

Chirurgia citoriduttiva e chemio ipertermia intra peritoneale nel trattamento della carcinosi peritoneale. Nostra esperienza

L. PANIER SUFFAT¹, G. AMATO¹, P. RAPELLA¹, F. TAVA², F. MILLO¹, C. SIMONI³, P. TAVA¹

CYTOREDUCTIVE SURGERY AND INTRAPERITONEAL CHEMOHYPERTHERMIA FOR THE MANAGEMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS. OUR EXPERIENCE

¹U.O. Chirurgia Generale, Ospedale Civile Tortona

²Anatomia Patologica Ospedale Civile Novi Ligure

³Oncologia Medica Ospedale Civile Tortona

Aim. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemotherapy allows to regard peritoneal carcinomatosis as a locoregional neoplastic localization with possibility of oncological radical surgery.

Methods. Between August 2005 and March 2008 15 patients affected by peritoneal carcinomatosis were included in our protocol. The primary tumor was of colorectal origin in 6 cases, gastric in 5 cases, ovarian in 3 cases and there was 1 case of peritoneal mesothelioma. Cytoreductive surgery attempts to remove all macroscopic visible tumor with comprehensive visceral resections and peritonectomy. The perfusion is made "closely" using Mitomycin C, Cisplatin and Oxaliplatin.

Results. We report a mortality rates of 13.3% and a morbidity of 46.6%. Median hospital stay was of 19.7 days, range 11-34.

Discussion. A complete cytoreduction or with minimal residual tumor is the most important prognostic factor. Contraindications are an hematogenous spread and a diffuse mesenteric carcinomatosis. Others negative prognostic indicators include lymph node involvement, intestinal occlusion and an adjuvant chemo-radiotherapy.

Conclusion. A strict multidisciplinary collaboration is mandatory to avoid selection bias.

Key words: Cytoreductive surgery – Intraperitoneal chemohyperthermia

In caso di neoplasie solide intraaddominali il riscontro di carcinosi peritoneale si associa ad uno stadio terminale della malattia e ad una prognosi infausta con una sopravvivenza media di circa 6-8 mesi. Il riscontro intraoperatorio di carcinosi peritoneale influenza fortemente il trattamento chirurgico, controindicando l'intervento resettivo e limitando le procedure terapeutiche alla palliazione o alla biopsia di stadiazione; gli stessi schemi di chemioterapia sistemica sono associati ad uno scarso e controverso incremento prognostico¹.

La carcinosi peritoneale può essere presente al momento della diagnosi e dell'intervento sul tumore primitivo (sincrona), oppure può manifestarsi come ripresa di malattia (metacrona) anche dopo chirurgia potenzialmente radicale.

La disseminazione neoplastica alla sierosa peritoneale può avvenire pre-operatoriamente per diffusione diretta delle cellule da parte di un tumore che interessa a tutto spessore la parete di un viscere estendendosi alla sierosa, oppure può avvenire in modo "iatrogeno" durante l'intervento per diffusione dovuta alla manipolazione chirurgica, contaminazione ematica o fuoriuscita dai vasi linfatici sezionati.

Nell'ultimo decennio, sulla scorta dell'esperienza proposta e codificata da Sugarbaker e sotto l'influenza di una Letteratura Scientifica in forte aumento, si è affermato il trattamento costituito da una chirurgia citoriduttiva (CCR) ed un trattamento locoregionale definito chemioipertemia intraperitoneale (CIIP). Questo tipo di approccio considera la disseminazione peritoneale come una manifestazione locoregionale della neoplasia, e come tale, suscettibile di intervento chirurgico con intento di radicalità oncologica. Si basa, infatti, su una chirurgia molto aggressiva volta all'asportazione della neoplasia primitiva o della sua recidiva, di eventuali organi interessati e del peritoneo parietale, associata alla perfusione della cavità peritoneale con chemioterapici in ipertermia. Perché la CIIP abbia effetto è necessario asportare i noduli di carcinosi più grandi e/o profondi di 2.5 mm².

