



Revisión de conjunto

Bases farmacológicas de la quimioterapia perioperatoria en la carcinomatosis peritoneal

Antonio Barrasa^{a,*}, Kurt Van de Speeten^b, Oswald Anthony Stuart^c,
Paul Hendrick Sugarbaker^c y Luiggi Zappa^c

^aServicio de Cirugía, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^bDepartment of Surgical Oncology, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Bélgica

^cWashington Cancer Institute, Washington Hospital Center, Washington DC. Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de mayo de 2008

Aceptado el 25 de julio de 2008

Palabras clave:

Quimioterapia intraperitoneal

Barrera peritoneoplasma

Cáncer de apéndice

Cáncer colorrectal

Mesotelioma peritoneal

Cáncer de ovario

RESUMEN

En los tumores digestivos y ginecológicos, la carcinomatosis peritoneal, sin tratamientos especiales, es una manifestación fatal de estas enfermedades. La cirugía citorreductora, que extirpa la enfermedad microscópica, se combina con quimioterapia perioperatoria intraperitoneal e intravenosa para eliminar la enfermedad microscópica residual. Entender bien el efecto de la membrana peritoneal en la farmacocinética de los quimioterápicos y los factores que la modifican permite elegir la combinación de fármacos, calcular su dosis y el volumen de disolución, lo que facilita predecir la exposición peritoneal y sistémica al tratamiento y su toxicidad. Coordinar la quimioterapia como una parte programada del tratamiento quirúrgico para obtener la máxima exposición en toda la superficie peritoneal es crucial para el éxito del tratamiento. En este artículo actualizamos las bases farmacocinéticas de la quimioterapia perioperatoria de la carcinomatosis peritoneal.

© 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rationale for perioperative chemotherapy treatment in peritoneal carcinomatosis

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis, without special treatment, is a fatal sign of gastrointestinal and gynaecological malignancy. Cytoreductive surgery to remove gross disease is combined with perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy to eradicate the residual microscopic disease. Knowledge of the effect of the peritoneal barrier on the pharmacokinetics of the chemotherapy agents, and the factors that affect this, enables a good combination of drugs, dosage and solution volume to be selected, in order to predict peritoneal and systemic exposure to the treatment and its toxicity. Timing of the chemotherapy as a planned part of the surgical procedure to maximise exposure of all

Keywords:

Intraperitoneal chemotherapy

Peritoneal-plasma barrier

Appendiceal cancer

Colorectal cancer

Peritoneal mesothelioma

Ovarian cancer

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniobarrasa@aecirujanos.es (A. Barrasa).

009-739X/\$-see front matter © 2008 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

peritoneal surfaces is crucial to success. In this article we update the pharmacokinetic basis for perioperative chemotherapy treatment of peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal or gynaecological origin.

© 2008 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal (CP) es una situación evolutiva de los cánceres intraabdominales que llega a presentarse hasta en el 7,7% de los pacientes (con cáncer de origen no ginecológico) en el momento de la cirugía inicial¹. Es más, Brodsky et al² comprobaron que tenían afección peritoneal entre el 25 y el 35% de los pacientes con cáncer colorrectal.

Sin tratamiento tiene una evolución fatal, con una supervivencia media si el primario es colorrectal de 8,5 meses, de 2,4 meses si es de páncreas y de 2,2 meses si gástrico³. Pero el resultado tampoco fue mucho mejor con la introducción del 5-fluorouracilo (5-FU), con una supervivencia media de 6,9 meses en los pacientes con cáncer colorrectal, de 2,9 meses para los de cáncer pancreático y de 6,5 meses para los de cáncer gástrico⁴.

La quimioterapia más reciente, basada en oxaliplatino, irinotecan y agentes biológicos, ha mejorado la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon metastásico hasta los 16-20 meses⁵⁻⁷. Desgraciadamente, ninguno de estos ensayos aporta datos sobre los resultados en pacientes con carcinomatosis peritoneal, y simplemente se la considera otra forma de enfermedad diseminada. Sin embargo, la consideración de la CP como una situación de enfermedad locoregional ha abierto la posibilidad a nuevos y prometedores abordajes.

Ya en 1980 Spratt et al⁸ publicaron la utilización de tiotepa en un paciente con pseudomixoma peritoneal y Speyer et al⁹ utilizaron 5-FU y metotrexato en 16 pacientes con CP. Poco después, Koga et al¹⁰ comunicaron la utilización de quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en 23 pacientes con CP de origen gástrico.

Muchos estudios en fase II han explorado la vía intraperitoneal de administración de fármacos y muestran resultados prometedores en pacientes con CP. En el cáncer colorrectal con CP se alcanzan supervivencias medias de 16 a 35,9 meses, con tasas generales de supervivencia a 5 años entre el 25 y el 47%¹¹⁻¹⁶. Verwaal y al¹⁷, en un estudio fase III, aleatorizaron a los pacientes con CP de origen colorrectal para cirugía paliativa y quimioterapia sistémica con fluorouracilo-leucovorin o para citorreducción máxima más quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con mitomicina C y posterior quimioterapia sistémica. Ese trabajo mostró un beneficio significativo en la supervivencia en el brazo HIPEC, con una mediana de supervivencia de 22,2 meses frente a los 12,6 meses del grupo control.

