

Chirurgia citoriduttiva e chemio ipertermia intraoperatoria: un valido trattamento per la carcinosi peritoneale

Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemotherapy: an effective treatment for peritoneal carcinomatosis

Salvatore Virzì, Domenico Iusco, Serena Bonomi, Antonio Grassi

U.O.C. di Chirurgia Generale, Ospedale di Bentivoglio, Bentivoglio (Bologna), Italia

Riassunto

La carcinosi peritoneale rappresenta uno stadio gravissimo nella evoluzione di un tumore e viene abitualmente considerata come inguaribile. La cavità addominale diventa sede di masse neoplastiche che hanno origine la maggior parte delle volte da tumori intestinali o da tumori ovarici. È una malattia a prognosi infausta, circa 6 mesi, se non trattata. Nuove acquisizioni nel campo della biologia e della fisiopatologia della carcinosi ed una migliorata conoscenza della farmacodinamica e della farmacocinetica di alcuni agenti antitumorali hanno permesso di raggiungere, in casi selezionati, risultati confortanti grazie ad un nuovo approccio: la chirurgia citoriduttiva associata alla chemioipertermia intraperitoneale. Presentiamo il razionale di questa metodica e l'esperienza maturata nella nostra unità operativa negli ultimi sette anni. Eur. J. Oncol., 15 (1), 25-32, 2010

***Parole chiave:* carcinosi peritoneale, ipertermia, chemioterapia**

Summary

The peritoneal carcinomatosis represents a very serious stage in the evolution of a tumor and is usually considered incurable. The abdominal cavity becomes the site of neoplastic masses that originate mostly from intestinal or ovarian cancers. It is a disease with poor prognosis, about 6 months, if not treated. New acquisitions in the field of biology and pathophysiology of carcinomatosis and a greater understanding of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of certain anticancer agents have helped to achieve, in selected cases, encouraging results using a new approach: cytoreductive surgery associated with intraperitoneal chemohyperthermia. We present the rationale of this technique and the experience gained in our surgical unit in the last seven years. Eur. J. Oncol., 15 (1), 25-32, 2010

***Key words:* peritoneal carcinomatosis, hyperthermia, chemotherapy**

Introduzione

La Carcinosi Peritoneale (CP) rappresenta uno stadio evolutivo avanzato di molti tumori che originano in organi addominali. È dovuta alla diffusione e impianto di cellule neoplastiche metastatiche nella cavità peritoneale.

Le neoplasie che più frequentemente evolvono con una CP sono quelle dell'apparato digerente ed ovariche: infatti si riscontra una disseminazione peritoneale nel 10% dei pazienti alla prima diagnosi di cancro del colon e nel 10-35% dei pazienti con recidiva. La CP interessa anche il 75% dei pazienti con cancro ovarico primitivo al III-IV stadio (1). Infine il 30-50% dei pazienti con cancro gastrico avanzato presenta localizzazioni peritoneali.

La prognosi di questa condizione è gravissima. Ancora oggi il trattamento convenzionale ha intento palliativo, mediante chemioterapia sistemica e chirurgia di debulking, per alleviare i sintomi loco-regionali della malattia. La sopravvivenza a lungo termine in questi casi è rara (2, 3).

Nuove acquisizioni nel campo della biologia e della fisiopatologia della carcinosi ed una migliorata conoscenza della farmacodinamica e della farmacocinetica di alcuni agenti antitumorali hanno permesso di raggiungere, in casi selezionati, risultati confortanti grazie ad un nuovo approccio: la chirurgia citoreduttiva associata alla chemioipertermia intraperitoneale.

Razionale della procedura

Le neoplasie maligne che si sviluppano nell'addome possono disseminarsi attraverso tre differenti vie: ematica, linfatica e impianto sulla superficie peritoneale (diffusione loco-regionale).

La CP è l'espressione della diffusione loco-regionale della malattia. Per spiegare l'elevata incidenza di disseminazione peritoneale in pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per adenocarcinoma, Sugarbaker et al. hanno formulato l'ipotesi della "cellula tumorale sequestrata" (4). Secondo questa teoria l'origine della CP potrebbe essere dovuta a:

- Emboli tumorali intraperitoneali liberi per massiva invasione della parete dell'organo, sede del cancro.

