

Carcinomatosis peritoneal. Diez años aplicando la nueva triple terapia combinada. Experiencia personal

Alberto Gómez Portilla

Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

Resumen

Introducción. La carcinomatosis peritoneal es el principal problema del tratamiento de los pacientes con cáncer avanzado, por cuanto, además de no existir ningún tratamiento con eficacia demostrada, conlleva indefectiblemente la muerte en un breve espacio de tiempo desde el diagnóstico, sin respuesta a los tratamientos sistémicos tradicionales, con medianas de supervivencia menores de 12 meses desde el diagnóstico. La aplicación de una nueva triple terapia combinada de cirugía citoreductora, junto con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipotérmica (QIIH), seguida de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (QIPP), está permitiendo buenos resultados, incluso en ocasiones con intención curativa, lo que indica una nueva estrategia alternativa de tratamiento.

Material y método. Se presenta la experiencia de una serie de 110 citoreducciones realizadas por el autor en 71 pacientes desde el 14 de febrero de 1997 al 14 de febrero de 2007.

Resultados. En nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 42 meses, el 42% de los pacientes ha superado los 18 meses tras tratamiento; el 37% ha superado los 2 años; el 20%, los 3 años, y el 12,5% ha superado los 5 años. Hay supervivientes a largo plazo entre los pacientes atendidos por carcinomatosis difusa persistente secundaria a pseudomixoma, carcinomatosis de ovario, mesoteliomas peritoneales malignos primarios y carcinomatosis de colon.

Conclusiones. La introducción e implantación en España de esta nueva triple estrategia de tratamiento

constituye la mejor alternativa terapéutica para estos desafortunados pacientes; en nuestra experiencia se ha conseguido el control inicial de la enfermedad en el 83% de los pacientes, supervivencias a medio plazo (3 años) en el 20% de ellos, y a largo plazo, en el 12,5%, en 4 de las enfermedades atendidas en nuestro protocolo de tratamiento de carcinomatosis.

Palabras clave: Carcinomatosis peritoneal. Cirugía citoreductora. Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Hipertermia.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS. TEN YEARS OF APPLYING THE NEW COMBINED TRIPLE THERAPY. PERSONAL EXPERIENCE

Introduction. Peritoneal carcinomatosis is the main problem in treating patients with advanced cancer; in addition to the lack demonstrably effective treatment, once diagnosed, this condition leads inexorably and rapidly to death. There is no response to traditional systemic treatments and the mean survival is less than 12 months after diagnosis. The application of a new combined triple therapy consisting of cytoreductive surgery together with perioperative intraperitoneal chemotherapy and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy followed by early post-operative intra-abdominal chemotherapy is providing good results, even occasionally with curative intent, which suggests a new alternative treatment strategy.

Material and method. We present our experience of a series of 110 cytoreductions carried out by the author in 71 patients between February 14, 1997 and February 14, 2007.

Results. In our series with a mean follow-up of 42 months, 42% of the patients survived for more 18 months after treatment, 37% for over 2 years, 20 % for more than 3 years, and 12.6% for over 5 years. Long-term survival was achieved among patients treated for persistent diffuse carcinomatosis secondary

Correspondencia: Dr. A. Gómez Portilla.

Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Policlínica San José. Beato Tomás de Zumárraga, 10. 01008 Vitoria-Gasteiz. Álava. España.

Correo electrónico: agomezpor@teleline.es

Manuscrito recibido el 11-5-2007 y aceptado el 4-9-2007.

to pseudomyxoma, ovarian carcinomatosis, primary malignant peritoneal mesotheliomas, and colon carcinomatosis.

Conclusions. The introduction and implementation of this new triple treatment strategy in Spain constitutes the best therapeutic alternative for these unfortunate patients. In our experience, we were able to achieve an initial control of the disease in 83% of our patients, medium-term survival (3 years) in 20% and long-term survival in 12.5% in four of the disease entities included in our protocol for the treatment of carcinomatosis.

