

ORIGINAL

Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México

Horacio Noé López-Basave^{a,*}, Flavia Morales-Vásquez^b, Kuauhyama Luna Ortiz^c,
Carmen Méndez Herrera^c y Juan M. Ruiz-Molina^a

^aDepartamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología de México, México DF, México

^bDepartamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México DF, México

^cSubdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología de México, México DF, México

Recibido el 1 de mayo de 2014; aceptado el 1 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Cirugía
citorreductora;
Quimioterapia
intraperitoneal
con hipertermia;
Carcinomatosis;
Morbilidad;
Mortalidad

Resumen

Introducción: El diagnóstico del tumor en peritoneo se asocia a mal pronóstico. El manejo establecido es quimioterapia, con resultados limitados. Es necesario ensayar otras opciones: la cirugía citorreductora (CRS) combinada con quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) es una opción que mejora la supervivencia. El propósito de este estudio es evaluar la factibilidad y la seguridad de la CRS más HIPEC para la carcinomatosis peritoneal (CP) en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Métodos: Se diseñó un estudio piloto para pacientes con CP para tratarlos con HIPEC después de CRS para evaluar seguridad y factibilidad en un centro de referencia.

Resultados: Se trató a 39 pacientes de 55.4 (49-67) años de edad promedio. Después de CRS óptima, recibieron HIPEC con cisplatino 25 mg/m²/l y mitomicina C 3.3 mg/m²/l. Hubo complicaciones mayores en el 53% de los casos, sin mortalidad operatoria. El tiempo quirúrgico fue 7.06 (5-9) h. La mediana de sangrado fue 939 (100-3,700) ml. Ameritaron estancia en UCI 2.7 días. La sobrevida media fue de 28 meses, mayor entre los pacientes con índice de carcinomatosis < 20 puntos (32 meses) y menor con un índice > 21 (21 meses).

Conclusiones: Se ha demostrado que una adecuada selección de pacientes y un procedimiento uniforme y ordenado de CRS más HIPEC son un procedimiento factible y de beneficio para los pacientes. El procedimiento es de baja mortalidad y de alta morbilidad, pero mejor que solo terapia sistémica.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia: Av. San Fernando # 22, Col. Sección XVI, México DF, C.P. 14050 México, Teléfono (015255) 56 28 04 00, Ext. 120, Fax (015255) 56 28 04 64.

Correo electrónico: loboehnoe@gmail.com (H.N. López Basave).

KEYWORDS

Cytoreductive surgery;
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy;
Carcinomatosis;
Morbidity;
Mortality

Cytoreduction and HIPEC in peritoneal carcinomatosis. Experience in the National Cancer Institute of Mexico

Abstract

Background: The diagnosis of peritoneal carcinomatosis is associated a poor prognosis. The standard treatment is chemotherapy, with limited results. Other options need to be explored, and cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) maybe improve the results. This study evaluated safety and feasibility of CRS with HIPEC for peritoneal metastasis at the National Cancer Institute, Mexico.

Methods: In a pilot study of patients with peritoneal carcinomatosis (PC) treated with HIPEC after optimal CRS, a review was performed to evaluate safety and feasibility in a reference center.

Results: Thirty-nine patients were treated. The mean age was 55.4 years. After aggressive CRS, HIPEC was performed with cisplatin 25mg/m²/L and mitomycin C 3.3 mg/m²/L Major postoperative complications developed in 53%. No operative mortality occurred. The mean time of the surgical procedure was 7.06 hours (5-9 hours). The median of blood loss was 939 ml (100-3700 ml). The mean ICU stay was 2.7 days. The median survival was 28 months, with 32 months in patients with <20 points on the peritoneal cancer index, and 21 months for patients with index >21.

