33	Epitelial	Vivo	54
Varón	31	CC0	Cip/Ad	Taxol	+	84	Bifásico sarcoma	Muerto	10
Varón	35	CC0	Cip/Ad	Taxol	+	35	Epitelial	Vivo	19
Varón	38	CC0	Oxal	-	+	19	Epitelial	Vivo	9
Mujer	44	CC0	Cip/Ad	Taxol	+	40	Epitelial	Vivo	5
Mediana	50					41,5			
Media						33			

QIIH: quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica; QIPP: quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz.

secciones viscerales por paciente. La duración media de la cirugía fue de 9,5 (4,5-12,5) h.

A pesar del tratamiento con resección óptima inicial en todos los casos, 3 pacientes precisaron de una segunda citorreducción, y uno de ellos hasta una tercera, por evidencia de progresión de la enfermedad durante su seguimiento; en 2 de estos pacientes se consiguió el posterior control de la enfermedad.

Morbimortalidad

Cinco pacientes presentaron algún tipo de complicación postoperatoria, lo que justifica una estancia media de 41,5 (17-84) días.

De los pacientes complicados, 2 tuvieron complicaciones médicas, neumonía por cándida y hemotoxicidad con neutropenia de grado III, y los otros 3 pacientes presentaron algún tipo de complicación que precisó reintervención quirúrgica, 2 por coagulopatía de consumo secundaria a perforación de vejiga y sigma, respectivamente, y el otro paciente por perforación intestinal, todas ellas secundarias a la electrofulguración de implantes tumorales viscerales.

Evolución y seguimiento

Han fallecido 3 pacientes por progresión de la enfermedad a los 3, 10 y 11 meses, dos de ellos por mesotelioma bifásico sarcomatoso; 4 pacientes permanecen vivos a los 5, 9, 19 y 54 meses de su primera citorreducción, sin evidencia de enfermedad en la actualidad, como refleja la tabla 1.

Conclusiones

A pesar de tratarse de una enfermedad muy poco frecuente, hemos tenido oportunidad de tratar a 7 pacientes afectados de mesotelioma peritoneal primario maligno en el programa de tratamiento de carcinomatosis peritoneal de la Policlínica San José de Vitoria, aplicando a todos ellos la nueva triple terapia combinada, mediante máxima cirugía citorreductora para el tratamiento de la enfermedad macroscópica complementada con quimioterapia de intensificación intraperitoneal perioperatoria, QIIH segui-

da de QIPP, para el tratamiento de la enfermedad microscópica residual si la hubiere.

Las características de nuestra serie coinciden en general con las de las series publicadas más numerosas^{3,6,9}. La distribución por sexo y edad es similar, así como las manifestaciones clínicas iniciales y la dificultad diagnóstica, pero a diferencia de lo habitualmente publicado, ninguno de nuestros pacientes tenía antecedentes de contacto previo con asbestos.

Existe un amplio espectro de tipos histológicos de mesotelioma maligno, desde los bien diferenciados a las variantes pobremente diferenciadas sarcomatosas¹⁹, y el estudio inmunohistoquímico ha sido determinante para la confirmación histológica con positividad para tinción con queratina y vimentina y negatividad para CEA. Todos los casos de nuestra serie fueron mesoteliomas malignos de alto grado²⁰, 2 sarcomatosos bifásicos con una progresión espectacular a pesar del triple tratamiento inicial satisfactorio, con recurrencia en toda la cavidad abdominal en 3 y 11 meses e inaccesibles al rescate quirúrgico a pesar de intentarlo, por la afección de la totalidad del paquete intestinal. Esta mala experiencia con los mesoteliomas bifásicos sarcomatosos nos hace plantear si se debería excluirlos de este protocolo de tratamiento por lo agresivo de la enfermedad y su falta de respuesta, e incluirlos únicamente en esquemas terapéuticos convencionales con intención paliativa.

Históricamente, la mediana de supervivencia con tratamientos convencionales no supera los 12 meses^{6,20,21}, a pesar de que la enfermedad generalmente queda limitada a la cavidad abdominal durante toda su evolución, presenta un alto grado de agresividad local y es rara su diseminación ganglionar y/o a distancia, y excepcionales las metástasis extraabdominales, la muerte se debe a la progresión de la enfermedad en el abdomen casi siempre. Los pacientes con mesotelioma peritoneal y ausencia de contacto con asbestos tienen un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de 8 meses⁶.

La nueva triple terapia combinada presenta buenos resultados, con supervivencias más prolongadas²²⁻²⁴, y en casos seleccionados llega a conseguir medianas de supervivencia de 50-60 meses, si bien conlleva una elevada morbilidad²⁴⁻²⁶.

Un seguimiento a largo plazo de series clínicas tratadas con esta triple terapia combinada permitirá esclarecer si lo que hasta ahora se consideraba una enfermedad fatal es curable.