Glehen et al¹⁸ recogieron retrospectivamente información de 506 pacientes con CP de 28 instituciones tratados mediante cirugía citorréductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. La mediana de supervivencia general llegó a 19,2 meses. Los pacientes en los que la citorreducción

fue completa alcanzaron una mediana de supervivencia general de 32,4 meses frente a los 8,4 meses de los pacientes con citorreducción incompleta.

No hay duda de que está en aumento la evidencia clínica en la literatura médica que respalda el tratamiento combinado de cirugía citorréductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria¹⁹⁻²³. En esos trabajos se constata el valor crucial de una citorreducción máxima, que debe eliminar todos los depósitos tumorales mayores de 1-2 mm²⁴. En estudios univariable y multivariable, la citorreducción con residuo mínimo (depósitos tumorales $\leq$ 2,5 mm) es el principal factor pronóstico¹⁴⁻¹⁸.

Sin embargo, es necesario entender claramente la farmacología y la farmacocinética del uso perioperatorio de la quimioterapia en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. Del análisis de los datos farmacológicos se puede conseguir una mayor seguridad y obtener importantes innovaciones terapéuticas.

La barrera peritoneoplasmática

El peritoneo es un complejo órgano tridimensional que recubre los órganos abdominopelvianos y la pared abdominal y contiene un gran espacio virtual. La descripción más detallada de la ultraestructura del peritoneo humano se la debemos a los trabajos de Baron²⁵ allá por 1941.

Está compuesto por una capa simple de células mesoteliales sobre una membrana basal y cinco capas de tejido conectivo que llegan a alcanzar un espesor total de 90 μ m. Las capas de tejido conectivo incluyen células intestinales (fundamentalmente pericitos, células parenquimatosas y capilares sanguíneos) y una matriz de colágeno, ácido hialurónico y proteoglicanos.

Las funciones reconocidas del peritoneo son dos. Por un lado, reduce la fricción entre órganos intraabdominales y con la pared abdominal produciendo una sustancia lubricante a base de glucosaminoglucanos y fosfolípidos²⁶. Por otro, es esencial, junto con los agregados linfocitarios dispersos por las vísceras y el peritoneo parietal, en la defensa del huésped contra las infecciones intraabdominales. También se ha propuesto una posible función del peritoneo en las neoplasias, actuando como primera línea de defensa contra la carcinomatosis peritoneal²⁷. Cualquier rotura estimula la cascada de adhesión-invasión de las células tumorales, lo que facilita el desarrollo de nódulos tumorales en la superficie abdominopelviánica²⁸.

«Efecto farmacocinético» del peritoneo

La administración intraperitoneal de quimioterapia permite un tratamiento muy intensivo en cuanto a dosis. En investigaciones de diálisis peritoneal, Dedrick et al²⁹ observaron que la

permeabilidad peritoneal para varios fármacos antineoplásicos hidrófilos era considerablemente menor que su aclaramiento plasmático, lo que condiciona una concentración proporcionalmente muy superior en la cavidad peritoneal. Esto permite exponer a las células tumorales residuales, tras citoreducción, a altas dosis de fármaco, sin que con ello aumente su concentración y su toxicidad sistémicas. Esta ventaja queda reflejada por las tasas de área bajo la curva (ABC) de exposición intraperitoneal frente a la plasmática. La tabla 1 presenta el peso molecular y las tasas de ABC IP/IV de los fármacos utilizados clínicamente o experimentalmente en pacientes con CP³⁰.

En la figura 1 se ilustra la elevada exposición de la superficie peritoneal a una solución de paclitaxel que, dados su alto peso molecular (853,9 Da) y un componente hidrófilo, atraviesa muy lentamente la membrana peritoneoplasmática. La tasa ABC es aproximadamente 1.000.

Flessner³¹ expresa este efecto membrana del peritoneo con un modelo matemático de difusión que considera el plasma como un compartimento único, separado por una membrana efectiva de otro compartimento único, la cavidad peritoneal (fig. 2). De ello deriva la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de transferencia de masa} = AP (C_p - C_B)$$

donde AP es el área de permeabilidad (coeficiente de transferencia de masa $\times$ superficie de contacto del fluido), C_p es la concentración en la cavidad peritoneal y C_B es la concentración en sangre.

Esta fórmula ofrece un modelo conceptual simple del transporte y establece la importancia del área de exposición efectiva. Sin embargo, precisa de un cálculo empírico del AP de cada fármaco y no ofrece una visión de la penetración real a nivel de la membrana peritoneal. Tampoco predice la penetración de la quimioterapia en los nódulos tumorales, uno de los factores más importantes para determinar la respuesta al tratamiento farmacológico³².

Tabla 1 – Peso molecular y tasas de área bajo la curva de exposición peritoneal/sistémica de los fármacos utilizados para tratar la carcinomatosis peritoneal

Fármaco	Peso molecular (Da)	Tasa de área bajo la curva
5-fluorouracilo	130,08	250
Carboplatino	371,25	10
Cisplatino	300,1	7,8
Docetaxel	861,9	552
Doxorubicina	579,99	230
Etopósido	588,58	65
Floxuridina	246,2	75
Gemcitabina	299,5	500
Irinotecán	677,19	N/A
Melfalán	305,2	93
Mitomicina C	334,3	23,5
Mitoxantrona	517,41	115-255
Oxaliplatino	397,3	16
Paclitaxel	853,9	1.000

El fármaco ideal para la quimioterapia intraperitoneal tiene una alta concentración en el tejido peritoneal, dada su administración intraperitoneal directa, y una alta penetración en el nódulo canceroso. Pero también precisa de una lenta difusión hacia el capilar endotelial y en profundidad hacia el espacio subperitoneal. Si además el fármaco es rápidamente metabolizado y excretado del organismo, se mantendrá una baja concentración sistémica, lo que supone una menor toxicidad.

