



Original

Experiencia inicial del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal irreseccable con PIPAC

Marta Cuadrado Ayuso^{a,*}, Jacobo Cabañas Montero^a, Pablo Priego Jiménez^a, Sara Corral Moreno^a, Federico Longo Muñoz^b, Vanesa Pachón Olmos^b, José María Fernández Cebrián^a y Julio Galindo Álvarez^a

^a Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2020

Aceptado el 26 de junio de 2020

On-line el 3 de agosto de 2020

Palabras clave:

PIPAC

Carcinomatosis peritoneal

Quimioterapia intraperitoneal

Laparoscopia

RESUMEN

Introducción: La carcinomatosis peritoneal se asocia a un mal pronóstico y las opciones terapéuticas son limitadas. El desarrollo de la quimioterapia intraperitoneal presurizada en aerosol (PIPAC) ofrece una alternativa de tratamiento paliativo para estos pacientes con una baja tasa de morbilidad. Nuestro objetivo es evaluar la implantación y la experiencia inicial de PIPAC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal irreseccable en nuestro centro.

Material y métodos: Realizamos un estudio prospectivo incluyendo todos los pacientes a los que se les realizó PIPAC entre enero de 2019 y febrero de 2020 en nuestro hospital. Se recogieron: el origen del tumor primario, el volumen de ascitis, la extensión de la carcinomatosis peritoneal, el régimen de quimioterapia aplicada, el tiempo quirúrgico, las complicaciones postoperatorias, la estancia hospitalaria y la mortalidad.

Resultados: Analizamos 9 PIPAC realizadas en 5 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen gástrico, ovárico y neoplasia mucinosa apendicular. La tasa de acceso a la cavidad peritoneal fue del 100%. El PCI medio fue 27,6 (24-35). El tiempo quirúrgico medio fue de 93 min (70-125). En nuestra serie solo hubo una complicación Clavien-Dindo II (1/9 procedimientos). La estancia hospitalaria media fue de 2 días (1-4). La mortalidad fue del 0%.

Conclusión: La implantación de PIPAC en nuestro centro se ha llevado a cabo con seguridad, pudiendo afirmar que es una técnica reproducible y con una baja tasa de morbilidad en nuestra experiencia inicial.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.cuadrado@salud.madrid.org (M. Cuadrado Ayuso).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.06.020>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Initial Single-center Experience of PIPAC in Patients With Unresectable Peritoneal Metastasis

ABSTRACT

Keywords:

PIPAC
Peritoneal carcinomatosis
Intraperitoneal chemotherapy
Laparoscopy

Introduction: Peritoneal carcinomatosis remains a condition with poor prognosis and limited therapeutic options. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) has been developed as a new tool for delivering intraperitoneal chemotherapy with low morbidity. The aim of this study was to evaluate the initial experience of PIPAC in patients with peritoneal carcinomatosis at our hospital.

Methods: A prospective study between January 2019 and February 2020 was carried at a tertiary public hospital. Primary tumor, ascites volume, PCI, chemotherapy regimen, operative time, morbidity, length of hospital stay and mortality were recorded for analysis.

Results: We analyzed 9 PIPAC procedures performed in 5 patients. Median PCI was 27.6 (24-35). Median surgical time was 93 minutes (70-125). Only one adverse event occurred out of 9 procedures (Clavien-Dindo II). Median length of hospital stay was 2 days (1-4). Mortality was 0%.

Conclusion: PIPAC seems to be a feasible and safe procedure to treat peritoneal carcinomatosis, with low morbidity and short hospital stay.

© 2020 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal, definida como la presencia de depósitos metastásicos en la cavidad peritoneal, es una manifestación frecuente de neoplasias de distinto origen: ginecológicas, digestivas y peritoneales. Está asociada a un mal pronóstico, así como a una mala calidad de vida por la aparición frecuente de ascitis, obstrucción intestinal y dolor abdominal¹⁻².

El tratamiento tradicional es la quimioterapia sistémica paliativa, si bien no está exenta de efectos secundarios y los resultados obtenidos son limitados, en parte por la existencia de la barrera peritoneo-plasmática, que dificulta el paso del quimioterápico a la cavidad peritoneal³⁻⁴.