I chemioterapici sistemici hanno scarsa attività all'interno della cavità peritoneale per la presenza di una barriera plasmatico-peritoneale, che limita il riassorbimento dei farmaci idrofili o ad elevato peso molecolare limitandone la clearance. L'aumento della temperatura induce delle modificazioni strutturali a carico della membrana cellulare, determinando un'alterazione della sua stabilità e dei meccanismi di riparazione del DNA e del RNA. Altro danno diretto è costituito dal rallentamento della replicazione cellulare a carico delle zone meno vascolarizzate della neoplasia. Si associa inoltre un aumento della chemiosensibilità cellulare poiché si incrementa la penetrazione e la concentrazione intra-cellulare dei farmaci³.

Indirizzo per la richiesta di estratti: P. Tava, Divisione Chirurgia Generale, Piazza Felice Cavallotti 7, 15057 Tortona - Alessandria. E-mail: tavapaolo@asl20.piemonte.it

Tabella I. – Criteri di inclusione.

<i>Criteri di inclusione</i>
Carcinosi peritoneale istologicamente e/o radiologicamente confermata
Età < 70 anni
ASA 1-2 e performance status (PS) 0-1
Assenza di localizzazioni secondarie viscerali ed assenza di interessamento diffuso del peritoneo viscerale a livello dei mesi e delle anse del piccolo intestino
Non precedenti di radioterapia addominale
Clearance della creatinina > 60 ml/min
Possibilità di ottenere una citoriduzione completa

Il razionale della CIIP è quello di ottenere un'elevata e persistente concentrazione di farmaco a livello tumorale ed una bassa concentrazione a livello sistemico, infatti, la concentrazione del farmaco a livello del tumore risulta essere da 18 a 1000 volte maggiore rispetto a quella ottenuta mediante somministrazione per via endovenosa⁴.

Materiali e metodi

Nel periodo Agosto 2005 e Marzo 2008, presso la UO di Chirurgia Generale dell'Ospedale di Tortona 15 pazienti affetti da carcinosi peritoneale di varia origine sono stati sottoposti a CIIP. Tutti i pazienti che rientravano nei nostri criteri di inclusione, per essere avviati a questa procedura, hanno firmato un consenso informato specifico secondo un modello approvato dal Comitato Etico Locale.

Per valutare e classificare la citoriduzione abbiamo utilizzato il "Completeness of Cytoreduction Score" (CCR), proposto da Jacquet e Sugarbaker⁵, dove CCR 0 indica l'assenza di lesioni visibili, CCR 1 la persistenza di noduli di diametro massimo inferiore a 2.5 mm, CCR 2 noduli di diametro compreso fra 2.5 e 25 mm, CCR 3 noduli con diametro superiore ai 25 mm.

La carcinosi peritoneale era di origine coloretale in 6 casi (5 M; 1 F), di cui 5 metacrone ed una sincrona, con età media di 58 anni e 3 mesi; in 3 casi, di cui una sincrona ed 2 metacrone, la neoplasia primitiva era a livello ovarico, le pazienti avevano età media di 54 anni e 7 mesi. Abbiamo trattato un paziente maschio di 61 anni e 7 mesi affetto da mesotelioma peritoneale. Nei restanti 5 casi (3 M; 2 F) con età media di 51 anni e 5 mesi, il tumore primitivo era di origine gastrica e la carcinosi è stata in 2 casi sincrona e metacrona negli altri 3 di cui, una paziente femmina di 38 anni, affetta da metastasi ovarica bilaterale tipo Krukenberg, non presentava evidenza macroscopica di carcinosi ma aveva un citologico positivo.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in regime di elezione. La durata media dell'intervento è stata di 340 minuti, range 250-530 minuti. L'intervento chirurgico consiste in una laparotomia xifo-pubica, apertura del peritoneo parietale e ristadiazione intra-operatoria, exeresi della neoplasia primitiva associata all'asportazione dell'omento e all'eventuale resezione di organi interessati dalla carcinosi, si procede poi ad una peritonectomia parziale, estesa o totale in relazione all'estensione della malattia. Le eventuali anastomosi vengono rinviate al termine della perfusione.