El modelo simplificado de dos compartimentos descrito anteriormente no proporciona un buen modelo teórico de la penetración de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria en el espesor de la membrana peritoneal y los nódulos tumorales. Dedrick et al³¹ propusieron el modelo matemático de la figura 3, que muestra la penetración tisular de las moléculas de bajo peso molecular. El fármaco difunde desde su C_p

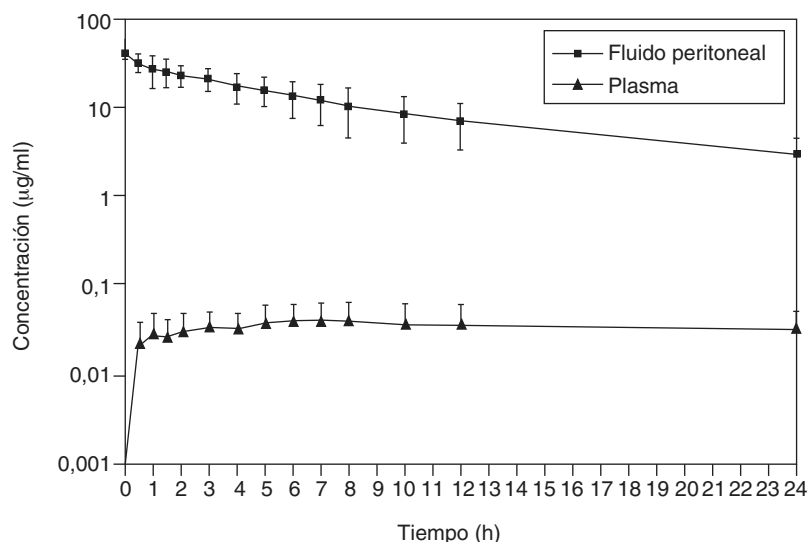


Fig. 1 – Estudio farmacocinético de concentración frente a tiempo para el paclitaxel intraperitoneal. Concentraciones de paclitaxel en fluido peritoneal y plasma durante las 24 h tras instilación lo más rápida posible de una dilución de 30 mg/m² de fármaco en una solución de diálisis peritoneal de dextrosa al 1,5%.

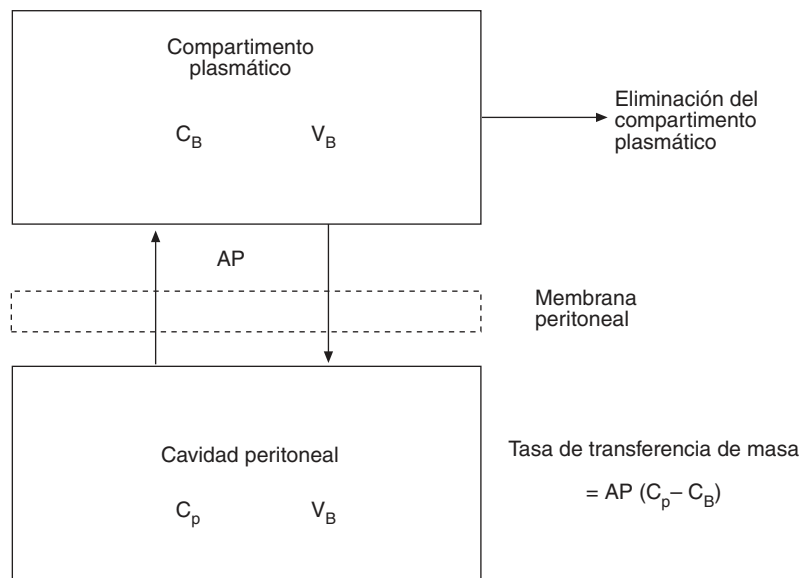


Fig. 2 – Modelo tradicional bicompartimental del transporte transperitoneal. El producto área de permeabilidad controla esta transferencia y se puede calcular midiendo la tasa de desaparición del fármaco de la cavidad y dividiéndolo por la diferencia total de concentración entre la cavidad peritoneal y la sangre (o plasma). C_B : concentración de fármaco libre en sangre (o plasma); C_p : concentración de fármaco libre en la cavidad peritoneal; V_B : volumen de distribución del fármaco en el cuerpo; V_p : volumen de la cavidad peritoneal.

hasta su C_B con un gradiente de concentración exponencial sobre el peritoneo y los tejidos preperitoneales. La concentración extracelular (C_e) se puede calcular entonces según la siguiente fórmula:

$$C_e = C_B + (C_p - C_B) \exp[-(k/D)^{1/2} x]$$

donde k (min^{-1}) es una constante de eliminación del fármaco activo del tejido, D es la difusividad (cm^2/min) y x , la distancia desde la superficie serosa (cm). Dedrick et al postularon que la distancia de penetración es igual a la raíz cuadrada del cociente entre la difusividad tisular y la constante de eliminación de fármaco desde el tejido $(D/k)^{1/2}$.