Sugarbaker⁵ propuso un tratamiento multimodal combinando la cirugía citoreductora (CRS) asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con la intención de ofrecer un tratamiento intensivo a los pacientes con afectación de la cavidad peritoneal⁶. Este tratamiento está indicado en pacientes seleccionados, con histologías determinadas y extensión limitada de la enfermedad variando el límite de PCI establecido en función del origen del tumor primario, donde ha demostrado mejorar la supervivencia de forma significativa⁷⁻¹⁰.

En 2011 se desarrolló una nueva técnica para la administración de quimioterapia intraperitoneal, la *Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy* (PIPAC). Como ventajas aporta el abordaje mínimamente invasivo, una mejor distribución y penetración tisular del agente quimioterápico y la posibilidad de repetir el tratamiento cada 6-8 semanas¹¹⁻¹².

Hasta la fecha, múltiples grupos han presentado buenos resultados, con bajas tasas de morbimortalidad asociadas al procedimiento, estableciéndose como una opción de tratamiento paliativo para los pacientes con carcinomatosis peritoneal que no son candidatos al tratamiento con CRS y HIPEC¹³⁻¹⁷.

Nuestro objetivo es analizar los resultados iniciales con la implantación de PIPAC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal irreseccable en un hospital de tercer nivel público de la Comunidad de Madrid.

Material y métodos

Entre enero de 2019 y febrero de 2020 se evaluaron 7 pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal (1 cáncer ovario, 5 cáncer gástrico, 1 neoplasia mucinosa apendicular) no subsidiarios de tratamiento con CRS y HIPEC, para PIPAC.

En este periodo realizamos 9 procedimientos en 5 pacientes. En dos pacientes no fue posible realizar el tratamiento por complicaciones previas al tratamiento: una paciente desarrolló una insuficiencia renal terminal diagnosticada en la analítica preoperatoria y otra paciente una obstrucción intestinal previo a la programación del primer ciclo de PIPAC, por lo que no recibieron tratamiento (fig. 1).

Los pacientes fueron evaluados en un comité multidisciplinar, posteriormente aprobados de forma individual en el comité del uso de medicamentos en situaciones especiales, y firmaron un consentimiento informado específico. Se programaron para 3 ciclos de PIPAC previstos cada 6-8 semanas. A todos los pacientes se les administró en el intervalo quimioterapia sistémica según el esquema de tratamiento que se refleja en la figura 2.

En base a la experiencia de otros centros, y dada la ausencia de datos que determinen la eficacia del tratamiento con PIPAC, considerándolo un tratamiento paliativo dentro de las indicaciones, incluimos en nuestro protocolo las situaciones en las que no exista una alternativa terapéutica con eficacia demostrada, como son: pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, apendicular, ovárico, gástrico o mesotelioma, en los que no esté indicada la cirugía con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica por extensa afectación, en ausencia de metástasis a distancia y pacientes con carcinomatosis peritoneal de cualquier otro origen en los que

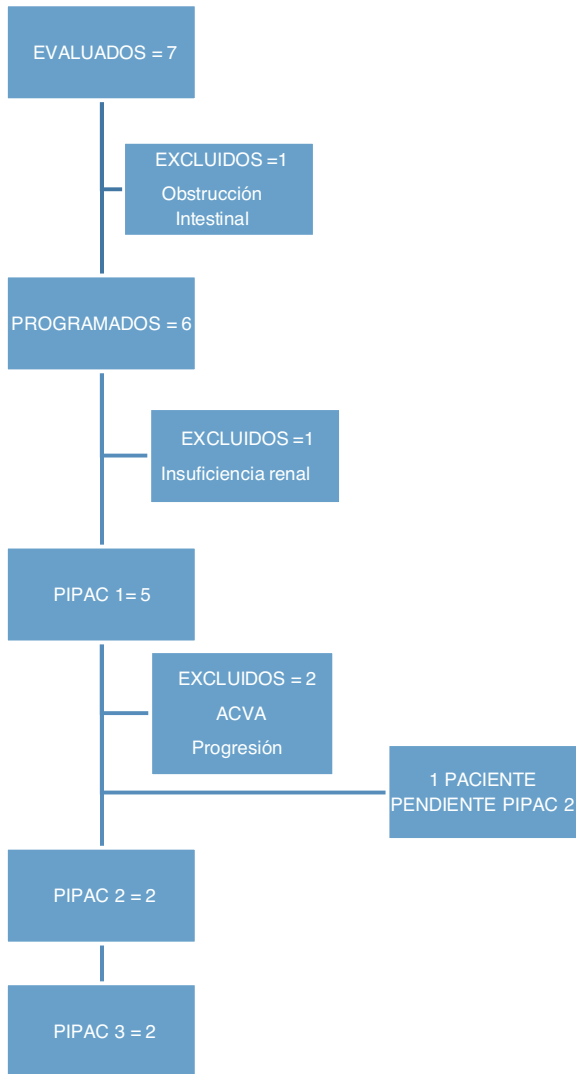


Figura 1 - Diagrama de flujo.

