

Artículo de investigación

Manejo de carcinomatosis peritoneal con citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC)

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis

Carlos Breton MD^a
Jaider Polo MD^a
Diana Calderón MD^a
Jorge Angulo MD^a
Maikel Pacheco MD^b

^aCirugía General, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^bCirujano Oncólogo, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) aborda la carcinomatosis peritoneal (CP) como una enfermedad locoregional, con respuesta adecuada en la supervivencia considerando la severidad de la patología. La agresividad del procedimiento se asocia con altos índices de morbimortalidad. **Objetivo:** evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad a 1 año en pacientes con CP, en quienes se realizó tratamiento mediante citorreducción más HIPEC en el Hospital Infantil Universitario de San José entre enero 2016 y diciembre 2017. **Metodología:** estudio observacional de una cohorte con CP de diferentes etiologías que recibieron citorreducción más HIPEC, se obtuvo información a partir de las historias clínicas. **Resultados:** se incluyeron 10 casos con una mediana de edad de 49 años (RIC 43-54) y CP de origen primario en apéndice (60%, n=6), colon (20%, n=2) y ovario (20%, n=2). El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) presentó una mediana de 14.5 (RIC 6-24). Se observó recaída en 3 pacientes y 4 desenlaces fatales. Se estimó una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad de 58% a un año. **Conclusión:** se encontraron mejores resultados en supervivencia global y libre de enfermedad a un año que los descritos en quimioterapia sistémica. Es importante la selección estricta de los pacientes, así como efectuar estudios con un mayor número para determinar con evidencia la relación entre el procedimiento y la supervivencia global y libre de enfermedad.

Palabras clave: carcinoma, peritoneo, procedimientos quirúrgicos de citorreducción, hipertermia inducida.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 25 de 2019
Fecha aceptado: septiembre 19 de 2019

Autor para correspondencia:
Carlos Breton
cabreton@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.910

ABSTRACT

Introduction: cytoreductive surgery (CRS) paired with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC), approach peritoneal carcinomatosis (PC) as a localized regional disease with adequate survival response according to disease severity. CRS with HIPEC is regarded as a highly morbid procedure with high mortality rates. *Objective:* to review the 1-year overall survival and disease-free survival in patients with PC that had been treated with CRS with HIPEC at Hospital Infantil Universitario de San José between January 2016 and December 2017. *Methodology:* an observational study analyzing a cohort of patients with PC secondary to various primary tumors who received CRS with HIPEC. Data was collected from clinical records. Results: we included 10 cases with mean age of 49 years (IQR 43-54) and PC secondary to appendix (60%, n=6), colon (20%, n=2) and ovary (20%, n=2) primary tumors. The peritoneal carcinomatosis index (PCI) was 14.5 (IQR 6-24). PC recurred in 3 patients and 4 patients died. A 1-year overall survival rate of 54% was estimated and a 1-year disease-free survival of 58% was obtained. *Conclusion:* our results of 1-year overall and disease-free survival rates were better to those described for systemic chemotherapy. Strict patient selection, as well as, conducting larger studies is recommended to allow an evidence-based determination of overall and disease-free survival in patients treated with CRS with HIPEC.

Key words: carcinoma, peritoneum, cytoreductive surgical procedures, induced hyperthermia.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El término carcinomatosis peritoneal (CP) fue utilizado por primera vez por Sampson en 1931 para describir la diseminación peritoneal de una neoplasia avanzada de ovario.¹ Hoy el término CP incluye toda diseminación tumoral, local o masiva, que compromete la serosa peritoneal y las estructuras anatómicas vecinas.

Se conoce que las neoplasias del aparato digestivo, ginecológico y de otros orígenes utilizan como medio de propagación la vía celómica, con frecuencia se observa un proceso multifactorial y se ha descrito que las células tumorales pueden desprenderse a la cavidad abdominal desde la superficie serosa del órgano infiltrado por el tumor o por la perforación de este.^{2,3} La peristalsis intestinal y la gravedad facilitan la distribución del tumor en zonas declives como en el saco de Douglas, las goteras parietocólicas, la fosa retrohepática, en las estructuras fijas como la región ileocecal y la primera porción yeyunal.⁴ Cuando el volumen tumoral es importante, en especial en los hemidiafragmas, se produce un bloqueo linfático tumoral que altera la absorción de fluidos peritoneales y contribuye a la formación de ascitis maligna rica en proteínas, que facilita el desarrollo y el crecimiento del tumor intraabdominal.⁵