Este modelo implica que hay un descenso exponencial de la concentración del fármaco desde la cavidad abdominopelviana, a través de la membrana peritoneal, hasta el compartimento plasmático. Y si bien la penetración es variable con cada fármaco y cada tipo de tumor, la profundidad de penetración de una concentración efectiva de fármaco es muy escasa, unos 1-2 mm^{34,35}. Ozols et al³⁶ confirmaron que la adriamicina sólo penetra 4-6 capas celulares en un tumor diafragmático de un modelo murino.

Bases farmacocinéticas del efecto de la quimioterapia intravenosa perioperatoria en el peritoneo

Para entender la farmacocinética de la administración concomitante de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal e intravenosa, se precisa un nuevo modelo teórico, como se

ilustra en la figura 4. En este caso, el peritoneo no se comporta como una simple barrera que es atravesada por las moléculas, sino que actúa como un verdadero compartimento independiente, capaz de retener parte de la solución y, por lo tanto, con un AP entre el plasma y la membrana peritoneal y otro AP entre la membrana peritoneal y el líquido peritoneal.

Según datos experimentales propios (fig. 5), el movimiento de las moléculas de fármaco desde la sangre hacia el líquido peritoneal a través del compartimento constituido por el peritoneo es rápido, mientras que el movimiento contrario es más lento. El fluorouracilo intravenoso pasa rápidamente del compartimento plasmático a la cavidad peritoneal, en ese momento aumentada de tamaño. Allí queda retenido, en la ascitis artificial creada por la HIPEC, durante un periodo considerable, al ser la velocidad de transferencia hacia el plasma mucho menor. Dado que el 5-FU plasmático se metaboliza y se elimina del organismo, la concentración en el líquido y la membrana peritoneales se mantiene proporcionalmente elevada respecto al plasma. Este efecto de diodo del peritoneo y de reservorio del líquido de HIPEC ofrece una ventaja farmacológica a la hora de eliminar células tumorales residuales tras la citorreducción.

Si bien no se conoce la causa de esta diferencia de flujo en un sentido u otro, se cree que la presión intracapilar puede ser la causa de este efecto. De hecho, experimentos en animales^{37,38} confirmaron el incremento de la acumulación intratumoral y del efecto antitumoral de la doxorubicina y el cisplatino cuando se aumentaba la presión intraabdominal. Mediciones de la concentración local de cisplatino a lo largo del radio de nódulos tumorales peritoneales mostraron la

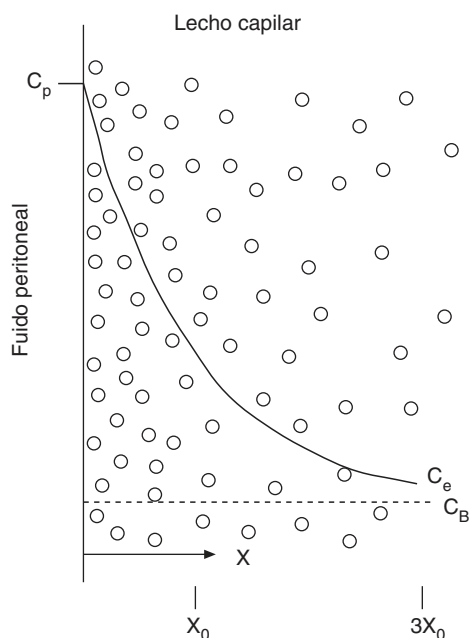


Fig. 3 - Diagrama conceptual del tejido adyacente a la cavidad peritoneal. La línea continua muestra el descenso exponencial de la concentración en el tejido intersticial (C_e), a medida que el fármaco se difunde por el tejido intersticial y es retirado por la sangre. En la línea inferior se muestra la profundidad (X) y se marcan los puntos en los que la diferencia de concentración del fármaco entre el tejido intersticial y la sangre ha disminuido al 37% (X_0) y al 5% ($3X_0$) de su valor máximo. C_e : concentración de fármaco libre en sangre (o plasma); C_p : concentración de fármaco libre en el fluido peritoneal. (Modificado de: Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:480-7.)

penetración del platino mucho más allá del límite de 1 mm propuesto por Los et al³⁵. Por otro lado, observaciones sin publicar de Flessner et al³⁹ en un modelo murino mostraron un desdoblamiento del espacio extracelular en la pared anterior de las ratas cuando se aumentaba la presión intraabdominal de la solución de diálisis de 0 a 4 cmH₂O. Se cree que la presión intraabdominal genera un flujo convectivo que fuerza al fármaco desde la cavidad peritoneal hacia el tejido subperitoneal. Por lo tanto, en los casos en los que no hay aumento de la presión intraabdominal, sería la presión intracapilar la predominante, lo que determinaría un mayor flujo desde el plasma hacia el líquido peritoneal que en sentido contrario.