no está indicada la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, independientemente del grado de afectación peritoneal. Como contraindicaciones se establecen: presencia de metástasis extraperitoneales, obstrucción intestinal clínica o radiológica, y perforación de víscera hueca o sospecha de lesión durante el acceso laparoscópico.

Técnica quirúrgica

Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por cirujanos acreditados para la realización de PIPAC. Se administró profilaxis tromboembólica 12 h antes del procedimiento y profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g. Bajo anestesia general, se realizó el neumoperitoneo con aguja de Veress en hipocondrio izquierdo en pacientes con cirugías abdominales previas en los que el acceso a la cavidad abdominal puede estar comprometido por la existencia de adherencias; se empleó la ecografía para valorar la movilidad de las asas intestinales y seleccionar el punto de inserción de la aguja de Veress.

Cuando se alcanzó una presión de 14 mmHg, se introdujo un trocar con balón de 5 mm en el punto de inserción de la aguja de Veress, empleando durante el procedimiento una óptica de 5 mm y 30°. Se evaluó en primer lugar la línea media para la colocación bajo visión directa del trocar con balón de 12 mm. Tras la evacuación y cuantificación de las ascitis y la toma de citología, se realizó la exploración sistemática de la cavidad peritoneal y la determinación del PCI. Se tomaron biopsias, con una pinza de biopsia laparoscópica, de 4 cuadrantes siempre que fue posible, dejando marcados los puntos con clips para identificarlos en los ciclos de PIPAC sucesivos.

Con la óptica fija en el trocar de 5 mm se introdujo el nebulizador (Capnopen®) de manera que quedase visible durante todo el procedimiento. Se conectó el inyector de alta presión al nebulizador, dejando cubierto el sistema con una funda de cámara para la prevención de vertidos accidentales. Se verificó la dosis de quimioterápico a administrar y la estanqueidad del sistema manteniendo el neumoperitoneo estable a una presión de 12 mmHg con un flujo menor de 0,1 ml/s (fig. 3).

El tipo de quimioterapia empleada fue doxorubicina 1,5 mg/m² y cisplatino 7,5 mg/m² en todos los pacientes, según el protocolo; el fármaco de elección depende del origen del tumor primario, estando indicado el oxaliplatino en la carcinomatosis de origen colorrectal, y la doxorubicina asociada a cisplatino en el resto de tumores. El inicio de la nebulización se realizó de forma remota, abandonando todo el personal el quirófano previo al comienzo de la infusión. Tras la nebulización se mantuvo el capnoperitoneo durante 30 min y posteriormente se evacuó a través de un sistema cerrado conectado a 2 filtros y al sistema de extracción de gases del hospital.

Utilizamos una lista de verificación específica previo al inicio de la infusión de quimioterápico con el objetivo de detectar y minimizar errores durante el procedimiento.

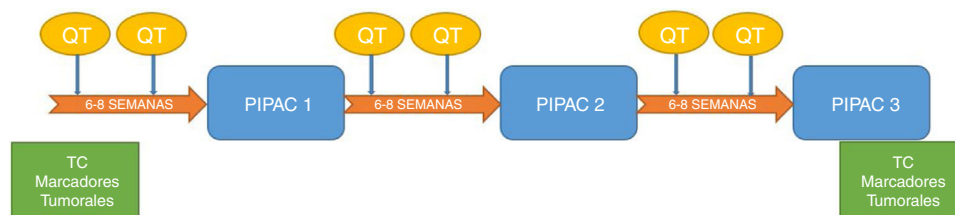


Figura 2 - Esquema de tratamiento combinado QT y PIPAC.

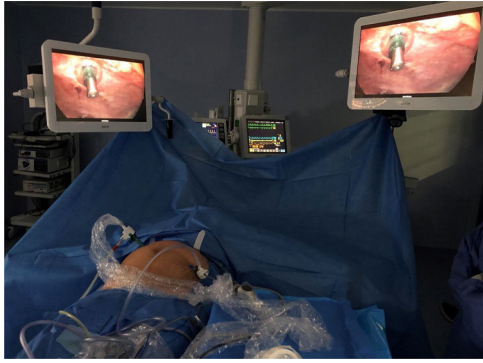


Figura 3 – Imagen del quirófano.