Al termine della fase citoriduttiva i pazienti sono stati sottoposti a CIIP con la tecnica ad addome "chiuso", per la perfusione peritoneale ci si serve di 4 drenaggi tubulari in silicone, collegati a coppie mediante un raccordo ad Y alle pompe di infusione e di deflusso. Tali drenaggi sono posi-

zionati rispettivamente nello spazio subfrenico destro e sinistro e lungo le docce parietocoliche nello scavo del Douglas. La perfusione si avvale del controllo computerizzato dei flussi gestito dal sistema "Performer RAND" che riscalda il perfusato a circa 43.5° C, assicurando un flusso di circa 1000-1200 ml/min. Durante il trattamento vengono monitorizzate le temperature intraperitoneali di ingresso e di uscita del perfusato, le temperature vescicale ed esofagea del paziente. Si fa circolare una quantità di perfusato variabile da 4.5-6 lt di soluzione fisiologica o Ringer lattato in base alla superficie corporea nella quale viene diluito il chemioterapico una volta raggiunta la temperatura intraperitoneale di 41.5°C.

Per i pazienti affetti da carcinosi coloretale si è utilizzata una perfusione di Mitomicina C di 15mg/m² della durata di 60 minuti. Nei casi di carcinosi ovarica abbiamo utilizzato l'Oxaliplatino al dosaggio di 100-130mg/m² per 60 minuti. Nel paziente affetto dal mesotelioma e in quelli con carcinosi di origine gastrica si è fatto ricorso al Cisplatino al dosaggio di 50 mg/m² per 60 minuti, a partire dall'Ottobre 2006, anche per la carcinosi gastrica abbiamo utilizzato l'Oxaliplatino ai dosaggi precedentemente riportati.

Al termine della perfusione si esegue un accurato lavaggio della cavità peritoneale per rimuovere eventuali residui di farmaco.

L'immediato post-operatorio prevede un ricovero in terapia intensiva per le prime 48-72 ore per reintegrare le abbondanti perdite idroelettrolitiche. Inoltre, instauriamo precocemente una nutrizione parenterale totale e, se possibile, anche una nutrizione enterale a causa del prolungato stato catabolico in cui versano questi pazienti.

Risultati

Non si sono verificate complicanze intra-operatorie né deiscenze anastomotiche nei casi sottoposti a resezioni, la mortalità peri-operatoria è rappresentata da 2 casi (13.3%), la morbilità totale (46.6%) è costituita da 1 fistola entero-vaginale comparsa in XXVI giornata, una polmonite post-operatoria, 2 versamenti pleurici che hanno richiesto il posizionamento di un drenaggio toracico, un caso di tossicità ematologica maggiore con decesso della paziente e 2 casi di tossicità ematologica minore.

La degenza media è stata di 19,7 giorni, range 11-34 giorni. Il paziente con mesotelioma peritoneale ha manifestato una ripresa di malattia dopo 8 mesi ed è deceduto a 11 mesi dall'intervento nonostante l'associazione con una chemioterapia sistemica.

Nei 6 pazienti affetti da carcinosi colica abbiamo avuto un decesso in XIV giornata post-operatoria per CID; una paziente in cui avevamo utilizzato l'Oxaliplatino a dosaggio pieno (130 mg/m²) era stata sottoposta a protocollo chemio e radioterapico neoadiuvante per neoplasia del retto è deceduta in XXII giornata per una piastrinopenia incontrollata da tossicità ematologica. Attualmente abbiamo 1 paziente vivo a 28 mesi, ma con comparsa di secondarietà epatiche dopo 20 mesi di follow-up. Gli altri sono vivi e liberi da malattia a 3, 17 e 21 mesi e hanno una qualità di vita soddisfacente.

