



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Experiencia institucional de la citorreducción con peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario



V.M. Vargas-Aguilar^{a,*}, O.F. Quijano-Castro^a, E.R. Rocha-Guevara^a
y V.M. Vargas-Hernández^b

^a Ginecología Oncológica, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

^b Ginecología Oncológica, Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional «La Raza», México D.F., México

Recibido el 27 de octubre de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Neoplasia ovárica;
Cirugía
citorreductora;
Perfusión regional de
quimioterapia;
Infusión
intraperitoneal

Resumen

Antecedentes: El tratamiento para cáncer de ovario es cirugía citorreductora primaria óptima y quimioterapia adyuvante basada en platinos. La mayoría se diagnostica en etapas avanzadas; la cirugía en enfermedad recurrente no se asocia con aumento en la sobrevida global. El manejo con quimioterapia intraperitoneal expone el tejido tumoral a altas concentraciones dentro de la cavidad peritoneal. La toxicidad, morbilidad perioperatoria o efectos por la hipertermia no están establecidos. La morbimortalidad asociada con citorreducción oncológica radical y quimioterapia abdominal es alta, puede derivar directamente de la cirugía, de la quimioterapia o de ambas. Se han publicado cifras del 0% al 43% de morbilidad y del 0-20% de mortalidad.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, no experimental y descriptivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario recurrente o avanzado, tratadas con peritonectomía pélvica o total y cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal. Se realizó el análisis con estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados: La mortalidad perioperatoria fue del 0%, una paciente a la que se le realizó resección intestinal con peritonectomía pélvica presentó trombosis venosa profunda, sepsis abdominal por dehiscencia de colo-recto anastomosis. Ninguna paciente presentó complicaciones secundarias al uso de quimioterapia intraperitoneal.

Conclusiones: La morbimortalidad, encontradas tras el procedimiento de peritonectomía total o pélvica, y quimioterapia intraperitoneal en nuestra institución, se sitúa en la media de los resultados publicados a nivel mundial.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: v.vargas.aguilar@hotmail.com, victor.vargas.md@gmail.com (V.M. Vargas-Aguilar).

KEYWORDS

Ovarian neoplasms;
Cytoreduction
surgical procedures;
Regional perfusion
cancer
chemotherapy;
Intraperitoneal
infusions

Institutional experience of cytoreductive surgery with peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer

Abstract

Background: Treatment for ovarian cancer consists of primary cytoreductive surgery and platinum-based adjuvant chemotherapy. Most patients are diagnosed when the disease is at an advanced stage. Surgery for recurrent disease is not associated with increased overall survival. Intraperitoneal chemotherapy exposes tumoural tissue to high doses within the peritoneal cavity. Perioperative morbidity, toxicity, and the effects of hyperthermia have not been established. The morbidity and mortality associated with ultraradical cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy are high and may be directly due to the surgery, the chemotherapy, or both. Studies have reported morbidity and mortality rates of 0% to 43% and 0% to 20%, respectively.

Material and method: An observational, retrospective, non-experimental, descriptive study was carried out in patients with advanced or recurrent ovarian cancer treated with cytoreductive surgery with total or partial peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. A descriptive statistical analysis was performed with measurement of central tendency and dispersion.

Results: Perioperative mortality was 0%. One patient with intestinal resection and pelvic peritonectomy developed complications with deep venous thrombosis and abdominal sepsis due to colorectal anastomotic dehiscence. No patients developed complications due to intraperitoneal chemotherapy.

Conclusions: The morbidity and mortality rates associated with total or partial peritonectomy with intraperitoneal chemotherapy in our institution are similar to those reported in other institutions.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Antecedentes

El cáncer de ovario es el sexto en frecuencia, y por lo general se diagnostica en etapas avanzadas, es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. Pacientes con cáncer de ovario recurrente son incurables con las terapias actuales, y la esperanza de vida es de 12 a 18 meses después del diagnóstico^{1,2}. La quimioterapia intraperitoneal hipertermica aumenta la eficacia terapéutica^{3,4}.