- Fuoriuscita di cellule maligne per sezione di vasi linfatici.
- Disseminazione di cellule maligne per manipolazione chirurgica.
- Coaguli contenenti cellule tumorali vitali rimasti in addome o nella pelvi.
- Sequestro di fibrina di emboli neoplastici intraddominali sulla superficie peritoneale traumatizzata.
- Sviluppo di tumore dalle cellule sequestrate dalla fibrina attraverso fattori di accrescimento coinvolti nel processo di guarigione delle ferite.

Oggi sappiamo inoltre che le cellule tumorali si fissano alla matrice extracellulare messa a nudo dalla chirurgia, in maniera molto rapida e forte, grazie a integrine e tripeptidi R-G-D (5, 6).

Trattare i pazienti affetti da CP mediante la sola chirurgia citoreduttiva, cioè mediante asportazione della malattia macroscopicamente visibile, non è sufficiente. La persistenza di una malattia microscopica, diffusa sotto forma di cellule tumorali libere o di piccoli ammassi tumorali di diametro inferiore al millimetro, predispone all'origine della CP recidiva (7).

Sugarbaker ha dimostrato (8) che l'utilizzo di Fluorouracile per via intraperitoneale diminuisce il rischio di recidiva loco-regionale se il farmaco veniva utilizzato nei pazienti operati per cancro colon-rettole ad alto rischio di recidiva, evidenziando così che la chemioterapia intraperitoneale poteva essere efficace contro la malattia microscopica.

L'utilizzo della sola chemioterapia intraperitoneale (senza chirurgia di citoreduzione) però non ha dato i risultati sperati in questi pazienti. La massa tumorale importante, la comparsa del fenomeno di compartimentazione intraperitoneale e la debole penetrazione tissutale dei chemioterapici (pochi millimetri) spiegano l'assenza di risposte cliniche significative (9, 10).

Si è quindi ipotizzato di associare la chirurgia di citoreduzione ad una somministrazione intraperitoneale di chemioterapico sfruttando anche gli effetti del calore.

L'efficacia dell'azione del calore sui tumori e sulle cellule neoplastiche è conosciuta da tempo (11). La combinazione di chemioterapia ed ipertermia al fine di potenziare l'azione anticancerogena dei farmaci antitumorali, è stata descritta per la prima volta

da Spratt che l'ha usata nel 1980 per un caso di Pseudomixoma peritoneale (12).

I tessuti cancerogeni sono molto più sensibili al calore dei tessuti normali a causa del loro basso pH, dello stato ipossico e degli anormali processi metabolici.

L'ipertermia è di per sé un agente antitumorale già alla temperatura di 42°C, inoltre aumenta in maniera sinergica gli effetti citotossici della chemioterapia. Questo effetto si ottiene mediante un incremento dell'ipossia e un aumento della permeabilità delle cellule tumorali, che si traduce con un aumento degli effetti del chemioterapico sulle cellule malate (12-14). L'effetto selettivo di distruzione della cellula tumorale è ottenuto a temperature tra i 41 e i 45°C (15). L'ipertermia ha un effetto attivante diretto su alcuni farmaci comunemente impiegati nella chemioipertermia intra-operatoria (HIPEC) potenziandone l'attività citotossica con effetto:

- “Additivo/sopra-additivo” come avviene quando si utilizzano i farmaci Composti del Platino.
- “Soglia” come avviene con farmaci antibiotici antitumorali quale l'Adriamicina (16).

Il ruolo primario quindi dell'HIPEC ed in generale delle chemioterapie locoregionali è la “sterilizzazione” della cavità addominale intervenendo direttamente sulle cellule neoplastiche libere. L'HIPEC nella cavità addominale dà una percentuale elevata di risposta, in quanto “la barriera plasmatica peritoneale” (costituita principalmente dall'endotelio dei microvasi) consente la somministrazione di alte dosi di terapia.

Grazie a questa barriera la concentrazione *in situ* di chemioterapico intraperitoneale può essere tra 20 e 600 volte superiore (secondo le dimensioni della molecola utilizzata) rispetto a quella ottenibile con la somministrazione sistemica (6). Pertanto si ottiene un incremento dell'indice terapeutico mediante un innalzamento dell'attività tumoricida con un profilo relativamente basso di tossicità che non si può ottenere con la chemioterapia sistemica.