La frecuencia de CP secundaria a tumores es muy variable, depende del origen y la histología del tumor primario. En el cáncer epitelial de ovario, la diseminación peritoneal en el momento del diagnóstico se encuentra presente en 70-75% de las pacientes.⁶ En Europa se calculan más de 400.000 casos nuevos al año de cáncer colorrectal, de estos 10% presentan CP al momento del diagnóstico y 10-35% de los pacientes que presentan recidiva después de recibir tratamiento presentan lesiones exclusivamente peritoneales.⁶⁻⁸ En el cáncer gástrico, la CP en el momento del diagnóstico está presente entre 15 y 50%.^{6,8}

Los sarcomas tienen una incidencia de 2 a 3 casos por cada 100.000 personas al año y el 30% se localizan en la cavidad abdominal, presentando un porcentaje escaso de metástasis de forma exclusiva en el peritoneo,⁹ mientras que los tumores primarios del peritoneo son poco frecuentes, siendo diagnosticados en los Estados Unidos 200 casos nuevos de mesoteliomas peritoneales malignos al año.¹⁰

La incidencia en general de la CP es difícil de establecer por las limitaciones diagnósticas de los métodos basados en imágenes como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, que son sensibles para diagnosticar las recidivas viscerales y retroperitoneales, pero no detectan enfermedad peritoneal inframilimétrica.^{10,11} La laparoscopia parece ser el método efectivo para realizar el diagnóstico, establecer la localización y la extensión, además de permitir la recolección de biopsias para determinar el tipo histológico, pero presenta el riesgo de aumentar la diseminación peritoneal.

El tamaño y la extensión de la enfermedad peritoneal no influyen en la definición del término de CP.¹² Este suele manifestarse en forma diversa, con casos de implantes milimétricos hasta la ocupación de la cavidad abdominopélvica por masas tumorales voluminosas que evolucionan hacia la obstrucción intestinal, ascitis, caquexia tumoral o la combinación de todas ellas, sufriendo un deterioro importante de calidad de vida antes de fallecer.^{7,12,13}

Los estudios realizados en países desarrollados que abordan la calidad de vida de los pacientes sometidos al tratamiento de la CP, refieren que estos vuelven a su patrón habitual previo a los 3 meses de la cirugía, casi la mitad sobrevive a los 3 años y vuelven al trabajo con la misma intensidad de antes.⁵

El tratamiento habitual de la CP es de índole paliativo con el uso de quimioterapia sistémica⁵ y la cirugía como tratamiento único en la CP se asocia con recidiva peritoneal. Los estudios publicados demuestran que con el tratamiento paliativo la supervivencia no supera 5 años.^{3,14} En los últimos años se ha incrementado el interés por la CP debido a la mejoría de los resultados clínicos conseguidos con los tratamientos multimodales, los cuales han permitido considerar la CP como una enfermedad locoregional.⁴

SugarBaker a finales de la década de 1980 estableció las indicaciones del tratamiento multidisciplinar que asocia la cirugía radical-CR con la administración inmediata de quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, para erradicar el tumor microscópico residual después de la cirugía.¹³ La mortalidad perioperatoria oscila entre 0 y 14% y está relacionada con el origen de la CP, la intensidad de la agresión quirúrgica, con el número de procedimientos de peritonectomía realizados, el índice de cáncer peritoneal-ICP, el número de anastomosis digestivas y el volumen de sangre transfundida.⁵

Se ha demostrado que los procedimientos con enfermedad residual tratados solo con cirugía son la causa de recaída de la mayoría de pacientes. Como el procedimiento de citorreducción con peritonectomía más HIPEC se considera en la actualidad como el de mejores resultados, se consideró importante presentar la supervivencia global y libre de enfermedad a 1 año de seguimiento en el Hospital Infantil Universitario de San José de Bogotá.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional en una cohorte de pacientes que incluyó CP con origen primario de cáncer colorrectal, de ovario y pseudomixoma peritoneal, los cuales fueron llevados a tratamiento con citorreducción radical y quimioterapia hipertérmica en el Hospital Infantil Universitario de San José entre enero 2016 y diciembre 2017, completando 1 año de seguimiento. Los criterios de inclusión se basaron en el programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña¹⁵ y fueron los siguientes:

1. Performance status (*Eastern Cooperative Oncology Group*): ≤ 2 .
2. Ausencia de enfermedad tumoral extrabdominal.
3. Menos de tres lesiones hepáticas que sean técnicamente reseables.
4. Ausencia de obstrucción biliar.
5. Ausencia de obstrucción ureteral.
6. Obstrucción intestinal de localización única.
7. Ausencia de afectación intensa del intestino delgado entendida como no enfermedad voluminosa o retráctil del mesenterio y sin compromiso masivo de la serosa intestinal ni obstrucción multisegmentaria intestinal.
8. Enfermedad poco voluminosa en el ligamento gastrohepático.

9. Ausencia de insuficiencia cardiorrespiratoria, renal, hepática o cerebrovascular.

10. Pacientes con tumores colorectales T4 N0 M1 (en forma de enfermedad peritoneal limitada).

11. Pacientes con tumores colorectales T4 N2 M1 (con enfermedad peritoneal limitada) que requieren previo tratamiento quimioterápico sistémico durante 3 meses.

La información se obtuvo de las historias clínicas. Las variables analizadas y evaluadas con el fin de caracterizar la población fueron edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes patológicos y origen primario del tumor. Se evaluaron las características perioperatorias entre que las que se incluyeron el índice de carcinomatosis peritoneal, duración de procedimiento quirúrgico, tiempo de HIPEC, sangrado, estancia en unidad de cuidado intensivo y hospitalización, mortalidad y tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad.

Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas y relativas, para las cuantitativas se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. La supervivencia global (tiempo desde la realización del procedimiento quirúrgico hasta la muerte) y la libre de enfermedad (periodo desde la realización del procedimiento quirúrgico hasta la recaída) se describieron mediante curvas de Kaplan Meier. El análisis se efectuó en el software *stata 14*®. Este estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la institución. No se realizó consentimiento informado por tratarse de un estudio con fuentes secundarias para la obtención de los datos y ser de índole no intervencionista.

RESULTADOS

Según los criterios de inclusión ingresaron al estudio 10 pacientes con CP de origen primario de colon (20%, n=2), ovario (20%, n=2) y pseudomixoma peritoneal (60%, n=6) que fueron sometidos a cirugía de citorreducción más HIPEC en el Hospital Infantil Universitario de San José, siendo la mediana de la edad de 49 años (RIC 43-54, de los cuales un número importante fueron mujeres (80%, n=8). Se presentaron antecedentes patológicos en 40% de los pacientes (n=4), siendo el hipotiroidismo el más frecuente (20%, n=2) (**tabla1**).

Dentro de las características del perioperatorio se encontró una mediana de índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) de 14.5 (RIC 6-24) siendo el más alto de 26 en este grupo y fue el único paciente que presentó desenlace fatal en el primer mes de seguimiento.

La mediana de tiempo quirúrgico fue de 8.5 horas (RIC 7-10), durante 11 horas estuvo el paciente de mayor duración en procedimiento quirúrgico. El tiempo de HIPEC presentó una mediana de 60 minutos (RIC 60-60), Se usaron esquemas de quimioterapia hipertérmica según el origen primario de la CP: pseudomixoma peritoneal (mitocina más cisplatino a 42°C), CP por cáncer colorrectal (oxiplatino a 42°C), CP por cáncer de ovario (doxorubicina más cisplatino a 42°C) y

Tabla 1. Características de los pacientes

Características	n	Porcentaje
Edad (mediana/RIC)	49	49
Sexo		
Masculino	2	20
Femenino	8	80
IMC		
18 – 24.9	6	60
25 – 29.9	3	30
30 – 34.9	1	10
Antecedentes		
Hipertensión arterial	1	10
Hipotiroidismo	2	20
Dislipidemia	1	10
Origen de la carcinomatosis		
Ovario	2	20
Colorrectal	2	20
Pseudomixoma peritoneal	6	60

Fuente: elaboración propia de los autores.

con una mediana de sangrado de 2000 cc (RIC 1000-3000 cc). Posterior al procedimiento todos los pacientes fueron llevados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para adecuada vigilancia posoperatoria y según evolución fueron trasladados a hospitalización. El tiempo de permanencia en UCI fue de 5.5 días (RIC 4-8) y en hospitalización fue de 13 días (RIC 9-19) (**tabla 2**).