La cirugía en enfermedad recurrente no aumenta la supervivencia global⁵. El manejo con quimioterapia intraperitoneal expone el tejido tumoral a altas concentraciones dentro de la cavidad peritoneal; la hipertermia ha demostrado mejorar la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad⁶. La toxicidad o morbilidad perioperatoria no está establecida y no puede considerarse como manejo estándar^{7,8}. Los esquemas basados en cisplatino o mitomicina pueden usarse con hipertermia; esquemas de cisplatino, carboplatino o paclitaxel están establecidos en normotermia⁹. Se sugieren dosis de 80 a 100 mg/m² de cisplatino en hipertermia¹⁰, sin embargo a dosis de cisplatino 75 mg/m² a 41,5°C durante 90 min no registraron muertes ni toxicidades severas, reportando un 93% de remisión completa y un 7% de progresión¹¹.

La administración de quimioterapia intraperitoneal expone concentraciones más altas de citostáticos, minimizando la toxicidad sistémica¹². La barrera peritoneoplasmática disminuye la absorción de sustancias de alto peso molecular, permitiendo un mayor tiempo de exposición peritoneal¹³. Los fármacos citostáticos deben ser

hidrosolubles y con alto peso molecular, tener sinergia con la hipertermia, no ser específicos del ciclo celular y tener vida media corta ≤ 90 min¹⁴.

La morbimortalidad puede derivar directamente de la cirugía, de la quimioterapia o de ambas. Se han publicado tasas muy diversas, con cifras del 0% al 43% de morbilidad y del 0-20% de mortalidad¹⁵⁻¹⁸. La duración de la cirugía y la pérdida hemática son factores que se han relacionado con la morbilidad¹⁹. No existen estudios comparativos que permitan determinar si la utilización de quimioterapia intraabdominal aumenta la incidencia de complicaciones respecto a la cirugía sola²⁰.

Las principales causas de muerte son la sepsis secundaria a perforación intestinal o dehiscencia de anastomosis, fistulas intestinales, fugas biliares, pancreatitis o hemorragias postoperatorias. Las complicaciones sistémicas son la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, el neumotórax, la insuficiencia cardíaca, los infartos cerebrales o la toxicidad hematológica²¹. Están relacionadas las pérdidas hemáticas con la morbilidad perioperatoria, presentando complicaciones grado III-IV aquellas que recibieron una o más transfusiones¹⁷; la curva de aprendizaje necesaria para reducir la mortalidad y morbilidad es de 130 casos²².

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, no experimental y descriptivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario recurrente o avanzado, valorados en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de

Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, tratadas con peritonectomía pélvica o total y cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal de marzo del 2012 a julio de 2014. Se realizó el análisis con estadística descriptiva (razones, proporciones y frecuencias) con medidas de tendencias central (mediana, media, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Resultados

En 13 pacientes (n = 100%) el 45% tenían cáncer ovárico avanzado y el 55% cáncer de ovario recurrente. La edad media al momento de la cirugía fue de 50 años; 9 pacientes tenían el antecedente de tabaquismo antes de la enfermedad oncológica. En cuanto a comorbilidades 3 con hipertensión arterial sistémica, una con hipotiroidismo y una paciente con insuficiencia renal crónica de causa no especificada. La histología reportada más frecuente fue el carcinoma seroso de alto grado en 10 (85%), y 3 (15%) otras histologías, entre ellas papilar y endometroide.

Dentro de los antecedentes quirúrgicos de las pacientes a 9 (70%) se les realizó laparotomía diagnóstica o citorreductora como parte inicial del manejo oncológico, siendo la cirugía más frecuente la laparotomía diagnóstica en 4 de las pacientes, una citorreducción no óptima y 4 (30%) citorreducción óptima. El índice de carcinomatosis peritoneal promedio fue de 18 puntos (15-25) en el momento de la primera intervención quirúrgica (procedimiento inicial o previo a la peritonectomía), durante la intervención o peritonectomía la media del índice de carcinomatosis peritoneal fue de 12 puntos, con una mediana de 11 puntos (rango 4-25). Todas las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia sistémica con carboplatino/paclitaxel previo a la peritonectomía y 3 de ellas doxorubicina liposomal como segunda línea. Los niveles de albúmina sérica mostraron una mediana de 3,55 g/dl (rango 3-4,5), la hemoglobina sérica preoperatoria con mediana de 12,5 g/dl (rango 10-15,7) y el CA 125 con media de 1.200 U/ml (rango 25-1500) (tablas 1 y 2).