Delle 3 pazienti affette da neoplasia ovarica una è libera da malattia a 19 mesi, una ha evidenziato una ripresa di malattia in sede perisplenica a 17 mesi dall'intervento; una è deceduta a 10 mesi per infarto miocardico acuto senza evidenza di ripresa di malattia.

Dei 5 pazienti affetti da neoplasia gastrica 3 sono morti per ripresa di malattia con sopravvivenza media di 5.5 mesi, attualmente 1 ha raggiunto i 9 mesi di follow-up libero da

recidiva neoplastica, mentre la paziente con il Krukenberg ed il solo citologico positivo è attualmente libera da malattia a 27 mesi dall'intervento.

Discussione

La carcinosi peritoneale in caso di tumore del colon retto si riscontra in circa il 10% dei pazienti alla diagnosi e nel 25-30% dei casi di malattia avanzata⁶ con circa il 35% dei pazienti che presenta carcinosi come unica sede di recidiva dopo chirurgia resettiva⁷.

Il trattamento CCR e CIIP è tuttavia gravato da un alto tasso di mortalità e morbilità riportate in tutte le casistiche, e riteniamo quindi che sia fondamentale un'attenta selezione di base dei pazienti per escludere i candidati non ideali. In tal senso, riteniamo che il criterio più importante sia la possibilità di ottenere una citoriduzione completa o con minimo residuo neoplastico (CCR 1); tale criterio viene riconosciuto in tutti gli studi di Letteratura come il fattore predittivo principale⁸, mentre ad esempio il timing di insorgenza della carcinosi, sincrona o metacrona, non influenzerebbe l'eventuale eleggibilità dei pazienti⁹.

Jacquet e Sugarbaker nel 1996 hanno proposto il "Peritoneal Cancer Index" (PIC) che descrive l'estensione e la distribuzione della carcinosi peritoneale valutandone quantitativamente il numero e la dimensione dei noduli all'interno dell'addome. La cavità peritoneale viene divisa in 9 regioni (AR 0-8) ed il piccolo intestino in ulteriori 4 regioni (AR 9-12) identificando con 9 e 10 le porzioni superiore ed inferiore del digiuno e con 11 e 12 quelle superiore ed inferiore dell'ileo; i noduli carcinomatosi vengono classificati in base alle dimensioni con LS 0 quando la regione analizzata non presenta lesioni macroscopiche, LS 1 in presenza di noduli di diametro massimo inferiore o uguale a 5 mm, LS 2 per noduli fra 5 mm e 5 cm, LS 3 quando il nodulo supera i 5 cm. In questo modo si quantifica l'estensione della malattia in ogni regione con un punteggio la cui somma determina uno score che considera tutta la cavità peritoneale e che varia da 1 a 39. Le neoplasie coloretali con PIC superiore a 19-20 sembrano potersi giovare unicamente di un trattamento ad intento palliativo¹⁰.

La presenza di metastasi da diffusione ematogena viene considerata una controindicazione, anche se recentemente alcuni Autori hanno esteso il trattamento a pazienti con metastasi epatiche da colon retto facilmente aggredibili e di numero uguale o inferiore a 3¹¹. L'indicazione ad eseguire eventuali resezioni viscerali associate deve tener conto della possibilità di ottenere una citoriduzione completa o con minimo residuo tumorale. Altra controindicazione risulta essere l'interessamento diffuso del peritoneo viscerale a livello dei mesi e delle anse del tenue. Infatti, Verwaal et al., in uno studio sulle complicanze post-operatorie in 102 pazienti affetti da neoplasia coloretale, hanno evidenziato come l'esecuzione di un numero di anastomosi superiore a 3 ed una perdita ematica superiore a 6 litri si siano dimostrati fattori di rischio determinanti¹². Un aumentato rischio di complicanze si è riscontrato nei pazienti trattati per recidiva, in quelli con più di 5 distretti interessati, con un PIC maggiore di 13 e con citoriduzione incompleta¹³.