Análisis estadístico

Los datos de todos los pacientes fueron recogidos de forma prospectiva, incluyendo volumen de ascitis, PCI, toma de biopsias y la aparición de complicaciones en el postoperatorio según la clasificación de Clavien-Dindo, así como la estancia hospitalaria y la mortalidad.

Para el análisis estadístico empleamos el programa SPSS Statistics versión 23 (SPSS Inc, Chicago, IL); para las variables cuantitativas empleamos la media y el rango, y las variables cualitativas se expresan en valor absoluto y porcentaje (%).

Resultados

Analizamos 9 PIPAC realizados en 5 pacientes. El origen de la carcinomatosis peritoneal fue gástrico en 3 pacientes (60%), ovárico en un paciente (20%) y neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado en un paciente (20%). La carcinomatosis peritoneal fue sincrónica en 2 pacientes (40%) y metacrónica en 3 pacientes (60%). En 4 de los pacientes se había realizado cirugía del tumor primario previamente: gastrectomía total laparoscópica en un paciente, gastrectomía total abierta en un paciente, apendicectomía laparoscópica en un paciente y dos CRS en una paciente. Todos los pacientes habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa a la indicación de PIPAC.

Las características de los pacientes se recogen en la [tabla 1](#).

El acceso a la cavidad peritoneal fue posible en los 9 procedimientos; en los pacientes con cicatrices de cirugías previas empleamos la ecografía para guiar el acceso. Encontramos adherencias en los pacientes con cirugía abierta previa, más evidentes en la línea media, obligando a desplazar el punto de colocación del trocar de 12 mm; no objetivamos adherencias en los pacientes con cirugía laparoscópica previa.

Los hallazgos intraoperatorios y la quimioterapia empleada se recogen en la [tabla 2](#).

En nuestra serie registramos una única complicación en el postoperatorio en relación con la colocación del trocar: la paciente presentó anemia el primer día postoperatorio, sin repercusión hemodinámica, requiriendo transfusión de dos concentrados de hemáties y posteriormente la aparición de un hematoma en flanco izquierdo, que se resolvió sin incidencia. (Clavien-Dindo II). La mortalidad postoperatoria

Tabla 1 – Características de los pacientes

Características	n	(%)
Sexo		
Masculino	2	40%
Femenino	3	60%
Edad		
Media	61,6	
Rango	50-74	
Tumor primario		
Ovario	1	20%
Gástrico	3	60%
N. mucinosa apendicular	1	20%
Cronología		
Sincrónica	2	40%
Metacrónica	3	60%
Cirugía previa		
Abierta	2	60%
Laparoscópica	2	
Total	5	

Tabla 2 – Hallazgos intraoperatorios

Características	n	(%)
Acceso	9	100%
Ascitis		
Sí	5	55%
No	4	45%
Volumen ascitis		
Media	2.642	
Rango	1.200-5.360	
PCI		
Media	27,6	
Rango	24-35	
Biopsias		
Media	2,44	
Rango	1-4	
Quimioterapia		
Cis + Dox	9	100%
Tiempo quirúrgico		
Media	93	
Rango	70-125	

(considerada hasta 30 días) fue del 0% en nuestra serie. La estancia media fue de 2 días (rango 1-4).

Tres pacientes recibieron un único ciclo de PIPAC. Un paciente presentó un ACVA y deterioro funcional, por lo que no se programó la segunda PIPAC. Una paciente presentó dolor lumbar, por lo que se realizó un TC en la que se objetivó aparición de metástasis óseas, por lo que se decidió no continuar el tratamiento por progresión de enfermedad extraperitoneal. Una paciente está pendiente de continuar tratamiento.