Se realizó peritonectomía parcial en 10 pacientes y en 3 peritonectomía total; en 4 pacientes se efectuó algún tipo de resección visceral, siendo la más frecuente la del recto-sigmoides, seguida de la vesícula biliar y el bazo. Se realizó anastomosis manual en la ileotransverso y la colorrectal.

La duración promedio de la citorreducción con peritonectomía total fue de 12 h y un tiempo anestésico de 13 h; la cirugía más larga duró 17 h. El tiempo promedio de duración de la quimioterapia intraperitoneal fue de 150 min a dosis calculada de 150 mg de cisplatino. En las pacientes que se sometieron a peritonectomía parcial el tiempo promedio de cirugía fue 4 h, con un tiempo anestésico promedio de 5 h. El procedimiento más largo duró 8 h, incluido la citorreducción óptima. Se presentó una media de sangrado de 2.000 ml, 4 pacientes fueron transfundidas durante la cirugía y 6 pacientes en el posquirúrgico.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 6 días y una mediana de 5 días (rango 4-13), con una estancia máxima en la unidad de cuidados intensivos de 3 días para los pacientes con resección intestinal y anastomosis. El promedio de estancia hospitalaria fue de 7 días, a diferencia de 4 días en las pacientes sin resección intestinal. Todos los pacientes

Tabla 1 Características generales de las 13 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario sometidas a cirugía citorreductora con peritonectomía pélvica o total y quimioterapia intraperitoneal

Variables	Pacientes(%)	
<i>Total</i>	13	100
<i>Edad</i>		
30-40 años	2	20
41-50 años	4	30
51-60 años	4	25
61-70 años	3	20
71-80 años	0	5
<i>Estadio al momento del tratamiento</i>		
Cáncer de ovario avanzado	6	45
Cáncer de ovario recurrente	7	55
<i>Histología</i>		
Adenocarcinoma seroso alto grado	10	85
Adenocarcinoma endometroide	2	10
Adenocarcinoma papilar	1	5
<i>Etapas clínicas al momento del diagnóstico</i>		
EC IIIC + neoadyuvancia	9	75
Recurrencia	4	25
<i>Índice de carcinomatosis peritoneal (en el momento de la peritonectomía)</i>		
0-10 puntos	4	35
11-20 puntos	7	55
21-30 puntos	1	5
Más de 31 puntos	1	5

Tabla 2 Características perioperatorias de las 13 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario sometidas a cirugía citorreductora con peritonectomía pélvica o total y quimioterapia intraperitoneal

Variable	Pacientes	(%)
<i>Albumina</i>		
2-3 g/dl	1	10
3,1-4 g/dl	10	75
Más de 4,1 g/dl	2	15
<i>CA 125 preoperatorio (a la peritonectomía)</i>		
30-500 UI/ml	3	20
500 a 1.000 UI/ml	3	25
Mayor 1.000 UI/ml	7	55
<i>Procedimiento de peritonectomía</i>		
Peritonectomía total	3	20
Peritonectomía parcial	10	80
<i>Régimen de QT intraperitoneal</i>		
Sí	3	20
No	10	80
<i>Citorreducción completa</i>		
Sí	12	90
No (R2)	1	10

Tabla 3 Complicaciones perioperatorias de las pacientes sometidas a cirugía citorreductora con peritonectomía pélvica o total más quimioterapia intraperitoneal

Variables	Pacientes (n)	(%)
<i>General</i>		
Total de pacientes	13	100
Total de pacientes con citorreducción: peritonectomía total	3	20
Total de pacientes con citorreducción: peritonectomía pélvica	10	80
Total de pacientes complicados	4	100
Pacientes complicados con citorreducción: peritonectomía total y quimioterapia intraperitoneal	3	75
Total de pacientes con citorreducción: peritonectomía pélvica	1	25
<i>Complicaciones</i>		
Total de complicaciones	4	100
Complicaciones relacionadas con citorreducción con peritonectomía total más quimioterapia intraperitoneal hipérmica (HIPEC)	2	50
Complicaciones relacionadas con peritonectomía y quimioterapia intraabdominal normotérmica	1	25
Total de pacientes con citorreducción: peritonectomía pélvica	1	25
<i>Tipo de complicaciones</i>		
Choque hemorrágico compensado	3	75
Trombosis venosa profunda	1*	25
Sepsis abdominal	1*	25
Dehiscencia de anastomosis	1*	25

* La misma paciente presentó las 3 complicaciones.