Le particelle di peso molecolare elevato, come la Mitomicina C, rimangono nella cavità addominale per lunghi periodi di tempo; i tessuti, tumorali e non, posti a contatto con i chemioterapici intraperitoneali assorbono 20 volte di più il Platino e 25 volte di più la Mitomicina-C rispetto a quanto farebbero con la medesima posologia somministrata per

via endovenosa. Pertanto somministrando farmaci per via peritoneale si può aumentare notevolmente il tempo di esposizione della superficie peritoneale a molecole farmacologicamente attive che attraversano il peritoneo gradualmente. D'altro canto questo lento passaggio induce comunque una tossicità sistemica che limita l'incremento delle dosi a valori troppo elevati. Le “dosi raccomandate” vengono dunque scelte in base ad uno studio farmacocinetico che analizza il passaggio plasmatico di una molecola in funzione della sua concentrazione nel dializzato, della durata del contatto, della temperatura e della composizione (tipo di soluzione impiegata) (5, 6).

L'effetto terapeutico dell'HIPEC però è limitato alla disseminazione peritoneale di tipo miliariforme con noduli di diametro al di sotto di 1 cm; non ha praticamente effetto sulla carcinosi a grandi noduli e sull'infiltrazione diffusa del peritoneo. Questa limitazione dell'efficacia è dovuta al fatto che i farmaci antitumorali possono penetrare al di sotto del peritoneo per pochi millimetri, grazie all'azione della pressione idrodinamica (14, 17). In presenza quindi di tumore primitivo, di ripresa di malattia o di CP a grandi noduli (a volte confluenti tra di loro) è importante, innanzitutto, effettuare una chirurgia citoreduttiva accurata.

Indicazioni all'intervento

Schematicamente le indicazioni principali sono:

- Pseudomixoma peritoneale.
- Mesotelioma peritoneale.
- Neoplasie gastro-intestinali (Stomaco e Colon-retto).
- Neoplasie ovariche.
- Neoplasie gastro-intestinali con citologia intraperitoneale positiva.
- Perforazione da neoplasie gastro-intestinali.

Selezione dei pazienti

Prima di sottoporre questi pazienti al trattamento chirurgico chemioterapico è necessaria una attenta valutazione preoperatoria che soddisfi i seguenti criteri di inclusione:

- età inferiore a 75 anni;
- assenza di gravi miocardiopatie, patologie polmonari o renali;
- assenza di metastasi a distanza;
- assenza di infiltrazione della radice del mesentere.

Appare importante nella fase pre operatoria oltre alla valutazione anamnestica e clinico-laboratoristica del paziente (emocromo, esami di funzionalità epatica e renale, esami di screening per lo stato nutrizionale, oncomarkers etc..) anche una valutazione della estensione di malattia con TC, ecotomografia, PET e soprattutto una video laparoscopia diagnostica che consente sia la conferma istopatologica sia la valutazione *de visu* dell'entità della malattia.

Valutazione della disseminazione peritoneale e della citoriduzione chirurgica

Peritoneal Cancer Index (PCI)

Questo parametro, introdotto da Sugarbaker, misura l'entità della carcinosi peritoneale mettendo in rapporto la misura dei singoli noduli neoplastici con la distribuzione della neoplasia sulla superficie delle varie regioni peritoneali (18). Per valutare la dimensione delle lesioni viene adottata la scala LS (Lesion Size) (Tabella 1). Per determinare l'entità della malattia sulla superficie peritoneale, la cavità addominale viene divisa in 13 regioni (Tabella 2).

Viene poi determinato l'indice LS per ciascuna delle 13 regioni; la somma dei vari indici LS in cia-

Tabella 1 - Scala della dimensione della lesione

LS 0 score	nessun nodulo tumorale visibile.
LS 1 score	presenza di noduli tumorali di diametro inferiore a 0,5 cm.
LS 2 score	dimensioni dei noduli tumorali comprese tra 0,5 e 5 cm.
LS 3 score	noduli tumorali maggiori di 5 cm oppure di qualsiasi dimensioni ma confluenza di noduli tumorali.