Factores modificadores de la farmacocinética de la quimioterapia perioperatoria

El número de variaciones en los protocolos de tratamiento con quimioterapia intraperitoneal es extenso. Todas estas variaciones reflejan los intentos para mejorar la difusividad

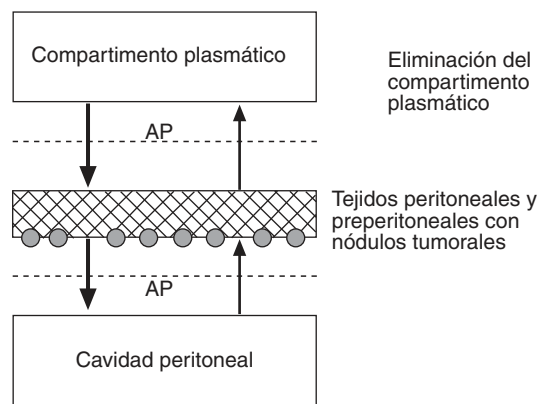


Fig. 4 - Modelo tricompartmental que considera la membrana peritoneal como otro compartimento independiente con capacidad para acumular fármaco. En este caso se representa una mayor velocidad de transferencia hacia la cavidad peritoneal que hacia el compartimento plasmático.

D, la permeabilidad P , el área efectiva de membrana o disminuir la constante k . El efecto farmacocinético de alguno de estos factores se explica a continuación.

Extensión de la peritonectomía

En contra de la intuición, la eliminación de la cobertura mesotelial, tal y como se realiza durante los procedimientos de peritonectomía, no altera significativamente las propiedades farmacocinéticas del peritoneo. Flessner et al³⁹ demostraron en un modelo murino que la eliminación de la capa de fluido retenido y la del recubrimiento mesotelial no influyen en el coeficiente de transferencia de masa (MTC) de la barrera. En humanos se puede obtener evidencia indirecta de esta hipótesis por el hecho de que la extensión de la peritonectomía en pacientes con CP apenas altera la farmacocinética de la quimioterapia intraperitoneal con mitomicina C o 5-FU^{40,41}. La

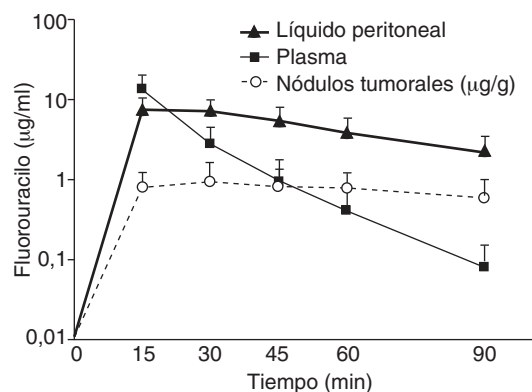


Fig. 5 - Farmacodinámica de 400 mg/m² de 5-fluorouracilo intravenoso durante quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con 3 l de solución.

investigación básica demuestra que la pared de los capilares sanguíneos y la matriz intersticial circundante forman las barreras para la transición de moléculas desde el espacio abdominopelviano⁴².

Temperatura

La adición de hipertermia a la solución de quimioterapia intraperitoneal puede aumentar la respuesta tumoral al fármaco por varios mecanismos. Primero, el calor tiene per se un efecto antitumoral directo. La hipertermia por encima de los 41 °C induce citotoxicidad selectiva en las células malignas por un mecanismo desconocido, para el que se han propuesto varias teorías: alteración de la reparación de ADN, desnaturalización proteínica e inhibición del metabolismo oxidativo en el microambiente de las células malignas que conduce a un aumento de la acidez, activación lisosomal y aumento de muerte celular^{43,44}. Sin embargo, también se sabe que las células reaccionan a la desnaturalización proteínica mediante la estimulación de las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*). Esto induce el desarrollo de tolerancia al calor en las células tumorales que puede ocasionar que la importancia clínica de este primer mecanismo sea poca⁴⁵. Segundo, los efectos citotóxicos de algunos agentes quimioterápicos aumentan al aplicar una moderada hipertermia. Este mecanismo se ha demostrado para la doxorubicina⁴⁶, los complejos del platino^{47,48}, la mitomicina C⁴⁶, melfalán⁴⁹, docetaxel, irinotecán y gemcitabina⁵⁰. Y tercero, este aumento en la respuesta puede ser consecuencia de una alteración en la profundidad de penetración del agente quimioterápico^{51,52}.

Presión

Como se ha comentado antes, el aumento de la presión intraabdominal produce un aumento de la difusividad y, por lo tanto, de la distancia de penetración y el efecto citotóxico de la quimioterapia intraperitoneal. Sin embargo, el límite clínico a la utilización del aumento de la presión intraabdominal lo dicta la tolerancia respiratoria y hemodinámica. En la práctica, las aplicaciones clínicas de HIPEC con presiones intraabdominales controladas hasta ahora se han limitado a paliación de ascitis maligna debilitante mediante HIPEC laparoscópico a 10-15 mmHg^{53,54}.

Soluciones portadoras

Se han valorado distintas soluciones en diferentes protocolos terapéuticos intentando aumentar la exposición peritoneal y del tumor residual al quimioterápico. Esto es especialmente importante en el contexto de la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC), donde el mantenimiento de un alto volumen de fluido intraabdominal durante largo tiempo aumenta la distribución del fármaco y la eficacia del tratamiento. Una solución de alto peso molecular tipo hetastarch o icodextrina, que mantiene una ascitis artificial, muestra una mayor disponibilidad de fármaco al aumentar el volumen de fluido peritoneal⁵⁵⁻⁵⁷.

Por contra, en la HIPEC, con un tiempo de permanencia intraabdominal relativamente corto, se podría esperar que un

portador hipotónico aumentara la absorción tisular y tumoral. Sin embargo, Elias et al⁵⁸ demostraron, con soluciones de dextrosa de 100 y 150 mOsm/l, que no sólo no aumenta la penetración tumoral, sino que además se produce una alta incidencia (50%) de sangrado peritoneal postoperatorio y trombocitopenia severa que han contraindicado el uso de portadores hipotónicos.