Dos pacientes completaron 3 ciclos de PIPAC, recibiendo quimioterapia sistémica en los intervalos de la cirugía. La respuesta de los pacientes que completaron los 3 ciclos de PIPAC se recoge en la [tabla 3](#). Una paciente en la que se consiguió el control de la ascitis, sin mejoría de la afectación peritoneal entre PIPAC 2 y PIPAC 3, se decidió no continuar y

Tabla 3 – Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) y PCI

	PIPAC 1	PIPAC 2	PIPAC 3
Caso 1			
Ascitis	5.360 ml	2.600 ml	1.850 ml
PCI	27	25	31
PRGS			
Medio		2	2
Mejor		1	1
Peor		4	3
Caso 2			
Ascitis	< 100 ml	< 100 ml	< 100 ml
PCI	28	24	24
PRGS			
Medio		NE	NE
Mejor		NE	NE
Peor		NE	NE

NE: no evaluable (mucina acelular).

mantener con QT sistémica. A los 30 días presentó ascitis refractaria y se realizó tratamiento con HIPEC sin ser efectivo, requiriendo colocación de drenaje para evacuación periódica de la ascitis. La supervivencia fue de 15 meses. El segundo paciente, con una carcinomatosis de origen en una neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado, se consideró inicialmente irresecable por afectación extensa de intestino delgado, presentó buena respuesta con disminución de los implantes sobre el intestino delgado, decidiéndose rescate con CRS y HIPEC, que se realizó a las 8 semanas de PIPAC 3.

Discusión

PIPAC supone una nueva técnica para la administración de quimioterapia intraperitoneal en forma de aerosol por vía laparoscópica, y de esta manera se consigue una mejor distribución del agente quimioterápico y una mayor penetración tisular^{11,18}. La posibilidad de administrar el tratamiento de forma repetida nos permite evaluar la respuesta del tumor macroscópicamente en las laparoscopias sucesivas así como histológicamente por la toma de biopsias; para ello se ha desarrollado el *Peritoneal Regression Grade Score* (PRGS), que nos permite establecer el grado de respuesta en las biopsias consecutivas¹⁹.

A falta de ensayos clínicos que demuestren la eficacia oncológica de PIPAC en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal¹⁷, y tras las experiencias en otros centros donde se ha puesto de manifiesto la seguridad de la combinación del tratamiento con PIPAC de forma alterna con quimioterapia sistémica, adoptamos el esquema de tratamiento propuesto en el que se administran dos ciclos de quimioterapia sistémica entre los ciclos de PIPAC^{20,21}, si bien con la combinación de ambos tratamientos es difícil interpretar el efecto de cada uno de ellos individualmente. El potencial papel de PIPAC, como tratamiento paliativo, es controlar la progresión de los implantes peritoneales, con el teórico beneficio de controlar la sintomatología asociada, ascitis, obstrucción... por lo que mejoraría la calidad de vida y, por otro lado, podría mejorar la supervivencia de estos pacientes. Dada la capacidad de inducir regresión de los implantes y, por tanto, la disminución del PCI

en algunos casos, también se ha descrito la posibilidad de emplear PIPAC como tratamiento neoadyuvante para el rescate con CRS y HIPEC²².

Estudios recientes muestran que se trata de una técnica reproducible y segura²³⁻²⁵, donde uno de los factores limitantes es el acceso a la cavidad peritoneal. La mayoría de los pacientes candidatos a PIPAC han tenido cirugías abdominales previas, y en la literatura se describe un porcentaje de imposibilidad de acceso a la cavidad abdominal que varía entre el 0 y el 35%²⁵. En nuestra experiencia el acceso fue posible en el 100% de los procedimientos, a pesar de incluir un alto porcentaje de pacientes con cirugías previas (80%).

La morbilidad en las distintas series publicadas varía entre el 0 y el 15,9%^{14,24-28}. Algunos grupos distinguen entre complicaciones en el periodo intraoperatorio, donde lo más frecuente son las lesiones de intestino delgado, y en el periodo postoperatorio. En nuestro centro no tuvimos ninguna complicación en el intraoperatorio, y tan solo hubo una complicación postoperatoria (Clavien-Dindo II): un hematoma en flanco izquierdo en relación con el punto de inserción del trocar de 5 mm, lo que supone una morbilidad del 11% debido al pequeño tamaño de la muestra pero que concuerda con la literatura publicada.

El tiempo quirúrgico ha sido recogido por distintos grupos, con un tiempo medio entre 86 y 100 min, similar al tiempo quirúrgico en nuestra experiencia, que fue de 93 min; probablemente esta concordancia se debe a la estandarización de la técnica así como a la necesidad de acreditación previa al inicio del programa en los distintos hospitales^{13,15,16}.