Key words: *Peritoneal carcinomatosis. Cytoreductive surgery. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. Hyperthermia.*

Introducción

La carcinomatosis peritoneal es el principal problema del tratamiento de los pacientes con cáncer avanzado, por cuanto además de no haber ningún tratamiento con eficacia demostrada, conlleva indefectiblemente la muerte en breve tiempo desde el diagnóstico¹.

Desde 1982, el Dr. Sugarbaker² planteó la diseminación peritoneal como un estadio locorregional de la enfermedad y desarrolló una nueva alternativa terapéutica basada en el tratamiento de la enfermedad macroscópica mediante cirugía citorreductora radical oncológica merced a las peritonectomías por él desarrolladas³, seguido del tratamiento de la enfermedad residual microscópica con la aplicación directa de quimioterapia de intensificación locorregional modulada por hipertermia.

Pues bien, la consideración de la enfermedad como un estadio locorregional, frente a la contemplación de una fase terminal clásica, ha permitido que se planteen nuevas opciones terapéuticas en determinados pacientes; con este nuevo esquema terapéutico se obtienen supervivencias a 5 años en carcinomatosis originadas por varias enfermedades⁴⁻⁶, y en grupos selectos incluso curaciones de enfermos hasta ahora erróneamente considerados terminales⁷⁻¹⁰.

La base racional de la superioridad de este tratamiento, unido a la comunicación repetida de mejores resultados que los tratamientos convencionales, justifica que esté siendo motivo de renovado interés en muchos centros y grupos de tratamiento.

La implantación y el desarrollo en España de esta estrategia completa de tratamiento desde 1997 han permitido obtener, en la experiencia del autor, los primeros beneficios en algunos pacientes con supervivencias, a medio y largo plazo, hasta ahora impensables con ningún otro tratamiento alternativo conocido en el momento actual.

Material y método

Presentamos un estudio prospectivo, no aleatorizado de fase II, de todos los pacientes atendidos consecutivamente desde el 14 de febrero de 1997 al 14 de febrero de 2007 por el mismo cirujano (A.G.P.), siguiendo los mismos criterios del protocolo del triple tratamiento combinado, sin ningún paciente perdido en el seguimiento posterior prospectivo.

TABLA 1. Criterios de Inclusión

Edad entre 18 y 75 años
Sin comorbilidades limitantes
Carcinomatosis con diagnóstico histológico conformado
Sin enfermedad sistémica extraabdominal
Consentimiento informado firmado

Selección de pacientes

Los criterios de inclusión, reflejados en la tabla 1, fueron: edad entre 18 y 75 años; buen estado general, ECOG 1 o 2; sin comorbilidades limitantes, entendiendo por ello una correcta función cardiopulmonar, hepática y renal; diagnóstico de certeza de la enfermedad abdominal confirmado por estudio histológico; sin enfermedad extraabdominal; que no recibieran radioterapia o quimioterapia los 30 días anteriores a la citorreducción, y consentimiento informado firmado. Desde el año 2003, se solicita además a todos los pacientes la autorización de uso compasivo del Ministerio de Sanidad.

Cirugía citorreductora

Hemos realizado 110 citorreducciones en 71 pacientes afectos de carcinomatosis peritoneal difusa de diverso origen, que constituyen el objeto de estudio del presente trabajo. El volumen y extensión de la carcinomatosis se determinó siempre con el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)^{11,12}. El mismo cirujano trató a todos los pacientes, siguiendo los mismos criterios de tratamiento, siempre con intención de conseguir una citorreducción completa potencialmente curativa, cuando fuera posible por la enfermedad y no pusiera en riesgo la integridad de la vida del paciente. La citorreducción se obtuvo mediante la técnica de peritonectomías descritas por Sugarbaker et al^{3,4}; se realizaron cuantas peritonectomías y resecciones viscerales fueron necesarias, siempre limitadas exclusivamente a zonas afectas por tumor evidente. El grado de citorreducción alcanzado al final de la cirugía quedó también registrado prospectivamente acorde con el índice de citorreducción conseguida (ICC)¹³.

Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (QIIH)

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 Tenckhoff® 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 según el esquema correspondiente al tipo de carcinomatosis tratada, según esquemas de protocolos reflejados en la tabla 2, 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"¹⁴, 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.