Agentes vasoactivos

Estos agentes pueden contribuir a un retraso en el aclaramiento de la cavidad peritoneal porque el flujo sanguíneo de la red vascular peritoneal y subperitoneal controlará, en gran medida, el movimiento de moléculas a través de los tejidos peritoneales y subperitoneales. Los resultados obtenidos respecto a los efectos de los agentes vasoactivos son confusos y a veces contradictorios, debido a la variedad de sistemas experimentales, complejas interacciones de efectos locorregionales y sistémicas de los agentes vasopresores y grandes diferencias entre la neovascularización de los nódulos tumorales y los capilares normales^{32,59-63}.

Dosificación de la quimioterapia intraperitoneal

Rubin et al⁶⁴ demostraron que no existe una correlación perfecta entre la superficie peritoneal, factor determinante en la absorción del fármaco, y la superficie corporal calculada. Sin embargo, el cálculo de la dosis de fármaco se realiza preferentemente en función de la superficie corporal, pues es un buen predictor del metabolismo del fármaco y, por lo tanto, es útil para estimar la toxicidad sistémica, y tanto más si el volumen de disolución también se determina por la superficie corporal⁶⁵.

Distribución de la quimioterapia intraperitoneal

Se ha descrito una amplia variedad de métodos, abiertos y cerrados, de administración de la quimioterapia intraperitoneal⁶⁶⁻⁷⁰. El método abierto de distribución de la solución de quimioterapia se realiza intraoperatoriamente (como HIPEC), ya que es el cirujano quien distribuye la solución en el abdomen al agitar manualmente las asas intestinales. Por el contrario, el método cerrado se puede utilizar como HIPEC o como EPIC, aunque en este caso la distribución de la solución por el abdomen depende de cambios posturales. En ambos casos resulta fundamental la ausencia de adherencias para obtener la máxima distribución del fármaco.

Teóricamente, las técnicas de abdomen cerrado tienen una menor pérdida de calor durante la perfusión y un menor riesgo medioambiental para el equipo quirúrgico, mientras que las técnicas de abdomen abierto proporcionan una mejor distribución espacial de la solución por la superficie peritoneal y una distribución del calor más uniforme⁶⁹. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha sido capaz de detectar ningún riesgo ocupacional para el personal sanitario⁷¹⁻⁷³ ni se ha podido demostrar que haya diferencias de eficacia entre las distintas formas de distribución del fármaco, ya que en los estudios existentes hasta la fecha sólo la extensión de la CP, la ausencia de enfermedad extraperitoneal y la

consecución de una citorreducción completa tienen correlación demostrada con la supervivencia.

Volumen de solución quimioterápica

Según la ecuación descrita sobre la transferencia de masa de la membrana peritoneoplasmática, aumentando la superficie de contacto de la solución aumenta la transferencia de masa. Keshabiah et al⁷⁴ demostraron un incremento en la transferencia de masa al aumentar el volumen de solución de diálisis. Elias et al⁷⁵ y Sugarbaker et al⁶⁵ comprobaron que a igual dosis total, una menor concentración de fármaco en la solución de quimioterapia condiciona una menor absorción y con ello una menor toxicidad sistémica, pero también una menor penetración en los nódulos cancerosos. Por ello concluyen que es necesario regular tanto la dosis de quimioterápico como el volumen de solución en función de la superficie corporal del paciente, y evitar la administración de volúmenes variables en función de la capacidad de la cavidad abdominal, que puede tener una superficie muy variable, con lo que resultan impredecibles la absorción total de fármaco y su toxicidad⁶⁵.

Algunas instituciones que utilizan el método cerrado de HIPEC calculan la dosis de fármaco por litro según la superficie corporal y lo diluyen en un gran volumen de solución portadora (hasta 6 l), que se deja en un reservorio⁷⁶⁻⁷⁹. Con este método la cantidad de solución de quimioterapia que entra en contacto con la superficie peritoneal puede variar en función de distintas condiciones (el grado de distensión de la cavidad abdominal inducido por la solución de quimioterapia —2 a 6 l—, el sexo del paciente, la cantidad de ascitis preoperatoria o la extensión de la resección visceral), lo que hace menos predecibles la absorción de fármaco y, por lo tanto, la toxicidad.

Duración

La duración de la HIPEC variará entre 30 y 90 min en función de las características farmacocinéticas y la dosis total del fármaco empleado.

Macromoléculas portadoras

La modulación de la farmacocinética de los quimioterápicos administrados intraperitonealmente mediante macromoléculas portadoras es una alternativa en fase de experimentación, sin que los resultados obtenidos permitan obtener conclusiones de momento^{80,81}.

Sensibilidad individual de los tumores al fármaco con o sin hipertermia

La selección de los fármacos utilizados en quimioterapia perioperatoria se ha basado en investigaciones en las respuestas obtenidas con la administración sistémica, en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del fármaco con la administración intraperitoneal, en el aumento de la citotoxicidad con la hipertermia y en la sinergia entre los agentes quimioterápicos. Sin embargo, los tumores son heterogéneos y tienen respuestas variables a los quimioterápicos^{82,83}, incluso

en el caso de muestras de CP⁸⁴. Pero aunque en el futuro se pueda realizar selección individualizada de fármacos en pacientes con CP, aún no hay datos prospectivos que respalden una mejoría en los resultados clínicos mediante la selección del fármaco basado en tests de sensibilidad in vitro.