Finalmente, destacar que nuestra serie, a pesar de estar constituida por sólo 7 pacientes, es la más extensa de la literatura médica española, e igualmente es la serie nacional más importante de una institución, la única que ha aplicado el triple tratamiento combinado completo a todos sus pacientes, y la que ha conseguido los mejores resultados publicados en la literatura nacional por esta afección tan letal hasta ahora con los tratamiento clásicos convencionales, y constituye un rayo de esperanza para el futuro de los pacientes afectados de mesotelioma peritoneal maligno primario.

Bibliografía

1. Gilly F, Pinet-Isaac S, Charret MC, Roche M, Provensal C, Braillon G. Les mesotheliomes peritoneaux malins diffus: A propos d'une nouvelle observation, revue de la littérature. *J Chir (Paris)*. 1989;67:388-91.
2. Maximov. Sur le mesotheliome. *Arch Für Exper Zellforsch*. 1927;4: 1-42.
3. Feldman AL, Libuti SK, Pingpank JF, Barlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4560-7.
4. Menárquez FJ, Mauri F, Prieto L, Romero M, Meroño E, Picón G, et al. Mesotelioma peritoneal maligno. Su presentación como masa abdominal. *Rev Soc Val Cir*. 2000;5:3.
5. Wagner JC, Sleegs AC, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos in the northwestern Cap Province. *Br J Int Med*. 1960;17:260-5.
6. Sridhar KS, Doria R, Raub WA Jr, Thurer RJ, Saldana M. New strategies are need in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer*. 1992;70:2969-79.
7. Antman KH, Ostseen RT, Klegar KL, Amato DA, Pomfret EA, Larson DA, et al. Early peritoneal mesothelioma: A treatable malignancy. *Lancet*. 1985;11:977-81.
8. Lederman GS, Recht A, Herman T, Osteen R, Corson J, Antmann KH. Long-term survival in peritoneal mesothelioma. The role of radiotherapy and combined modality treatment. *Cancer*. 1987;59: 1882-6.
9. Sugarbaker PH, Acherman YZI, González-Moreno S, Ortega-Pérez G, Stuart A, Merchettini P, et al. Diagnosis and treatment of peritoneal mesothelioma: The Washington cancer institute experience. *Semin Oncol*. 2002;29:51-61.
10. Gutiérrez-Rave VM, Luque R, Andrada E, Creach R, Suárez E, Pujo E. Mesotelioma peritoneal: importancia del estudio ultraestructural. Aportación de dos casos y revisión de la literatura española. *An Med Intern*. 1990;7:261-4.
11. Arranz F, Fra J, Rubiales AS, Álvarez MP, Buesa JM. Mesotelioma papilar peritoneal. A propósito de dos casos. *Oncología*. 1998;21: 34-7.
12. Del Pino FJ, Benito J, Terrén J, Sánchez-Alcón MD, Ferrer R, Boils PL, et al. Mesoteliomas peritoneales malignos. Nuestra experiencia. *Cir Esp*. 1991;50:26-30.
13. Carreño G, Álvarez V, Rodríguez R, Carrocera A, Sánchez R, Obregón R, et al. Mesotelioma peritoneal maligno. *Cir Esp*. 1998; 64:75-7.
14. Montero C, Yebra MT, Bouso M, Blanco M, Veres A, Otero I, et al. Mesotelioma difuso maligno: aportación de 23 casos. *Rev Clin Esp*. 1998;198:665-8.
15. Morales D, García de Polavieja M, Casanova D, Erce C, Martín J, Naranjo A. Peritonectomy con quimioterapia en el tratamiento del mesotelioma peritoneal maligno. *Cir Esp*. 1999;66:565-7.
16. Gómez Portilla A, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery alter cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: análisis of prognostic features. *World J Surg*. 1999;23:23-9.
17. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221: 29-42.
18. Howell SB, Pfeiffle CG, Wung WE, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med*. 1982;97:845-51.
19. Avervach A, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. Treatment approach based on natural history. *Cancer Treat Res*. 1996;81: 193-211.
20. Foley A, Al-Jabi M, McCaughey WTE. Papillary peritoneal tumors in women. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:241-9.
21. Lerner HY, Schoenfeld DA, Martin A, Falkson G, Broden E. Malignant mesothelioma. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience. *Cancer*. 1983;52:1981-5.
22. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling REM, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol*. 1999;70: 6-12.
23. Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;118:547-50.
24. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Sur Oncol Clin North Am*. 2003;12:605-21.
25. Deraco M, Nanaka D, Baratti D, Casalli P, Rosai J, Younan R, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and peritoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:229-37.
26. Brigand C, Monnueuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:405-12.
27. Sebagh G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000;87:1587-93.
28. Sebagh G, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma proposal for a staging system. *EJSO*. 2001;27:223-4.
29. Park BJ, Alexander HR, Libuttim SK, Wu P, Royalry D, Kranda KC, et al. Treatment of primary mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol*. 1999; 6:582-90.