Tabla 2. Características quirúrgicas, clínicas y de quimioterapia intraoperatoria

Ítems	Mediana/n	RIC/porcentaje
ICP*	14,5	6-24
Duración de la cirugía en horas*	8,5	7-10
Duración de la HIPEC en minutos*	60	60-60
Sangrado en mililitros*	2000	1000-3000
Días de UCI*	5,5	4-8
Días de hospitalización *	13	9-19
Quimioterapia intraoperatoria		
Mitomicina + cisplatino	6	60
Doxorrubicina + cisplatino	2	20
Oxiplatino	2	20

*Mediana/RIC. Fuente: elaboración propia de los autores.

Las complicaciones encontradas en los primeros 30 días del posoperatorio fueron principalmente infección del sitio operatorio (20%, n=2), sangrado (10%, n=1), bacteremia (10%, n=1), bacteremia más neumotórax (10%, n=1) y atelectasia (10%, n=1) (**tabla 3**).

Durante el año de seguimiento fueron registrados fallecimientos por pseudomixoma peritoneal (n=3) y carcinomatosis peritoneal de origen ovárico (n=1). Con recaída tumoral se documentaron 3 pacientes con carcinomatosis de origen ovárico (n=2) y pseudomixoma peritoneal (n=1). En total fueron registrados 4 fallecimientos, falla hepática secundaria a adyuvancia (n=1), complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico (n=1) y secundario a recaída

Tabla 3. Mortalidad, recaída y complicaciones

Ítems	n	Porcentaje
Mortalidad a 1 año	4,6	46
Recaída a 1 año	4,2	42
Complicaciones		
Al primer mes	6	60
Sangrado	1	10
Bacteriemia	1	10
Bacteriemia + neumotórax	1	10
Atelectasia	1	10
Infección del sitio operatorio	2	20

Fuente: elaboración propia de los autores.

tumoral (n=2). Se presentaron 3 pacientes con recaída tumoral durante el año de seguimiento, fallecieron n=2 y vivo n=1. No se encontraron factores de mal pronóstico. La citorreducción quirúrgica fue completa en 100% de los pacientes. Se estimó una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad 58% al año de seguimiento (**figuras 1 y 2**).

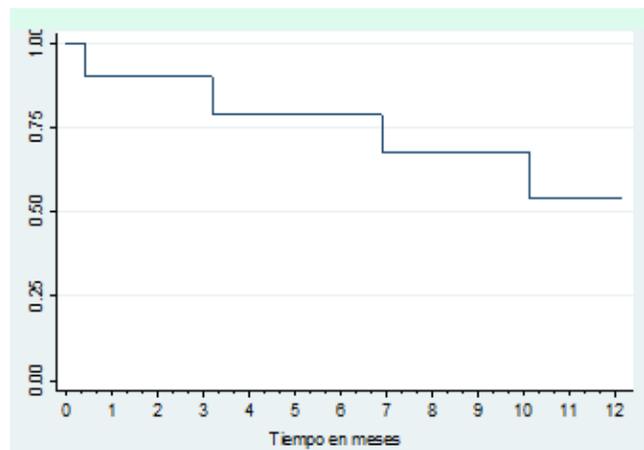


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción más HIPEC. Fuente: elaboración propia de los autores.

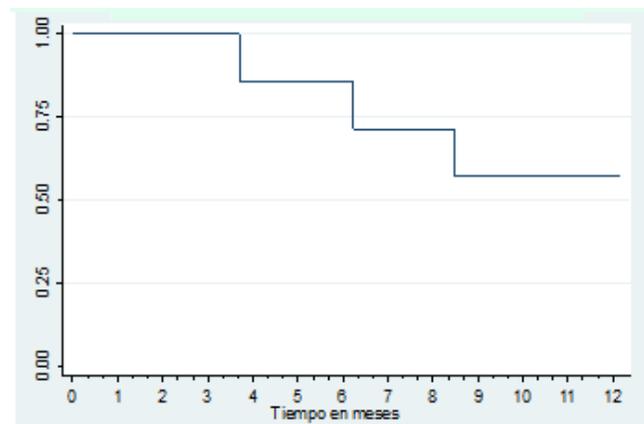


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción más HIPEC. Fuente: elaboración propia de los autores.