Coordinación de la quimioterapia con la cirugía

Considerando el momento de aplicación de quimioterapia en relación con la cirugía en pacientes con CP, ésta se puede aplicar en cuatro momentos diferentes.

Quimioterapia de inducción intraperitoneal y/o intravenosa

También denominada *neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy* (NIPS), pretende reducir la cantidad de tumor a eliminar mediante cirugía citoreductora. Aunque se ha obtenido respuestas clínicas y radiológicas⁸⁵⁻⁸⁷, presenta algunas potenciales desventajas: adherencias de intervenciones quirúrgicas previas pueden interferir con una adecuada distribución del fármaco, son muy raras las respuestas completas o puede añadir morbilidad y mortalidad al tratamiento quirúrgico posterior⁸⁸. Por ello actualmente está en fase de evaluación cuando no se considera posible una citorreducción completa.

Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria

Ha sido la modalidad más utilizada, con mejorías clínicas constantes en muchos estudios en fase II y alguno en fase III¹¹⁻²³. Bien con técnica abierta, bien con técnica cerrada, cada vez son más los autores que se decantan por una estrategia de quimioterapia intraoperatoria bidireccional que combine quimioterapia intraoperatoria intravenosa e intraperitoneal hipertérmica para crear un gradiente de difusión bidireccional que optimice el aporte del quimioterápico a los nódulos peritoneales diana⁶⁰. Sin embargo, se debe depurar la combinación más eficaz de administración (perfusión continua frente a bolos frente a bolos repetidos), dosificación y combinación de fármacos en esta estrategia bidireccional.

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz

Utilizada en condiciones de normotermia y combinada o no con HIPEC⁸⁹, tiene algunas ventajas conceptuales: se administra tras la cirugía citoreductora en un momento con mínima enfermedad tumoral residual, se inicia antes de que cicatrice la herida, con lo que se minimiza el riesgo de alterar la distribución del fármaco por adherencias, y puede eliminar células atrapadas en depósitos de fibrina postoperatorios. La adecuada selección de agentes quimioterápicos según sus principios farmacológicos invita a utilizar fármacos específicos para el ciclo, como el 5-FU o los taxanes.

Quimioterapia combinada intraperitoneal y sistémica a largo plazo

Esta estrategia, adyuvante y no perioperatoria, ha demostrado en ensayos fase III mejorar la supervivencia de pacientes con

cáncer de ovario en estadio III óptimamente citorreducidos cuando se compara con quimioterapia exclusivamente intravenosa⁹⁰⁻⁹², si bien con importantes complicaciones que han limitado su utilización. También se puede emplear como un «puente quimioterápico» entre una cirugía incompleta inicial y la citorreducción definitiva.

Conclusiones

La administración de quimioterapia perioperatoria en pacientes con carcinomatosis peritoneal debe estar regida por principios farmacológicos. Los estudios de fracasos publicados sobre cirugía citorreductora más quimioterapia perioperatoria determinan que donde con más frecuencia recurre el cáncer es en la cavidad abdominopelviana^{93,94}. Coordinar la quimioterapia como una parte programada del tratamiento quirúrgico es crucial para el éxito del tratamiento de pacientes con enfermedad mínima residual tras cirugía citorreductora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:1545-50.
2. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:723-8.
3. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63:364-7.
4. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-63.
5. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938-47.
6. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1041-7.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
8. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40:256-60.
9. Speyer KL, Meyers CE. The use of peritoneal dialysis for delivery of chemotherapy to intraperitoneal malignancies. *Recent Results Cancer Res*. 1980;74:264-9.
10. Koga S, Shimizu N, Maeta M, Hamazoe R, Izumi A. Application of heat combined with antineoplastic agent administration in the treatment of cancer (with special reference to malignancy of the digestive system). *Gan To Kagaku Ryoho*. 1983;10:358-65.
11. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003;21:799-806.
12. 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.
13. Glehen O, Gilly FN, Sugarbaker PH. New perspectives in the management of colorectal cancer: what about peritoneal carcinomatosis? *Scand J Surg*. 2003;92:178-9.
14. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg*. 2003;138:26-33.
15. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1341-6.
16. Witkamp AJ, De Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, Van Slooten GW, et al. 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.
17. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 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. [Epub ahead of print].
18. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, 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.
19. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2702-13.
20. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1943-50.
21. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18:827-34.
22. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:484-92.
23. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4011-9.
24. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin North Am*. 2003;12:703-27.