Conclusions: The results underline the safety and efficacy of CRS and HIPEC for PC. It is feasible and beneficial for patients in the National Cancer Institute, Mexico. The procedure has a low mortality rate and high morbidity, but is better than systemic therapy only.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico del tumor en peritoneo se asocia con mal pronóstico, ya que es un signo de estadio avanzado, progresión de la enfermedad o recurrencia de numerosas enfermedades gastrointestinales o ginecológicas. La supervivencia media reportada es de 5.2 meses para cáncer colorrectal avanzado y 3.1 meses para el cáncer gástrico¹. El 60% de los casos de cáncer colorrectal en etapas Dukes C tendrán enfermedad recurrente², y la carcinomatosis peritoneal como único sitio representa un 25-35% de las recurrencias y es la causa más común de muerte, a pesar de que se ha demostrado que la carcinomatosis peritoneal no es necesariamente una condición terminal sin opciones de cura³.

El manejo establecido es quimioterapia sistémica paliativa, y se reserva la intervención quirúrgica solo con fines de paliación en casos de obstrucción y/o sangrado y no con fines de citorreducción de la enfermedad para mejor control y/o tratamiento con fines curativos⁴; solo en la patología oncológica ovárica la cirugía citorreductora tiene un papel determinante y pronóstico, y forma parte del tratamiento estándar⁵.

La cirugía citorreductora (CRS) más quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) fue descrita en 1985 por Sugarbaker et al, que la propusieron como una opción innovadora para pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal^{6,7}. Se ha demostrado que los procedimientos con enfermedad residual tratada solo con cirugía son la causa de recurrencia en la mayoría de los pacientes, la eficacia del procedimiento llamado CRS con peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal con hipertermia se ha probado en diferentes estudios clínicos, y se han establecido centros de tratamiento en diferentes países del mundo, entre ellos México, Italia, Países Bajos, Estados Unidos y Japón^{4,5,8}.

No obstante, la técnica no se ha popularizado en todo el mundo debido a que es un procedimiento complejo con resecciones extensas, multiviscerales, frecuentemente con más de dos anastomosis, quimioterapia en altas concentraciones, tiempos quirúrgicos muy largos, en ocasiones 10-14 h, y que la hipertermia acentúa los desequilibrios hidroelectrolíticos, lo que condiciona elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (tabla 1)^{9,10}. Las concentraciones intraperitoneales frente a las concentraciones plasmáticas de los diferentes agentes de quimioterapia varían de 18 a 20 veces. Se reporta una mayor concentración intraperitoneal. En algunos casos, desde 120-1,000 veces mayor para taxanos y paclitaxel respectivamente, debido a la baja absorción a través del peritoneo¹¹, a lo que se agregan los efectos citotóxicos directos y sinérgicos de la hipertermia, como desnaturalización proteica, inducción de la apoptosis e inhibición de la angiogénesis¹²⁻¹⁴.

Material y métodos

Se incluyó a los pacientes con carcinomatosis peritoneal (CP) que cumplieran los criterios señalados dentro del protocolo y aprobados por los comités científico y de bioética de la institución, previa firma de consentimiento informado, en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero de 2012. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

1. Diagnóstico de carcinomatosis, clínico radiológico o patológico.
2. Edad de 18 a 75 años.
3. Sin enfermedades concomitantes respiratoria, hepática, hemática o renal.

Tabla 1 Tasas de morbilidad y mortalidad después de la cirugía citorreductora más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Estudio	Pacientes, n	PSM	Muerte, %	Morbilidad mayor	Morbilidad	Complicaciones más comunes		
						1. ^a	2. ^a	3. ^a
Jacquet et al ²⁶ , 1996	60		5	—				
Glehen et al ²⁷ , 2003	216	Mixto	3.2	30.5	—	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Hemáticas	Íleo prolongado
Kusamura et al ³² , 2006	209	Mixto	0.9	—	30.5	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Sangrado	Septicemia
Smeenck et al ²⁸ , 2006	103	PMP	11	54	—	Infección	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Cardiopulmonares
Gusani et al ¹¹ , 2008	124	Mixto	1.6	56.5	54	Reoperación	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Septicemia
Sugarbaker et al ¹⁴ , 2006	356	PMP	2.0	74.2	56.5	Hemáticas	Gastrointestinales	Cardiovasculares
Yan et al ¹⁷ , 2007	70		3.0	41	74.2	Sangrado	Insuficiencia respiratoria	Intestino perforado/ anastomosis fuga
Elias et al ²⁴ , 2007	106	Mixto	4	—	41	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Infección pulmonar	Hemáticas
Levine et al ²⁹ , 2007	501	Mixto	4.3	43.1	—	—	—	—
Verwaal et al ²³ , 2004	102	Mixto	7.8	65	43.1	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Infección	Hemáticas
Stewart et al ³⁰	110	Mixto	5	—				
López Basave ³¹ , 2011	24	Mixto	0	37		Apertura diafragmática	Sangrado	Fístula, neumonía, insuficiencia renal