DISCUSIÓN

La carcinomatosis peritoneal era clasificada como una entidad limitada a tratamientos paliativos. En el siglo XX se inició un cambio gracias al advenimiento del procedimiento de citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) descrita por Sugarbaker, aumentando la supervivencia de los pacientes con esta patología.^{16,17}

La cirugía como tratamiento único en la CP se asocia con mayor recidiva peritoneal, los estudios revelan que con el tratamiento paliativo la supervivencia no alcanza 5 años.¹⁸ Por otro lado, la hipertermia ha demostrado eficacia clínica antitumoral por un mecanismo directo, como consecuencia de una mayor termosensibilidad de las células tumorales o como efecto potenciador de la radioterapia y quimioterapia.^{19,20} Esto se debe al contacto local del fármaco intraperitoneal con el tejido tumoral, lo cual dependerá a su vez de la capacidad de penetración, tamaño, permeabilidad del fármaco, tiempo de contacto con el tejido y potencialización dada por la hipertermia.²¹⁻²⁵

Los fármacos utilizados para la quimioterapia por vía intraperitoneal varían según el origen del tumor primario, las moléculas más utilizadas son 5-Fu, la mitomicina C, doxorubicina, el cisplatino, el paclitaxel, la gemcitabina, el etopósido, la bleomicina, el metotrexato, el melfalan, el interferón, el oxaliplatino y el irinotecan, que actúan de manera aislada o en combinación.²⁶ Se usaron esquemas de quimioterapia hipertérmica según el origen primario de la CP: pseudomixoma peritoneal (mitomicina más cisplatino a 42°C) y CP por cáncer colorrectal (oxiplatino a 42°), y CP por cáncer de ovario (doxorubicina más cisplatino a 42°C). La quimioterapia intraabdominal permite realizar un tratamiento intensivo de los tumores localizados en la cavidad, con lo cual se pretende alcanzar de forma regional concentraciones altas de agente citotóxico tumoral reduciendo los efectos secundarios.²²⁻²⁴ Las concentraciones tisulares logradas con la quimioterapia intraperitoneal es de 20 a 400 veces superior a las administradas por vía endovenosa;^{22,25} el máximo beneficio citotóxico se consigue cuando se utiliza inmediatamente después de la cirugía, antes del atrapamiento celular tumoral por fibrina y la formación de compartimentos en la cavidad abdominal por las adherencias quirúrgicas.²⁷

Frente a la morbimortalidad referida en la literatura, en su mayoría son secundarias a dehiscencias de suturas digestivas, perforaciones, fístulas intestinales, abscesos intraabdominales, sangrados posquirúrgicos, supresión medular, insuficiencia respiratoria, embolismo pulmonar e infecciones por *Stafilococcus aureus* meticilino resistente, siendo responsables del 10% de reintervenciones quirúrgicas.^{18,20,25,28} En el primer mes de seguimiento posquirúrgico de citorreducción más HIPEC se presentaron morbilidades ya descritas, las cuales son esperadas dada la injuria quirúrgica que requiere esta intervención. La

morbimortalidad está directamente relacionada con la experiencia del equipo quirúrgico y está demostrada la importancia de la curva de aprendizaje.¹⁶

En pacientes con CP por cáncer colorrectal se ha reportado una supervivencia con mediana de 23 meses con citorreducción más HIPEC vs 12.6 meses en pacientes que recibieron quimioterapia sistémica.²⁹ Otro estudio reportó mediana de supervivencia de 62.7 meses con citorreducción más HIPEC vs 23.9 meses para pacientes que recibieron quimioterapia sistémica,³⁰ y una supervivencia global de 28 meses.³¹ Otro estudio reportó mediana de supervivencia de 34.7 meses con citorreducción más HIPEC vs 16.8 meses para el manejo sistémico.³² En nuestro estudio encontramos una supervivencia global de 54% y libre de enfermedad de 58%. Sin embargo se debe tener en cuenta para analizar estos datos que en varios pacientes se encontró un índice de carcinomatosis mayor a 20 al momento del procedimiento, lo cual conlleva a una cirugía de mayor complejidad requiriendo resecciones más amplias que aumentan las complicaciones inherentes al procedimiento.