In tutti gli studi l'analisi multivariata ha evidenziato come l'estensione della malattia ed il residuo tumorale siano il maggiore fattore prognostico che deve giocare un ruolo fondamentale nella selezione dei pazienti¹⁴. Altri fattori predittivi negativi, anche se non evidenziati in tutti gli studi e solo con analisi univariate, paiono essere la presenza di linfadenopa-

tie positive, lo stadio occlusivo di una neoplasia colica ed una chemio-radio terapia neoadiuvante¹⁵.

Alcuni Autori preferiscono mantenere integro il peritoneo parietale che viene disseccato mediante elettrobisturi dalla linea mediana verso la periferia¹⁶. Nella nostra esperienza preferiamo procedere all'apertura del peritoneo per eseguire una stadiazione intra-operatoria della malattia e per risparmiare le zone di peritoneo non interessate.

Nella nostra esperienza la perfusione peritoneale viene eseguita con la tecnica chiusa che ha il vantaggio di essere tecnicamente più agevole, prevede una minima dispersione di calore che si riflette sulla rapidità con cui si ottiene e mantiene l'ipertermia e determina una minima esposizione dello staff della sala operatoria. Tra l'altro, la tecnica chiusa, associandosi ad una maggiore pressione endoperitoneale, favorisce il contatto del liquido con la superficie sierosa, determinando un potenziale aumento della penetrazione tissutale del farmaco. Esistono tuttavia altre due tecniche: aperta e semichiusa, i cui vantaggi consisterebbero nella possibilità di effettuare una ridistribuzione manuale del perfusato che viene distribuito in modo omogeneo ed ubiquitario, evitando quindi flussi preferenziali che si potrebbero creare; gli svantaggi sono costituiti da una maggiore complessità tecnica e dalla necessità di avere a disposizione un'apparecchiatura per l'aspirazione dei fumi del chemioterapico¹⁷.

A nostro parere, a differenza di altri Autori, non è necessario posizionare di principio il drenaggio toracico dopo peritonectomia diaframmatica, vi facciamo ricorso solo in caso di apertura accidentale del diaframma o per l'insorgenza di un importante versamento pleurico nel post-operatorio.

Dai dati della nostra casistica, per l'eseguità numerica della stessa e per la brevità del follow up, non possiamo evincere dei dati di rilevanza statistica. Possiamo tuttavia affermare che è imperativo escludere dal trattamento i pazienti con citoriduzione incompleta, ossia che presentano un residuo di malattia macroscopico superiore a 2,5 mm¹⁸. Infatti, i migliori risultati sono stati ottenuti nei casi di carcinosi peritoneale da neoplasia non mucinosa del colon con citoriduzione chirurgica completa. Non riteniamo soddisfacenti i risultati ottenuti nei casi di neoplasia gastrica. Infatti, la sopravvivenza maggiore si è riscontrata nella paziente con sola citologia positiva; probabilmente la povertà di risultati è dovuta sia all'aggressività biologica intrinseca della neoplasia gastrica che ad eventuali bias di arruolamento¹⁹. Per quanto riguarda le carcinosi da tumore ovarico i risultati paiono soddisfacenti in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

Pre-operatoriamente valutiamo lo stato nutrizionale mediante dosaggio, tra l'altro, di albumina, pre-albumina e transferrina ed instauriamo una nutrizione parenterale totale pre-operatoria solo in caso di indici di forte denutrizione che altrimenti viene iniziata solo in post operatorio.

Eseguiamo pre-operatoriamente anche il dosaggio dei markers neoplastici la cui eventuale progressione viene monitorata nel follow-up che prevede, ogni 4 mesi l'esecuzione di una visita medica, degli esami ematochimici e di una TC torace-addome-pelvi per i primi 2 anni. Dopo i 2 anni il follow up viene eseguito con le stesse modalità a cadenza semestrale.