CRC: cáncer colorrectal; PM: mesotelioma peritoneal; PMP: pseudomixoma peritoneal; PSM: malignidad peritoneal.

4. ECOG 0-2.
5. Ausencia de enfermedad hepática o extraabdominal.
6. Enfermedad potencialmente resecable por tomografía preoperatoria.
7. Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) < 20 puntos.

Cirugía citorreductora

Una vez intervenido el paciente, se evalúa la extensión de la enfermedad en la cavidad abdominopelvis y se calcula el ICP (figura 1) descrito por Sugarbaker; obtenido este índice (que va de 0 a 39 puntos), se emite la puntuación final.

Si el paciente tiene 20 puntos o menos, puede continuarse el plan de lograr una citorreducción óptima (ausencia de tumor visible), con uno o más de los siguientes procedimientos:

- Omentectomía extensa o mayor, peritonectomía parietal derecha + resección de colon derecho.
- Peritonectomía pelvis + resección de colon sigmoideos + histerectomía con o sin ooforectomía.
- Omentectomía extensa y disección del ligamento hepático + antrectomía + colecistectomía.
- Peritonectomía de cuadrante superior derecho + cápsula de Glisson.
- Peritonectomía de cuadrante superior derecho y esplenectomía.
- Otra resección intestinal y/o resección de masa abdominal.

La enfermedad residual se cuantifica intraoperatoriamente usando la siguiente clasificación: CCR-0, sin tumor visible; CCR-1, nódulos tumorales < 2.5 mm; CCR-2, nódulos residuales > 2.5 mm y < 2.5 cm; CCR-3, nódulos > 2.5 cm. Las pun-

tuaciones CCR-0 y CCR-1 son las situaciones ideales en las que es posible administrar la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia.

Después de CRS, se colocan cuatro catéteres (eferentes), además de un termómetro a cada cuadrante y un quinto termómetro a nivel esofágico, así como un quinto catéter a nivel central en el abdomen. Las técnicas más empleadas fueron la de coliseo (38 casos) y la técnica cerrada (1 caso).

Los agentes de quimioterapia empleados en el procedimiento de HIPEC fueron en nuestro estudio: cisplatino 25 mg/m²/l y mitomicina C 3.3 mg/m²/l administrados durante 90 min a 40.5 (40-43)°C en promedio. Se fraccionó la quimioterapia para su administración; el 50% de la dosis se administró en los primeros 30 min, el siguiente 25% en los 30 min posteriores y el 25% restante en los últimos 30 min.

Se revisaron y analizaron las características clínicas de los pacientes sometidos al procedimiento mediante las siguientes variables: edad, sexo, histología, sangrado, ingreso a unidad de cuidados intensivos, complicaciones y estado actual.

Análisis estadístico

Se emplearon variables continuas expresadas como media (intervalo) y variables categóricas como frecuencia y porcentajes.

Resultados

De enero de 2007 a enero de 2012, se sometieron al procedimiento 39 pacientes (30 mujeres y 9 varones) con histologías de cáncer colorrectal (n = 14), de ovario (n = 14),