Tabla 4 Manejo de las complicaciones perioperatorias de las pacientes sometidas a cirugía citorreductora con peritonectomía pélvica o total más quimioterapia intraperitoneal

Tipo de tratamiento	Pacientes (n)	(%)
Pacientes tratados conservadoramente	3	75
Pacientes tratados quirúrgicamente	1	25
<i>Complicaciones tratadas (4)</i>		
<i>Complicaciones con manejo conservador</i>	Tres choque hemorrágico una trombosis venosa profunda	100
<i>Complicaciones con manejo quirúrgico</i>		
Dehiscencia de anastomosis	Una (estoma)	25
Sepsis abdominal	Una (lavado mecánico)	25

fueron egresados por mejoría. Las pacientes ingresaron en la unidad de cuidados intensivos al finalizar el procedimiento por choque hipovolémico y postoperatorio de alto riesgo, ameritaron apoyo con aminas y con ventilación asistida por un lapso no mayor a 24 h; el uso de hemocomponentes fue en promedio de 2 paquetes globulares (1-5) y 2 plasmas frescos (1-3), y ninguna de las pacientes presentó reacciones adversas a la transfusión. De las pacientes a quienes se les realizó citorreducción con peritonectomía pélvica o parcial, ninguna necesitó estancia en la unidad de cuidados intensivos, y no hubo requerimientos de hemocomponentes.

La mortalidad perioperatoria fue del 0%, incluso en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal; solo una paciente a quien se le realizó colo-recto anastomosis con peritonectomía pélvica presentó a los 4 días trombosis venosa profunda de miembro pélvico izquierdo, y a los 11 días sepsis abdominal y dehiscencia de colo-recto anastomosis, ameritando colostomía terminal con cierre

distal y hemicolectomía izquierda. Egresó a los 22 días por mejoría y no ameritó estancia en la unidad de cuidados intensivos; en total se transfundieron 5 paquetes globulares y 4 plasmas frescos, y completó tratamiento sistémico con carboplatino/paclitaxel. Ninguna paciente presentó complicaciones secundarias al uso de quimioterapia intraperitoneal (tablas 3 y 4).

Discusión

La frecuencia del cáncer de ovario en nuestra institución se sitúa en primer lugar entre los cánceres ginecológicos, esto debido a que el hospital es de referencia para pacientes complicados o avanzados. De igual manera, se considera el primer lugar de mortalidad por cáncer ginecológico.

El tratamiento estándar del cáncer de ovario es la cirugía de citorreducción primaria óptima, anteriormente

considerado como implantes tumorales residuales < 1 cm de diámetro, actualmente como ausencia de enfermedad macroscópica y posteriormente quimioterapia adyuvante basada en platinos. La mayoría se diagnostica en etapas avanzadas y su tratamiento no está definido, debido a que existe riesgo de recurrencia; la cirugía en enfermedad recurrente no se asocia con aumento en la sobrevida global⁵. El manejo con quimioterapia intraperitoneal expone el tejido tumoral a altas concentraciones dentro de la cavidad peritoneal, la hipertermia ha demostrado mejorar sobrevida global y el periodo libre de enfermedad⁶. La toxicidad, morbilidad perioperatoria, efectos por la hipertermia, sangrado o transfusión masiva y riesgos anestésicos no están establecidos, por lo que no se puede considerar como manejo estándar^{7,8}. La peritonectomía con quimioterapia hipertérmica podría ser una opción alentadora³, sin embargo hay pocos datos sobre la morbilidad perioperatoria y del beneficio terapéutico en sobrevida y periodo libre de enfermedad^{23,24}, por lo que únicamente se seleccionan casos de recurrencia, donde esta opción terapéutica es una alternativa que puede incrementar la sobrevida de las pacientes en comparación con el tratamiento sistémico²⁵.