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 presión venosa central > 12 mmHg.

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (QIPP)

Nuestros pacientes, atendidos según los protocolos de Sugarbaker et al^{2,15,16}, recibieron QIPP los días 1 a 5 del postoperatorio inmediato, mediante la administración del citostático del esquema correspondiente, según esquemas de protocolos reflejados en la tabla 2, a través del

TABLA 2. Protocolos de quimiohipertermia perioperatoria

Protocolo de Sugarbaker			Protocolo de Elias		
Fármacos intraoperatorios	Tumor primario	Fármacos postoperatorios	Fármacos intraoperatorios	Tumor primario	Fármacos postoperatorios
Mitomicina C	Seudomixoma, colónico, rectal, gástrico, pancreático	5-fluorouracilo	Oxipalatio	Apendicular,seudomixoma, colónico, gástrico, pancreático, rectal	No
Cisplatino y tisuftato i.v. + adriamicina	Ovário, mesoteliomas, sarcomas	Taxol			
90 min		1.º a 5.º día postoperatorio	30 min		

drenaje de Tenckoff y mantenido el citostático dentro de la cavidad durante 23 h mediante el cierre de todos los drenajes abdominales; esta operación se repitió por 5 días consecutivos.

Desde enero de 2005, iniciado el protocolo de oxaliplatino según Elias et al¹⁷⁻¹⁹, para el tratamiento de carcinomatosis de origen colorrectal yseudomixoma peritoneal apendicular, los pacientes que reciben este esquema de tratamiento no reciben QIPP postoperatoria inmediata.

Variables clínicas

Hemos estudiado la serie atendiendo al sexo, la edad, el tipo de carcinomatosis según su tumor primario, el intervalo entre la cirugía del tumor primario y la citorreducción, el número y tipo de cirugía previa acorde con el PSS (*previous surgical score*)¹³, la administración previa de quimioterapia sistémica adyuvante tras la resección del tumor primario y el número de líneas recibidas, el ICP observado durante la citorreducción, el grado de citorreducción alcanzado, el número de peritonectomías parietales practicadas, el número de resecciones viscerales, el número de anastomosis, el tiempo quirúrgico, las transfusiones y fluido-terapia usadas en la intervención, complicaciones postoperatorias, reintervenciones, estancia hospitalaria, práctica de una segunda o siguientes citorreducciones y supervivencia hasta la fecha de fallecimiento o cierre del estudio el 14 de febrero de 2007.

Análisis estadístico

El estudio estadístico de todos los parámetros clinicopatológicos relacionados con el tratamiento practicado se realizó usando como punto final la supervivencia total desde el inicio del tratamiento en nuestro programa. Se ha utilizado el test de Fisher corregido para el estudio de las variables categóricas y el test de Wilcoxon para los estudios comparativos de las diferencias de medianas de los factores estudiados. Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia actuarial. Para estos estudios estadísticos se ha utilizado SPSS para Windows (versión 14 en castellano). Se estimó una diferencia significativa para $p > 0,05$.

Resultados

En esta serie personal, iniciada en Valencia (Hospital Clínico Universitario) el 14 de febrero de 1997 y continuada posteriormente desde julio de 1998 en Vitoria (Hospital Santiago Apóstol y Policlínica San José), hemos realizado 110 citorreducciones en 71 pacientes, 41 mujeres y 30 varones.

Las características de las variables clínicas de nuestra serie quedan reflejadas en la tabla 3.

TABLA 3. Variables clínicas de nuestra serie

Parámetro	Media	Mediana (rango)
Edad (años)	50,7	52 (29-74)
Número de intervenciones previas	1,6	1 (1-4)
Número de quimioterapias previas	0,9	1 (0-6)
Número de áreas afectas	10,1	11 (2-13)
Índice de carcinomatosis peritoneal	20,5	19 (6-39)
Número de peritonectomías	3,6	3 (3-6)
Número de órganos resecados	3,4	4 (0-8)
Número de anastomosis	1,3	1 (0-5)
Duración de la cirugía (horas)	9,52	9,45 (4,15-16)
Transfusión de concentrados	3,7	4 (0-11)
Duración de la hospitalización (días)	47,1	33 (1-300)

Si bien en nuestra serie inicial los pacientes correspondían al Servicio Valenciano de Salud, en Vitoria, a pesar de ser un centro hospitalario privado, hemos atendido también a pacientes remitidos y financiados por los servicios públicos de salud de 11 comunidades autónomas y Portugal.