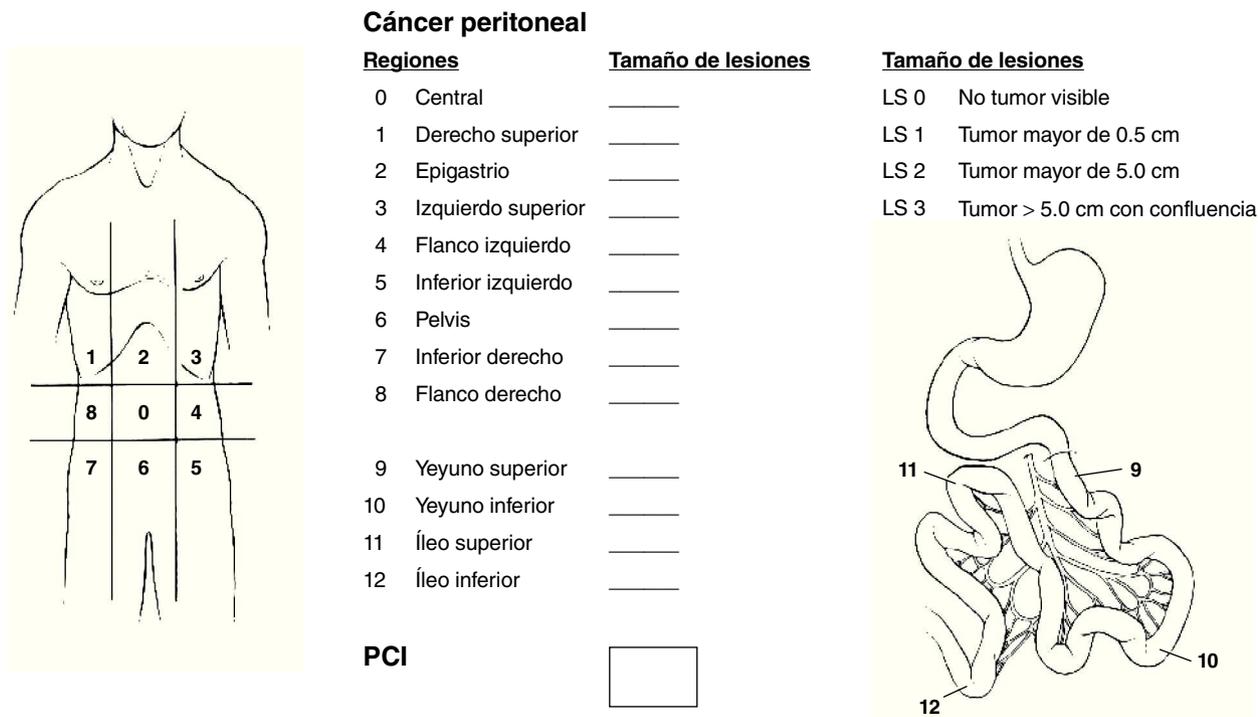


Figura 1 Índice de carcinomatosis peritoneal. Se atribuye una puntuación según el tamaño del implante, y al final se suma; el más alto es de 39 puntos y el máximo permitido es de 20 para una citorreducción óptima.

seudomixoma peritoneal (n = 6), de apéndice (n = 3) y carcinomatosis por cáncer gástrico (n = 2). La mediana de edad encontrada fue de 55.4 años. El tiempo del procedimiento quirúrgico fue una media de 7.06 (5-10) h. El promedio de sangrado fue 938.88 (100-3,700) ml (tabla 2).

El 67% de los casos (26/39) ingresaron a la unidad de terapia intensiva (UTI). De los 39 pacientes, 19 sufrieron compli-

caciones, principalmente apertura diafragmática (6 casos), fístula enterocutánea (3 casos) e insuficiencia renal (3 casos) (tabla 3). Ocurrieron 2 defunciones, una por sangrado y una por tromboembolia pulmonar.

La supervivencia global fue de 28 meses; la de los pacientes con menos de 20 puntos fue 32 meses y la de aquellos con más de 20 puntos, 21 meses. El promedio del periodo libre de enfermedad fue de 10 meses.

En el seguimiento en enero de 2012, el 49% (19 casos) estaban vivos y sin evidencia de enfermedad, 13 casos (33%) se encontraban con actividad tumoral; 4 casos (10%), perdidos sin actividad tumoral en su última visita, y 3 pacientes (8%) habían muerto sin actividad tumoral.