La morbimortalidad encontrada tras el procedimiento de peritonectomía total o pélvica y quimioterapia intraperitoneal en nuestra institución se sitúa en la media de los resultados publicados a nivel mundial. Nuestros eventos adversos más comunes fueron el choque hemorrágico, la trombosis venosa profunda y la dehiscencia de anastomosis con sepsis abdominal, lo cual no es diferente a series reportadas¹⁷, en donde las complicaciones para la mortalidad son dehiscencia de anastomosis y para morbilidad trombosis venosa pulmonar, embolia pulmonar y hemorragia postoperatoria. Un 70% del grupo de pacientes no presentó complicaciones y cursó con una evolución satisfactoria, lo que es parecido a lo reportado en la revisión Cochrane²⁶, que revisó los resultados de centros de tratamiento especializado que no presentaron complicaciones en alrededor del 75%, siendo más evidente en centros altamente especializados, en donde existe una mejor selección de pacientes, experiencia quirúrgica y del manejo tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio, con lo cual se logra disminuir la morbilidad. El uso de la hipertermia en la quimioterapia intraperitoneal no mostró resultados diferentes a lo reportado, demostrando que no es un factor de riesgo asociado a complicaciones postoperatorias^{7,8,27}.

Conclusiones

Las complicaciones derivadas de toxicidad a la quimioterapia intraperitoneal o derivadas del procedimiento quirúrgico como infección, oclusión intestinal, efectos por la hipertermia, sangrado, transfusión masiva o riesgos anestésicos no se encuentran establecidos, y por lo tanto no se puede considerar como manejo estándar. El riesgo podría estar significativamente relacionado con la institución donde se realiza el procedimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Friedlander M, Friedlander ML, Stockler MR, McAlpine J, Tinker A. Clinical trials of palliative chemotherapy in platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: Time to think differently? *J Clin Oncol*. 2013;30:3841–7.
2. Vargas-Hernández VM, Hernández Rubio A, Reynoso Pablos R. Cáncer epitelial de ovario. En: Vargas-Hernández VM, editor. *Cáncer en la mujer*. México: Alfil; 2011. p. 1053–77.
3. Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21:645–63.
4. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Parque YG, Hur SY, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101:149–55.
5. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008765.
6. Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:765–77.
7. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34–43.
8. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2006;100:27–32.
9. Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, et al. A randomized phase II/III trial of 3 weekly intraperitoneal versus intravenous carboplatin in combination with intravenous weekly dose-dense paclitaxel for newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:278–82.
10. Kim MJ, Jung YW, Seong SJ, Yoon BS, Kim ML, Joo WD, et al. Intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23:91–7.
11. Lim MC, Kang S, Choi J, Song YJ, Park S, Seo SS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: Interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:993–1000.
12. 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.
13. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch*. 2000;67:5–8.
14. Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Konayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg*. 2000;24:507–11.
15. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, 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.
16. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:790–6.

17. Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery*. 1993;113:631–6.
18. 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.
19. Spiliotis J, Rogdakis A, Vaxevanidou A, Datsis A, Zacharis G, Christopoulou A. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinomatosis. *J BUON*. 2009;14:259–64.
20. Gouy S, Chereau E, Custodio AS, Uzan C, Pautier P, Haie-Meder C, et al. Surgical procedures and morbidities of diaphragmatic surgery in patients undergoing initial or interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;210:509–14.
21. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, Takao N, Matsuda T, Ichinose M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Prac*. 2012;5:1–5.
22. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg*. 2012;255:348–56.
23. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Cocolini F, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:778–85.
24. Mulier S, Claes JP, Dierieck V, Amiel JO, Pahaut JP, Marcelis L, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: Review of evidence. *Curr Pharm Des*. 2012;18:3793–803.
25. Deraco M, Virzi S, Iusco DR, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A multi-institutional study. *BJOG*. 2012;119:800–9.
26. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD007565.
27. Fujiwara K. Three ongoing intraperitoneal chemotherapy trials in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012;23:75–7.