El origen de las carcinomatosis de los pacientes fue, en 29 ocasiones, porseudomixoma peritoneal; 21, por carcinomatosis difusa de colon; 7, por mesoteliomas primarios; 7, carcinomatosis por cáncer gástrico; 6, por carcinomatosis de origen ovárico, y un caso, por sarcomatosis difusa.

Todos los pacientes, salvo 5 (7%), habían sido intervenidos previamente, entre 1 y 4 veces; media, 1,6 intervenciones previas por paciente, y en el 60% de las ocasiones habían recibido tratamiento citostático sistémico con una o más líneas de tratamiento (rango, 1-6).

El ICP medio de los pacientes fue 20,5, lo que justifica que el tiempo operatorio medio fuera de 9,50 h, y que se precisaran 264 peritonectomías parietales (media, 3,6 peritonectomías parietales por paciente), junto con 350 resecciones viscerales (media, 3,4 órganos por paciente) y la práctica de 90 anastomosis digestivas (media, 1,3 por paciente), tal y como se refleja en las tablas 3-5.

A pesar de lo avanzado de la enfermedad, fuimos capaces de conseguir una citorreducción completa CC0-CC1 en el 83% de las ocasiones, si bien conllevó una mortalidad del 9,8% (7 pacientes) y una morbilidad grado 3-4 en el 47% de los pacientes, motivo por el que la mediana de estancia hospitalaria es de 33 (rango, 1-300)

TABLA 4. Gestos quirúrgicos necesarios en las citorreducciones practicadas. Peritonectomías parietales (71 pacientes)

Tipo de peritonectomía	n
Peritonectomía anterolateral	71
Peritonectomía diafragmática derecha	41
Peritonectomía diafragmática izquierda	36
Peritonectomía pelviana	59
Peritonectomía parietocólica derecha	39
Peritonectomía parietocólica izquierda	18
Total	264

TABLA 5. Gestos quirúrgicos necesarios en las citorreducciones practicadas. Resecciones viscerales (71 pacientes)

Tipo de resección realizada	n
Omento mayor	60
Omento menor	48
Bazo	21
Vesícula	45
Apéndice	23
Estómago P/T	7
Yeyuno proximal	4
Yeyuno distal	1
Ileon proximal	4
Ileon distal	23
Ciego/colon derecho	15
Resección ileocólica	11
Colon transversal	8
Colon izquierdo	5
Sigma-recto	26
Utero/anejos (41 mujeres)	15
Vejiga-uréter	7
Otras resecciones	27
Total	350

TABLA 6. Morbilidad postoperatoria de grado III/IV en 33 (47%) de 71 pacientes con cirugía citorreductora y quimioterapia perioperatoria por carcinomatosis peritoneal de diverso origen

	n (%)
Hematológicas	17 (22,9)
Genitourinarias	7 (9,4)
Cardiovasculares	0 (0)
Pulmonares	7 (9,4)
Catéteres i.v.	7 (9,4)
Gastrointestinales	27 (36,4)
Infecciosas	8 (10,8)
Neurológicas	1 (1,3)
Total	74

Varios pacientes presentaron más de una complicación durante su estancia postoperatoria.

TABLA 7. Mortalidad postoperatoria en 7 (9,8%) de 71 pacientes con cirugía citorreductora y quimioterapia perioperatoria por carcinomatosis peritoneal de diverso origen

Paciente	Edad	Sexo	Tipo de carcinomatosis	Día postoperatorio de muerte	Autopsia	Causa de muerte	Otros hallazgos
27	72	M	Seudomixoma	31	Sí	SIRS, FMO	Perforación intestinal
30	55	M	Ovario	18	Sí	SIRS, FMO	No
36	41	M	Seudomixoma	32	Sí	SIRS, FMO	Perforación intestinal
39	55	M	Colon	7	Sí	SIRS, FMO	Aplasia medular
44	51	M	Ovario	16	Sí	Muerte súbita	Sepsis, aplasia medular
45	64	M	Colon	27	Sí	SIRS, FMO	Perforación intestinal
60	58	M	Ovario	10	Sí	SIRS, FMO	No

M: mujer; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: fallo multiorgánico.

días. El tipo de complicación, y las causas de mortalidad se muestran en las tablas 6 y 7.