Tabla 2 Características generales

Edad (años)	55 (20-72)
Sexo	
Mujeres	30 (77)
Varones	9 (23)
Enfermedad recurrente	39 (100)
Sitio	
Colon	14 (36)
Ovario	14 (36)
Seudomixoma peritoneal	6 (15)
Apéndice	3 (8)
Gástrico	2 (5)
Tiempo quirúrgico (h)	7 (5-10)
Sangrado (ml)	938.88 (100-3,700)
Estancia en UTI (días)	2.7 (1-13)
ICP	12.8 (2-33)
< 20 puntos	22 (57)
> 20 puntos	17 (43)

ICP: índice de carcinomatosis peritoneal.

Los valores expresan n (%) o media (intervalo).

Tabla 3 Complicaciones

Complicaciones	n (%)
Apertura diafragmática	6 (15)
Fístula enterocutánea	3 (7.5)
Insuficiencia renal aguda	3 (7.5)
Empaquetado	2 (5)
Defunciones	2 (5)
Neumonía	1 (2.5)

Tabla 4

Estudios esenciales
Examen clínico
Pruebas de laboratorio que incluyan marcadores tumorales
Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral, rectal e intravenoso
Estudios específicos de tumor
Panendoscopia
Colonoscopia
Estudios útiles adicionales (según el caso)
Ultrasonido
Resonancia magnética
Tomografía por emisión positrónica
Laparoscopia diagnóstica

Discusión

En los tumores de origen intraabdominal, la CP se considera la principal causa de muerte, con opciones de tratamientos solo paliativos a pesar de que se ha demostrado que no es siempre una condición terminal sin opción de tratamiento o cura^{3,6}. La innovación descrita por Sugarbaker para el tratamiento de esta entidad ha mejorado en los últimos años no solo la calidad de vida, sino la supervivencia de los pacientes. Sus requerimientos son un personal altamente especializado, infraestructura y apoyo tecnológico para disminuir la morbilidad, factores que han influido en todo el mundo en el poco interés en aprender y realizar dicho abordaje^{6,7}. En nuestra serie, la morbilidad fue del 43% y la mortalidad, el 5%; se ha descrito que ambas son directamente proporcionales a la experiencia que tenga el grupo quirúrgico, y en algunas series se ha reportado que 130 es el número de procedimientos que es necesario realizar para considerarse expertos en citorreducción + HIPEC. La literatura señala una morbilidad entre el 31 y el 65% y una mortalidad de 0 al 11% e incluso el 19%⁸⁻¹² (tabla 3).

En nuestra serie se reporta una morbilidad elevada respecto a otras series^{1,2,13-16}, que puede estar condicionada en parte por intervenir a pacientes con ICP > 20 puntos, lo que a su vez requiere resecciones más amplias y, por lo tanto, conllevan más tiempo quirúrgico, sangrado, estancia en UTI, resecciones multiviscerales y anastomosis.

Asimismo la identificación de factores de riesgo de incremento de la morbilidad es también crucial para mejorar los resultados. Yan et al, en el consenso del manejo de las enfermedades de la superficie peritoneal de 2008¹⁷, y Deraco et al para el manejo de mesotelioma en 2008¹⁸ actualizaron lo previamente publicado por Sugarbaker et al en 2003 y coincidieron en lo estricto de los criterios de selección como requisitos indispensables para mejorar los resultados y la supervivencia; establecieron los estudios esenciales, específicos y adicionales para cada tumor, así como las limitantes y contraindicaciones del procedimiento (tabla 4), debido a que antes de 2008 no se tenía estandarizado aún que solo los pacientes con ICP < 20 puntos son los que más se benefician de recibir HIPEC, salvo los pacientes con pseudomixoma peritoneal, los únicos a los que no se aplica dicha medida.

En nuestro estudio¹⁹, se debe destacar que 17 pacientes (44%) tuvieron un ICP > 20, 6 de ellos presentaban pseudomixoma peritoneal y solo se incluyó inicialmente a 11 pacientes con otras enfermedades e ICP > 20.