Tabella 2 - Regioni di interesse

Regione	Strutture corrispondenti
0. Centrale	Incisione addominale xifo-pubica – grande omento interamente – colon traverso.
1. Superiore destra	Superficie superiore del lobo destro del fegato – superficie inferiore emidiaframma destro – spazio retroepatico destro.
2. Epigastrio	Legamento rotondo del fegato – lobo sinistro del fegato – piccolo omento – legamento falciforme.
3. Superiore sinistro	Superficie inferiore emidiaframma sinistro – milza – coda pancreatica – superficie anteriore e posteriore dello stomaco.
4. Fianco sinistro	Colon discendente – doccia parietocolica sinistra.
5. Fossa iliaca sinistra	Parete pelvica laterale al colon sigmoideo – colon sigmoideo.
6. Pelvi	Genitali interni femminili con ovaio, tube ed utero – vescica – scavo del Douglas – colon rettosigmoideo.
7. Fossa iliaca destra	Parete pelvica destra – cieco – appendice.
8. Fianco destro	Doccia parietocolica destra – colon ascendente.
9. Digiuno prossimale	Digiuno prossimale.
10. Digiuno distale	Digiuno distale.
11. Ileo prossimale	Ileo prossimale.
12. Ileo distale	Ileo distale.

scuna delle 13 regioni dell'addome costituisce il Peritoneal Cancer Index, che può raggiungere al massimo il valore di 39 (13x3). Questo indice riveste un importante valore prognostico per i pazienti con carcinosi peritoneale, anche se vi è da considerare che il significato di valori elevati di Peritoneal Cancer Index varia a seconda della biologia della neoplasia: un elevato PCI in uno pseudomixoma non esclude che il malato possa essere sottoposto a citoriduzione completa (CC0), e quindi a trattamento curativo, poiché questi tumori, non infiltranti in profondità e ad evoluzione più "benigna", si prestano molto bene ad interventi di citoriduzione molto ampia; diverso è quanto accade nelle carcinosi derivanti da neoplasie epiteliali maligne dello stomaco e del colon, nelle quali un elevato PCI controindica l'intervento di citoriduzione in quanto difficilmente in grado di garantire il risultato atteso, di scomparsa di neoplasia visibile. Altro fattore da considerare è la localizzazione della carcinosi in siti anatomici strategici; ad esempio numerose localizzazioni non resecabili sul tenue o sul suo mesentere comportano una pessima prognosi nonostante bassi valori di PCI.

Indice di Citoriduzione

Questo indice definisce l'entità della citoriduzione ottenuta con l'intervento di peritonectomia. Rappresenta quindi un indicatore prognostico efficace in tutte le carcinosi peritoneali, anche se bisogna tener conto che in alcune di esse, come il carcinoma ovarico, la maggiore chemoresponsività consente trattamenti anche a livelli di citoriduzione largamente incompleta, inammissibili in pazienti con altri tipi di neoplasia (19) (Tabella 3).

Tecnica chirurgica

I concetti fondamentali della peritonectomia sono legati alla citoriduzione sistematica, cioè all'asportazione di tutti gli organi endoperitoneali sede di malattia: il tumore da asportare, in questo caso, è in una sede particolare, il peritoneo, e l'obiettivo del chirurgo è quello di lasciare a fine intervento un addome privo di neoplasia (Fig. 1).

La metodica prevede l'utilizzo di una tecnica e di

Tabella 3 - CC Score

CC0	non evidenza di carcinomatosi peritoneale.
CC1	noduli tumorali delle dimensioni inferiori a 2,5 mm presenti dopo citoriduzione.
CC2	noduli tumorali residui dopo citoriduzione delle dimensioni tra 2,5 mm e 2,5 cm.
CC3	noduli tumorali residui dopo citoriduzione sono maggiori di 2,5 cm o vi è una confluenza di noduli tumorali non resecabili.



Fig. 1. Preparazione del peritoneo parietale, diaframmatico e pelvico

strumenti diversi dall'usuale, ma indispensabili per una buona riuscita dell'intervento. La dissezione del peritoneo viene effettuata con bisturi elettrico ad alta potenza e con elettrodo sferico.

Schematicamente oltre alla resezione del tumore primitivo, se il paziente non è mai stato operato le fasi dell'intervento prevedono:

- omentectomia e splenectomia;
- peritonectomia superiore sinistra;
- peritonectomia superiore destra;
- peritonectomia parietale sinistra;
- peritonectomia parietale destra;
- peritonectomia pelvica.