Conclusioni

In considerazione dell'ingente impegno di risorse umane ed economico richiesto da questi trattamenti riteniamo fondamentale una stretta collaborazione multidisciplinare fra il chirurgo e l'oncologo medico per una adeguata selezione pre-

operatoria ed un attento follow-up. Nel post-operatorio diventa fondamentale la figura del rianimatore per un adeguato monitoraggio del paziente. Per poter ottenere dei risultati statisticamente significativi in termini di "overall survival" e "disease free survival" i risultati dovranno essere analizzati dopo un adeguato periodo di follow-up e facendo ricorso a casistiche molto più ampie, magari all'interno di studi multicentrici.

Riassunto

Obiettivo. La chirurgia citoriduttiva (CCR) e la chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) permettono di considerare la carcinosi peritoneale come una manifestazione locoregionale della neoplasia, quindi, suscettibile di intervento chirurgico oncologicamente radicale.

Metodi. Nel periodo Agosto 2005 - Marzo 2008 sono stati trattati 15 pazienti affetti da carcinosi peritoneale ed inclusi nel nostro protocollo di trattamento. La neoplasia primitiva era in 6 casi coloretale, in 5 gastrica, 3 casi di tumore ovarico ed 1 mesotelioma peritoneale. La CCR è volta ad ottenere una citoriduzione completa con minimo o nullo residuo neoplastico mediante resezioni viscerali e peritonectomia. La perfusione eseguita con metodica ad addome "chiuso" ha utilizzato Mitomicina C, Cisplatino ed Oxaliplatino.

Risultati. La mortalità perioperatoria è del 13.3%, la morbilità totale del 46.6%. La degenza media è 19.7 giorni con range 11-34.

Il criterio prognostico più importante è la possibilità di ottenere una citoriduzione completa o con minimo residuo tumorale. Controindicazioni risultano essere la diffusione ematogena e l'interessamento diffuso del peritoneo viscerale a livello dei mesi e delle anse del tenue. Altri fattori predittivi negativi sono l'interessamento linfonodale, l'occlusione intestinale ed una chemio-radioterapia neoadiuvante.

Conclusioni. È fondamentale una stretta collaborazione multidisciplinare per evitare bias di selezione.

Parole chiave: Chirurgia citoriduttiva - Chemioipertermia intraperitoneale.

Bibliografia

- 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.
- Glehen O, Cotte E, Schreiber V *et al.* Intraperitoneal chemotherapy and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004 Jun; 91 (6): 747-54.
- Deraco M, Laterza B, Kusamura S *et al.* Trattamento innovativo delle neoplasie peritoneali. Una review. *Min Chir* 2007; 62: 459-76.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61.
- Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: principles of management. *Kluwer Academic Publishers, Boston USA*, 1996: 359-74.
- Jayne DG, Fook S, LOi C *et al.* Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-50.
- Russel AH, Pelton J, Reheis CE *et al.* Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer* 1985; 56: 1446-51.
- da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006 Dec; 203 (6): 878-86.
- Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000 Oct; 43 (10): 1341-6.
- Yan TD, Chun F, Links M *et al.* Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006 Dec; 32 (10): 1119-24.
- Elias D, Benizri E, Pocard M *et al.* Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 607-13.
- Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A *et al.* Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005 Jan; 12 (1): 65-71.
- Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV *et al.* Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85: 61-7.
- Yan TD, Black D, Savady R *et al.* Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4011-19.
- Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 Aug; 14 (8): 2281-9.
- Sugarbaker PH. A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005 Dec; 32 (Supp 9): 68-73.
- Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA *et al.* Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: a survey of technique with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 849-53.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; aug 15; 22 (16): 3284-92.
- Sugarbaker PH. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced primary gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95(4): 270-3.