Los tratamientos convencionales de soporte médico, cirugía paliativa y quimioterapia sistémica no son suficiente manejo para un grupo de pacientes con carcinomatosis, y por ello Pestieau y Sugarbaker propusieron en 1982 los procedimientos llamados peritonectomías y CRS con el fin de eliminar la enfermedad macroscópica y tratar con quimioterapia intraperitoneal la enfermedad residual microscópica²⁰. Finalmente, los efectos sinérgicos de la hipertermia^{21,22} más la quimioterapia, en este caso mitomicina C y cisplatino, representan la razón de este abordaje. Está demostrado el beneficio en la sobrevida de pacientes muy seleccionados con CP^{7,11,14}. Verwaal et al²³ en 2003 realizaron el primer estudio aleatorizado de comparación en carcinomatosis de cáncer colorrectal, y se reportó una sobrevida media de 23 meses con CRS e HIPEC frente a 12.6 meses en pacientes tratados con quimioterapia sistémica con fluorouracilo/leucovorina. Elias et al²⁴, en un estudio retrospectivo de 2009, reportaron 23.9 meses para el manejo sistémico frente a 62.7 meses con la CRS más HIPEC. En nuestro estudio se reportan 28 meses de sobrevida global, pero se debe notar que esta sobrevida se ve afectada por afecciones de mal pronóstico como el cáncer gástrico, del que se incluyeron 2 casos, y a la vez se beneficia con enfermedades de mejor pronóstico, como el pseudomixoma y el cáncer de apéndice. Consideramos que, a pesar de la complejidad del procedimiento y la alta morbilidad, el beneficio recibido es superior que con la mejor terapia sistémica en cualquiera de las enfermedades incluidas, como demostraron Franko et al²⁵, con sobrevida de 34.7 meses para la CRS más HIPEC frente a 16.8 en el grupo de quimioterapia sistémica con agentes biológicos²⁶⁻³².

Conclusiones

Nuestro estudio demuestra que una adecuada selección de pacientes y un procedimiento uniforme y ordenado de CRS más HIPEC hacen factible el procedimiento y resulta de beneficio para los pacientes. El procedimiento es de baja mortalidad y alta morbilidad. Los resultados obtenidos con este tratamiento demuestran que se puede lograr una mejora en la sobrevida, mayor que la alcanzada aun con los mejores manejos con quimioterapia sistémica, según lo reportado en la literatura. Al superar la curva de aprendizaje del procedimiento, se espera reducir la morbilidad y lograr una mayor supervivencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-63.
- Wang Y, Jatkie T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrent of Duke's colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22.
- Knorr C, Reingruber B, Meyer T, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incident, prognosis and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19:181-7.
- Glockzin G, Ghali N, Lang SA, et al. Peritoneal carcinomatosis. Surgical treatment, including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Chirurg*. 2007;78:1102-6.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248-59.
- Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating earlypostoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol*. 1989;16:83-97.
- Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006;7:69-76.
- Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*. 1991; 18:248-54.
- Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:790-6.
- Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist*. 2009;14: 683-94.
- Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:754-63.
- Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON*. 2011;16:74-9.
- Rossi CR, Deraco M, De Simone 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.
- Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:635-44.
- Deraco M, Kusomura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy as up front therapy for advanced. EOC: multi-institutional phase II study. *Gynecol Oncol*. 2011;122:215-20.
- Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:90-6.
- Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol*. 2008;98:224-7.
- Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, et al. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol*. 2008;98:268-72.
- Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin North Am*. 2003;12:605-21.
- Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1341-8.
- Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res*. 1984;44:605-12.

22. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384:576-87.
23. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3737-43.
24. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27:681-5.
25. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010;16:3756-62.
26. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, 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.
27. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:649-71.
28. Smeenk RM, Bex A, Verwaal VJ, et al. Pseudomyxoma peritonei and the urinary tract: involvement and treatment related complications. *J Surg Oncol.* 2006;93:20-3.
29. Levine EA, Stewart JH 4th, Russell GB, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;204:943-53.
30. Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:624-34.
31. López-Basave HN, Morales-Vasquez F, Ruiz Molina JM, et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: National Cancer institute, Mexico City, Mexico. *ISRN Oncol.* 2011;1-6.
32. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006;106:1144-53.