La estancia media postoperatoria en nuestra serie fue de 2 días, un día menos que la publicada por otros grupos, donde la estancia fue de 3 días, tanto en el estudio multicéntrico de Alyami et al.¹⁴ como en el análisis retrospectivo de Hübner et al.²⁵, si bien en la mayoría de los artículos publicados no se menciona este dato. Debido a la buena experiencia inicial, se ha llegado a plantear la posibilidad de realizar el procedimiento de forma ambulatoria²⁹, lo que en nuestra experiencia parece factible, dado que el 89% de los pacientes fueron dados de alta a las 24 h de la intervención y la tasa de reingresos fue del 0%.

Respecto a la mortalidad, se recogen cifras en las distintas series que varían entre el 0 y el 6,85%^{14,23}, si bien en estos estudios se discute la implicación de PIPAC como la causa directa de la muerte. En nuestra serie la mortalidad fue del 0% incluyendo el seguimiento hasta el 30 día postoperatorio.

Las limitaciones de este estudio son, por un lado, el pequeño número de pacientes incluidos: solo 7 pacientes fueron evaluados para recibir tratamiento con PIPAC, y en 2 de ellos la progresión de la enfermedad en el intervalo hasta la programación quirúrgica imposibilitó el tratamiento. Creemos que la falta de ensayos clínicos en los que se evalúe la eficacia oncológica de PIPAC dificulta que se incorpore dentro de la práctica clínica habitual. Por otro lado, la variabilidad del origen del tumor primario, la extensión y la cronología hacen imposible comparar o evaluar la respuesta al tratamiento en nuestra serie. Hasta la fecha solo se ha publicado la experiencia del primer procedimiento de PIPAC realizado en España³⁰, por lo que nos parece interesante comunicar nuestros resultados tras un año de implantación de este tratamiento en el hospital.

Podemos concluir que la implantación de PIPAC en un hospital público de tercer nivel es factible. La experiencia inicial en nuestro centro ha puesto de manifiesto que se trata de una técnica segura asociada a una estancia hospitalaria corta, si bien es necesaria la realización de estudios controlados para llegar a establecer su eficacia y sus indicaciones.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6979-94.
- Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:284-98.
- Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol*. 2011;22:2250-6.
- Lambert L, Hendrix RJ. Palliative management of advanced peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27:585-602.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998;14:254-61.
- Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: New management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol*. 2004;91:219-28.
- Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:230-40.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-8.
- Auer RC, Sivajohanathan D, Biagi J, Conner J, Kennedy E, May T. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:76-95.
- Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery. HIPEC: a systematic review of survival, mortality, morbidity. *J Surg Oncol*. 2011;104:692-8.
- Solass W, Kerb R, Murdter T, Nadiradze G, Giger-Pabst U, Strumberg D, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:553-9.
- Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery, the related device. *Surg Endosc*. 2012;26:1849-55.
- Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 1;10.
- Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. Multicentric Initial Experience with the Use of the Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in the Management of Unresectable Peritoneal Carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:2178-83.
- Hübner M, Teixeira Farinha H, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloseret D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6852749.
- Robella M, Vaira M, de Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: An innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016;29:128.
- Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2017;104:669-78.
- Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabacki B, Diaz-Carballo D, et al. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2275-80.
- Solass W, Sempoux C, Detlefsen S, Carr NJ, Bibeau F. Peritoneal sampling, histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). *Pleura Peritoneum*. 2016;1:99-107.
- Robella M, Vaira M, de Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: An innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016 29;14:128.
- Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019;20:e368-77.
- Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2016;14:253. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-016-1008-0>. Published 2016 Sep 27..
- Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2017;104:669-78.
- Kurtz F, Struller F, Horvath P, Solass W, Bösmüller H, Königsrainer A, et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;24. 2018:2743985.
- Hübner M, Teixeira Farinha H, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloseret D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017. 2017:6852749.
- Ceribelli C, Debs T, Chevallier A, Piche MA, Bereder JM. Initial experience of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a French hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) expert center. *Surg Endosc*. 2020;34:2803-6.

27. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:367-73.
28. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, Eveno C, Gagnière J, Pache B, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:2386-91.
29. Graversen M, Lundell L, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum.* 2018;3:20180128.
30. Alonso-Gómez J, Silvestre-Rodríguez J, Bermejo-Guillén MI, Artiles-Armas M, Marchena-Gómez J. First PIPAC treatment in a Spanish public hospital: A novel technique for the treatment of carcinomatosis. *Cir Esp.* 2019;97:181-2.