25. Baron MA. Structure of the intestinal peritoneum in man. *Am J Anat.* 1941;69:439-97.
26. Dobbie JW. Ultrastructure and pathology of the peritoneum in peritoneal dialysis. En: Gokal R, Nolph K, editores. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1994. p. 17-45.
27. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2007;95:93-6.
28. Oosterling SJ, Van der Bij GJ, Van Egmond M, Van der Sijp JR. Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:29-37.
29. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:1-11.
30. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist.* 2005;10:112-22.
31. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:F433-42.
32. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:673-88.
33. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:480-7.
34. Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;25:389-94.
35. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28:159-65.
36. Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res.* 1979;39:3209-14.
37. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, 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.
38. 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.
39. Flessner M, Henegar J, Bigler S, Genous L. Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? *Perit Dial Int.* 2003;23:542-9.
40. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:108-12.
41. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology.* 1998;55:130-8.
42. Stelin G, Rippe B. A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. *Kidney Int.* 1990;38:465-72.
43. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:689-701.
44. Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol.* 1999;38:863-73.
45. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *Int J Hyperthermia.* 2005;21:681-7.
46. Hahn GM, Braun J, Har-Kedar I. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72:937-40.
47. Kusumoto T, Holden SA, Ara G, Teicher BA. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia.* 1995;11:575-86.
48. Barlogie B, Corry PM, Drewinko B. In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum(II) and mitomycin C. *Cancer Res.* 1980;40:1165-8.
49. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia.* 2002;18:307-15.
50. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:463-8.
51. Benoit L, Duvillard C, Rat P, Chauffert B. Effects de la température intra-abdominale sur la diffusion tissulaire et tumorale du cisplatine intrapéritonéal dans un modèle de carcinose péritonéale chez le rat. *Chirurgie.* 1999;124:375-9.
52. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;41:147-54.
53. 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.
54. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, 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.
55. Pestieu SR, Schnake KJ, Stuart OA, Sugarbaker PH. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47:269-76.
56. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal paclitaxel with different carrier solutions. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:405-10.
57. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:813-24.
58. Elias D, El Otmany A, Bonnay M, Paci A, Ducreux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology.* 2002;63:346-52.
59. Chauffert B, Favoulet P, Polycarpe E, Duvillard C, Beltramo JL, Bichat F, et al. Rationale supporting the use of vasoconstrictors for intraperitoneal chemotherapy with platinum derivatives. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:835-48.
60. Enslinger WD, Gyves JW. Regional chemotherapy of neoplastic diseases. *Pharmacol Ther.* 1983;21:277-93.
61. Favoulet P, Magnin G, Guillard JC, Beltramo JL, Osmak L, Benoit L, et al. Pre-clinical study of the epinephrine-cisplatin association for the treatment of intraperitoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:59-64.
62. Molucon-Chabrot C, Isambert N, Benoit L, Zanetta S, Fraisse J, et al. Feasibility of using intraperitoneal epinephrine and

- cisplatin in patients with advanced peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Drugs*. 2006;17:1211-7.
63. Lindnér P, Heath D, Howell S, Naredi P, Hafström L. Vasopressin modulation of peritoneal, lymphatic, and plasma drug exposure following intraperitoneal administration. *Clin Cancer Res*. 1996;2:311-7.
 64. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci*. 1988;295:453-8.
 65. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57:703-8.
 66. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C, et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg*. 1990;212:592-6.
 67. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer*. 1990;65:65-71.
 68. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures. *Chirurgie*. 1999;124:380-9.
 69. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Invest*. 2000;1:431-9.
 70. Sugarbaker PH. An instrument to provide containment of intraoperative intraperitoneal chemotherapy with optimized distribution. *J Surg Oncol*. 2005;92:142-6.
 71. Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:623-6.
 72. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:186-91.
 73. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinath G, Angerer J, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1222-5.
 74. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4:1820-6.
 75. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin North Am*. 2003;12:755-69.
 76. Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer*. 2004;100:1943-50.
 77. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregni E, Laterza B, Oliva DG, 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.
 78. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004;139:20-6.
 79. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*. 1994;41:124-9.
 80. Colombo PE, Boustta M, Poujol S, Pinguet F, Rouanet P, Bressolle F, et al. Biodistribution of doxorubicin-alkylated poly(L-lysine citramide imide) conjugates in an experimental model of peritoneal carcinomatosis after intraperitoneal administration. *Eur J Pharm Sci*. 2007;31:43-52.
 81. Kimura M, Konno T, Miyamoto Y, Kojima Y, Maeda H. Intracavitary administration: pharmacokinetic advantages of macromolecular anticancer agents against peritoneal and pleural carcinomas. *Anticancer Res*. 1998;18:2547-50.
 82. Nygren P, Fridborg H, Csoka K, Sundström C, De la Torre M, Kristensen J, et al. Detection of tumor-specific cytotoxic drug activity in vitro using the fluorometric microculture cytotoxicity assay and primary cultures of tumor cells from patients. *Int J Cancer*. 1994;56:715-20.
 83. Larsson R, Kristensen J, Sandberg C, Nygren P. Laboratory determination of chemotherapeutic drug resistance in tumor cells from patients with leukemia, using a fluorometric microculture cytotoxicity assay (FMCA). *Int J Cancer*. 1992;50:177-85.
 84. Mahteme H, Von Heideman A, Grundmark B, Tholander B, Pålman L, Glimelius B, et al. Heterogeneous activity of cytotoxic drugs in patient samples of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Jun 15 [Epub ahead of print].
 85. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:661-5.
 86. Sugarbaker PH. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res*. 1996;82:317-25.
 87. Zylberberg B, Dormont D, Jankiewicz S, Darai E, Bretel JJ, Poncelet C, et al. Response to neo-adjuvant intraperitoneal and intravenous immunochemotherapy followed by interval secondary cytoreduction in stage IIIC ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001;22:40-5.
 88. Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery*. 1993;113:631-6.
 89. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res*. 1990;50:5790-4.
 90. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;335:1950-5.
 91. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group,

-
- and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001-7.
92. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
93. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2289-99.
94. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2281-8.