L'invasione del peritoneo viscerale richiede la resezione di stomaco e/o intestino, mentre piccoli noduli tumorali residui su organi non asportabili possono essere diatermocoagulati con l'elettrobisturi (20).

L'esperienza del nostro centro

L'esperienza dell'U.O. di Chirurgia Generale del presidio ospedaliero di Bentivoglio (Bologna) nell'ambito del trattamento della Carcinosi Peritoneale mediante la sola chirurgia citoriduttiva è iniziata nel 2001. Nel 2003 l'approccio chirurgico è stato integrato mediante l'HIPEC (chemio ipertermia intraperitoneale intraoperatoria). Durante questo periodo si sono effettuati 279 interventi, 108 di questi hanno previsto solo una citoriduzione senza l'uso dell'HIPEC per l'impossibilità di raggiungere una citoridu-

zione di tipo CC0-CC1, 171 pazienti sono stati trattati con intervento di citoriduzione ed HIPEC. Per quel che riguarda l'associazione della chirurgia citoriduttiva all'HIPEC, dopo un iniziale periodo di assestamento della metodologia, avvenuta anche grazie alla collaborazione con il Centro Tumori di Milano, ed a periodi di formazione presso il centro chirurgico di Villejuif (Prof D. Elias) abbiamo mantenuto una casistica annua media di circa 30 casi/anno. La tipologia delle neoplasie trattate è riportata nel grafico della Fig. 2. La nostra casistica si caratterizza per la presenza cospicua di casi di carcinosi di origine colica ed ovarica. La sua consistenza, soprattutto per quel che riguarda la carcinosi colica, ci ha permesso di partecipare con altri 5 centri ad uno studio multicentrico organizzato dalla S.I.T.I.L.O. (21). Studiando 120 casi di carcinosi di origine colica, trattati con citoriduzione CC0 e HIPEC, è stata dimostrata una sopravvivenza a tre anni del 33,5%.

I risultati del nostro centro per la Carcinosi Peritoneale colica sono caratterizzati da un'elevata sopravvivenza ad un follow up di 12, 24 e 36 mesi ed una relativa bassa incidenza di morbilità e mortalità. Abbiamo considerato per il nostro follow up un gruppo di 54 pazienti. Di questi in 51 avevano raggiunto una citoriduzione di tipo CC0-CC1, il tasso di morbilità è stato del 30,9% (17 pazienti), il tasso di mortalità del 1,9% (1 paziente deceduto per insufficienza respiratoria in quattordicesima giornata post-operatoria), dopo un follow up medio di $23,7 \pm 15$ mesi la sopravvivenza è stata di 85,4% ad un anno di 60,2% a due anni, di 50,6% a tre anni.

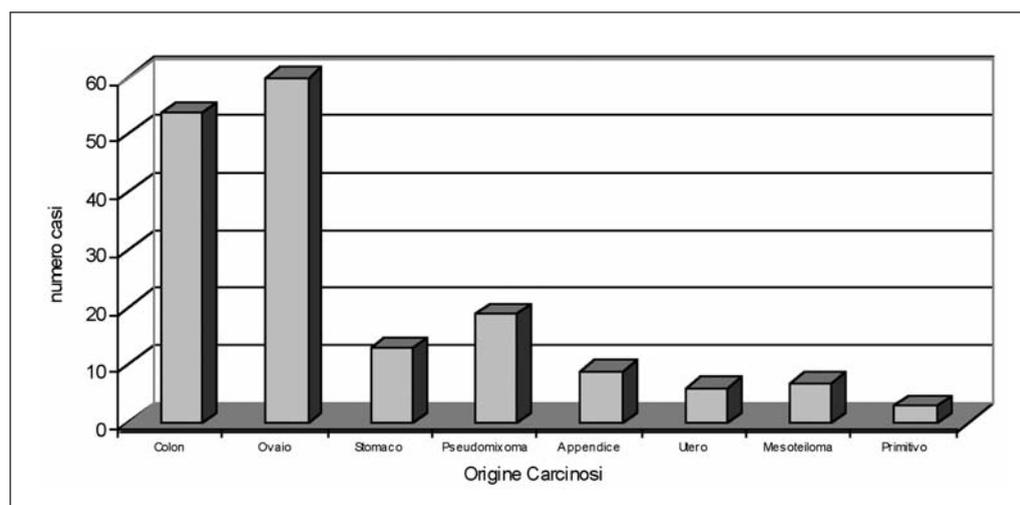


Fig. 2. Distribuzione della casistica di interventi di chirurgia citoriduttiva e chemio-ipertermia dell'Unità Operativa di Chirurgia dell'Ospedale di Bentivoglio

Il PCI medio = 6,45 nel gruppo di pazienti vivi, mentre nel gruppo dei pazienti deceduti è stato di 10,46 ($p = 0,008$). Questo parametro è risultato essere il solo fattore predittivo di sopravvivenza.