Consideramos que se requiere continuar el seguimiento de estos pacientes para evaluar supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, analizar cómo se comportan las variables previamente descritas, con el fin de poder determinar los factores de riesgo y mejorar la selección de los pacientes que se van a someter a citorreducción mas HIPEC. No encontramos limitaciones en el estudio.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Cirugía General de los Hospitales de San José e Infantil Universitario de San José por permitirnos acceder a la información obtenida para la realización del estudio, igualmente a la división de investigaciones de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, por el apoyo brindado, la ayuda técnica y escritura del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de interés durante la realización de este manuscrito

FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

No se recibió financiación para la realización del proyecto.

REFERENCIAS

1. Chu DJZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK WK. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63(2):364-7. doi:10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cnrcr2820630228>3.0.co;2-v

2. Dawson LE, Russell AH TD. Adenocarcinoma of the Sigmoid Colon : Sites of Initial Dissemination and Clinical Patterns of Recurrence Following Surgery Alone. *J Surg Oncol*. 1983;99:95–9. doi: 10.1002/jso.2930220208
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M BP. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2015;3:581–92. doi: 10.1093/annonc/mdl498
4. Smith LE, Brodsky JT CA. Peritoneal Seeding Following Potentially Curative Resection of Colonic Carcinoma : Implications for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(8):723–7. doi: 10.1007/bf02050360
5. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, George E et al. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon : sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:361–365. doi: 10.1016/0360-3016(83)90297-3
6. Targarona EM, Martínez J, Nadal A, Balagué C, Cardesa A, Pascual S et al. Cancer Dissemination during Laparoscopic Surgery: Tubes, Gas, and Cells. *World J Surg*. 1998;22(1):55–61. doi: 10.1007/s002689900349
7. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA SP. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993;72(5):1631–6. doi: 10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1631::aid-cnrcr2820720523>3.0.co;2-i
8. Frederick. T. Lectures on the Anatomy of the Intestinal Canal and Peritoneum in Man. *Br Med J*. 1885;1(1262):470–4. doi: 10.1136/bmj.1.1262.470
9. González Barón M BM. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Ed. Médica Panamericana. 2007.
10. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2007;95(2):93–6. doi: 10.1002/jso.20676
11. Esquivel J SP. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000;87(10):1414–8. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01553.x
12. Price B. Analysis of Current Trends in United States Mesothelioma Incidence. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):211–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009093
13. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PWT, Patel S et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer*. 2002;94(9):2441–6. doi: 10.1002/cncr.10504
14. Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(3):357–60. doi: 10.1016/0360-3016(83)90296-1
15. Barrios P, Ramos I, Escayola C MM. Implementacion y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluna. Indicaciones y resultados clinicos con la tecnica de Sugarbaker. Catalan Agency Heal Information, Assess Qual (CAHIAQ -formerly CAHTA). 2009;
16. Sugarbaker PH, Stuart OA CC. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(5):703–8. doi: 10.1007/s00280-005-0074-8
17. 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(1):26–33. doi: 10.1001/archsurg.138.1.26
18. 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(2):130–8. doi: 10.1159/000011847
19. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40(22):256–60.
20. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):148–54. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00370-5
21. Zhang L, Shen M, Zhang F, Tang F. Survival analysis and risk factors for mortality in connective tissue disease-associated pneumomediastinum. *Rheumatol Int*. 2014;34(12):1657–63. doi: 10.1007/s00296-014-3046-7
22. (ASCGO) AC de GO. Guía de práctica clínica. Manejo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario. Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos (ASCGO), editor. *Rev Colomb Obs Ginecol*. 2016;67(2):120. doi: 10.18597/rcog.385.
23. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res*. 2007;134:247–64. doi: 10.1007/978-0-387-48993-3_15
24. S. B. Peritoneum and Sepsis: The Role of Sepsis in the Genesis of Peritoneal Adhesions. In: K, Treutner S V., editor. *Peritoneal Adhesions*. Springer; 1997. p. 201–7.
25. Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor GI. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002;183(5):529–32. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00843-7
26. Editors T. Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces). In: 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies. 2016.
27. Sugarbaker PH. Metastatic inefficiency: The scientific basis for resection of liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1993;53(S3):158–60.
28. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):334–43. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70170-4

29. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot Het 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(20):3737–43. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187
30. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):681–5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160
31. López-Basave HN, Morales-Vasquez E, Ruiz Molina JM et al. Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Inst Nac Cancerol México.* 2014;36(3):138-144.
32. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010;116(16):3756–62. doi: 10.1002/cncr.25116