En esta serie con una mediana de seguimiento de 42 meses, la curva de supervivencia queda reflejada en la figura 1, el 42% de los pacientes ha superado los 18 meses; el 37%, más de 2 años; el 20%, 3 años, y el 12,6% ha superado los 5 años. Pacientes atendidos por carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal, carcinomatosis de ovario y mesoteliomas peritoneales malignos han superado los 5 años.

Discusión

En este estudio, no aleatorizado y retrospectivo, se demuestra la reproducibilidad del protocolo de tratamiento de los pacientes afectados de carcinomatosis de diverso origen, en el que se pudo implantar con éxito tanto el protocolo de Sugarbaker^{2,15,16} como el de Elias¹⁷⁻²¹, ambos con aplicación de quimiohipertermia intraperitoneal intraoperatoria, sin problemas técnicos, y siempre se usó la técnica abierta conocida como técnica del coliseo¹⁴.

En nuestra serie los pacientes atendidos tenían una enfermedad diseminada abdominal de alto volumen, lo que justifica tanto la duración de las cirugías como el elevado número de gestos quirúrgicos necesarios para el control de la enfermedad, peritonectomías, resecciones viscerales orgánicas y anastomosis digestivas, muy superior a la experiencia del grupo del Instituto Nacional del Cáncer de Holanda^{22,23}.

A pesar de la magnitud de la enfermedad, fuimos capaces de conseguir una citorreducción completa CC0-CC1, en el 83% de nuestra serie, cifra que duplica la obtenida por el grupo holandés, si bien ese esfuerzo quirúrgico se ha visto traducido en mayores mortalidad (9,8%) y morbilidad (47%), cifras en el rango alto de las principales series mundiales del estudio de morbilidad tras aplicación de este triple tratamiento combinado²⁴⁻²⁶.

En nuestra serie con una mediana de seguimiento de 42 meses, al igual que en la experiencia de Sugarbaker²⁷, hemos conseguido supervivencias a largo plazo en pacientes afectados de carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal, carcinomatosis de colon, carcinomatosis de ovario y mesoteliomas peritoneales malignos.

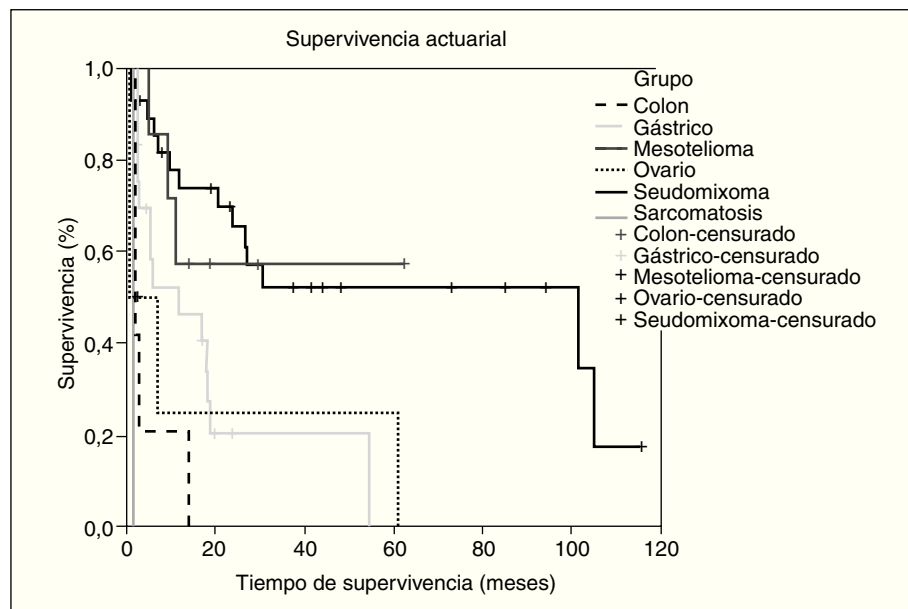


Fig. 1. Curva de supervivencia actuarial de la serie, atendiendo al tipo de carcinomatosis tratada.