Un'altra strada che la nostra unità operativa sta percorrendo, anche se in casi molto selezionati, è l'applicazione dell'HIPEC in senso adiuvante nelle neoplasie coloretali, ovvero in quei casi in cui vi sono tumori "a rischio" di carcinosi (pazienti con citologia positiva, con metastasi ovariche sincrone e con minima carcinosi peritoneale asportata con la neoplasia primitiva). L'esperienza, assolutamente iniziale prevede 10 casi ed ha fatto registrare ad un follow-up di 22 mesi una sopravvivenza del 90% (1 decesso non correlato alla patologia), 1 caso di recidiva linfonodale in una paziente con metastasi ovarica sincrona e nessuno caso di metastasi ematogena a distanza. Questi risultati ovviamente dovranno essere validati da studi multicentrici.

Riteniamo che sia la consistente casistica maturata in questi sei anni che i buoni risultati della nostra esperienza, associati alla maturazione della nostra équipe nella gestione pre e post operatoria di questi malati, possano farci annoverare tra i centri di riferimento per la cura di questa gravissima patologia.

Conclusioni

La nostra esperienza mostra che il trattamento della carcinosi peritoneale con chirurgia citoriduttiva, associata a chemioipertermia intraperitoneale, in un gruppo ben selezionato di pazienti, permette il controllo della malattia avanzata con una morbilità ed una mortalità accettabile e con una sopravvivenza in linea con quanto riportato in letteratura.

Bibliografia

- De Souza PL, Friedlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Hematol. Oncol Clin North Am* 1992; 6: 761-82.
- Marcus EA, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, *et al.* Prognostic factors affecting survival in patients with colorectal carcinomatosis. *Cancer Invest* 1999; 17: 249-52.
- 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.
- Sugarbaker PH, Averbach AM. Krukenberg syndrome as a natural manifestation of tumor cell entrapment. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 163-91.
- Elias D, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia. Rationale, technique, indications and results. *Surg Oncol Clin North Am* 2001; 10: 915-33.
- Elias D, Detroz B, Debaene B, *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemohyperthermia: Reliable and unreliable concepts. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41: 207-13.
- Elias D. La chirurgie de cytoréduction tumorale: mythe ou réalité. *J Chir* 1992; 129: 479-83.
- Sugarbaker PH, Gianola FS, Speyer JL, *et al.* Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer *Surg* 1985; 98: 414-22.
- Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124-32.
- Speyer JL. The rationale behind intraperitoneal chemotherapy in gastrointestinal malignancies. *Sem Oncol* 1985; 12: 23-8.
- Hillan K, Nordlinger B, Ballet F, *et al.* The Healing of colonic anastomosis after early intraperitoneal chemotherapy; An experimental study in rats. *J Surg Res* 1988; 44: 166-71.
- Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, *et al.* Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-60.
- Sayag AC, Gilly FN, Carry PY, *et al.* Intraoperative chemohyperthermia in the management of digestive cancers. *Oncology* 1993; 50: 333-37.
- Hahn GM. Potential for therapy of drugs and hyperthermia. *Cancer Res* 1979; 39: 2264-8.
- Dewey WC, Thrall DE, Gillette EL. Hyperthermia and radiation - a selective thermal effect on chronically hypoxic tumor cells in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977; 2: 99-103.
- Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, *et al.* The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Rev Oncol/Hematol* 2002; 43: 33-56.
- Bozzetti F, Vaglini M, Deraco M. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in gastric cancer: rationale for a new approach. *Tumori* 1998; 84: 483-88.
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In Sugarbaker PH (ed.) *Peritoneal Carcinomatosis: principles of management.* Boston, USA: Kluwer Academic Publishers 1996: 359-74.

19. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 576-87.
20. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703-27.
21. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, *et al.* 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo* 2006; 20: 747-50.