Conclusiones

Tal y como establece Sugarbaker, podemos afirmar que la aplicación de la nueva triple terapia combinada, en la que se suman los esfuerzos de la máxima cirugía, mediante la cirugía citorreductora para el tratamiento de la enfermedad macroscópica, unido a la aplicación de la máxima quimioterapia de intensificación regional modulada por la hipertermia como tratamiento de la enfermedad microscópica residual, constituye una alternativa terapéutica factible y reproducible en nuestro medio, y se ha aplicado con seguridad en 110 ocasiones consecutivas en los últimos 10 años en 71 pacientes afectados de carcinomatosis peritoneal de diversa índole.

En nuestra serie hemos constatado que hemos atendido a pacientes con un ICP elevado (mediana, 20,5), lo que se considera pacientes con alta carga tumoral abdominal y, por tanto, con mayor dificultad para conseguir un control quirúrgico de la enfermedad. Sin embargo, en el 83% de los casos hemos sido capaces de conseguir una citorreducción óptima (CC0-CC1), lo que ha permitido que, a pesar de lo avanzado de la enfermedad, el 42% de los pacientes disfrutaran al menos de 18 meses de sobrevida, e incluso se ha conseguido una supervivencia a 3 años del 20%, y supervivencias a largo plazo en 4 de las enfermedades atendidas.

En conclusión, en nuestra experiencia, la aplicación de la nueva triple terapia combinada es la mejor alternativa para estos desafortunados pacientes.

Bibliografía

- Sticca RP. Peritoneal carcinomatosis: A final frontier. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:484-5.
- Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Myers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*. 1985;98:414-21.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221:29:42-7.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:703-27.
- Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;384:576-87.
- Glehen O, Kwiatkowski M, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, Gilly FN, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. A multi-institutional study of 506 patients. *J Clin Oncol*. 2004;22:284-329.
- Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, et al. Hypoerthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg*. 1991;15:530-6.
- Witkamp AJ, De Bree E, Kaag MM, Van Slooten GW, Van Coevorden F, Zoetmulder FAN. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2001;88:458-63.
- Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative Treatment of Peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001;92:71-6.
- Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent of cure. *J Surg Oncol*. 2000;74:41-4.
- Gómez Portilla A, Sugarbaker PH. Segunda cirugía (second look) después de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal en la carcinomatosis por cáncer colorrectal: análisis de factores pronósticos. *Cir Esp*. 1997;61:240-5.
- Gómez Portilla A, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognosis features. *World J Surg*. 1999;23:23-9.
- Jaquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res*. 1996;15:49-58.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Manual for physicians and nurses. Grand Rapids, Michigan: The Luddann Company; 1995.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:254-61.
- Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Colo-proctol*. 2005;9:95-103.

17. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Dermirdjian S, El Otomany A, et al. Heated intra-operative intraepitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Surg Oncol*. 2002;13:267-72.
18. Elias D, El Otomany A, Bonnay M, Paci A, Duvreux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic. Solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology*. 2002;63:346-52.
19. Elias D. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:755-69.
20. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ede C, Ben Hassouna D, Ducres M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:781-5.
21. Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *EJSO*. 2006;32:607-13.
22. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen GW, Van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-43.
23. Verwaal VJ, Van Ruth S, Witkamp A, Boot H, Van Sloothen GW, Zetmulder FAN. Long term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:65-71.
24. Jacquet P, Stephens A, Averbach A, 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.
25. Stephens A, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:790-6.
26. Witkamp AJ, De Bree E, Kaag MM. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer*. 2001;37:979-84.
27. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy. Preface. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:xxi-xxiv.