

# Quimio-Hipertermia Intraperitoneal con Mitomicina C en Cáncer Avanzado con Carcinomatosis Peritoneal

## Primera Experiencia

F. N. GILLY, M. D., P. Y. CARRY, M. D., L. M. ORTIZ, M. D., A. C. SAYAG, M. D., G. G. BRAILLON, M. D., A. A. VOLOCH, M. D., G. G. PANTEIX, M. D., I. M. JAMES, M. D., Ph. A. CHATELARD, M. D.

**Palabras claves:** Cáncer gastrointestinal avanzado, Carcinomatosis peritoneal, Quimio-Hipertermia, Mitomicina C, Índice de Karnofsky.

*La quimiohipertermia intraperitoneal (IPCH) con Mitomicina C (MMC) fue usada en el tratamiento de 7 pacientes con cáncer gastrointestinal avanzado y carcinomatosis peritoneal. La resección primaria del tumor fue posible en 2 casos. La IPCH se realizó después del cierre de la pared abdominal durante 90 y 120 minutos bajo anestesia general con previa hipotermia a 32° Celsius, a través de un circuito cerrado formado con 3 drenajes de silicona intraperitoneal; se usó concentración de 10 mg/L de MMC en 6000 mL de líquido precalentado a 46-49° Celsius. No observamos ni mortalidad ni morbilidad. Otros autores han informado efectos biológicos secundarios ligeros y temporales; no hubo células malignas en el líquido ascítico después de la IPCH. Igualmente observamos en 6 pacientes un incremento en el índice de Karnofsky, 3 y 7 meses después de la IPCH. Estos resultados nos permiten confirmar que la IPCH con MMC es un método sin riesgo, que puede ser usado en el tratamiento del cáncer gastrointestinal avanzado con carcinomatosis peritoneal.*

### INTRODUCCION

La eficacia de la hipertermia en los tumores malignos es conocida desde la antigüedad. La primera descripción conocida, data alrededor de 3.500 A.C; se encuentra en el papiro de Edwin Smith el cual relata el tratamiento usado en los tumores malignos de mama en el antiguo Egipto (1). Actualmente, numerosos progresos se han llevado a cabo en la terapia tumoral (cirugía, quimioterapia, radioterapia), sin encontrarse la solución.

Un gran número de pacientes con cáncer gastrointestinal mueren por las recidivas abdominales, carcinomatosis pe-

ritoneales; para evitar recidivas hemos utilizado radioisótopos y quimioterapia en la cavidad abdominal. Koga y Fugimoto (2,3) fueron los primeros en describir la terapia, con quimiohipertermia intraperitoneal. En esta comunicación informamos nuestra experiencia y resultados preliminares en el uso de la cirugía y quimiohipertermia intraperitoneal, en el tratamiento del cáncer avanzado.

### MATERIAL Y METODOS

A partir de enero de 1989, 7 pacientes con carcinomatosis peritoneal fueron tratados con quimiohipertermia intraperitoneal (IPCH) y Mitomicina C (MMC); 6 de ellos con cáncer gastrointestinal avanzado y carcinomatosis peritoneal (4 con cáncer gástrico, 1 mesotelioma peritoneal, 1 recidiva peritoneal de un tumor primitivo desconocido), y 1 carcinoma de ovario avanzado, resistente a la quimioterapia convencional. La resección quirúrgica del tumor sólo pudo realizarse en 2 pacientes; los tratados fueron: 6 mujeres y 1 hombre; con un promedio de edad de 49,7 ± 11,1 años (fluctuante entre 31-75 años). En todos los casos se informó y solicitó consentimiento de los familiares. El diagnóstico del estado según la escala A.J.C.C. y el procedimiento quirúrgico, son explicados en la Tabla 1.

### Tratamiento quirúrgico

En todos se elaboró una cuidadosa vía de acceso a la cavidad peritoneal; se realizó exploración y se tomaron exámenes citológicos y biopsias. En los pacientes 3 y 4 fue posible extirpar el tumor mediante gastrectomía total y colectomía derecha (paciente No. 3); gastrectomía total, esplenectomía, pancreatometomía distal y colectomía transversa (paciente No. 4); al paciente No. 7 se le había realizado una gastrectomía, 1 semana antes de la IPCH; en los otros 4 pacientes la resección quirúrgica fue imposible.

### QUIMIO-HIPERTERMIA INTRAPERITONEAL (IPCH)

Durante la intervención quirúrgica, los anestesiólogos realizaron una hipotermia pre-hipertermia, inducida por medio de sacos de hielo, envolturas frías en las piernas (Spenco Ltd, Teynning, Inglaterra) y un casco refrigerado (Pinopharma, Freudenstadt, Alemania del Este) (Fig. 1).

*Doctores: François N. Gilly, Lidia M. Ortiz, Georges G. Brailion, Alain A. Voloch, Gilles G. Panteix, Isabelle M. James y Philippe A. Chatelard, del Departamento de Cirugía General y Torácica, y doctores: Pierre Y. Carry y Anni C. Sayag, del Dpto. de Anestesia y Cuidados Intensivos, Centro Hospitalario Lyon-Sud, 69310 Pierre Benite, Francia.*

Tabla 1. Datos en pacientes tratados con IPCH

Pacientes	Diagnóstico	AJCC	Cirugía	IPCH Inflow (x°C)	IPCH Outflow (x°C)	Máx. MMC mg/L	Evolución
1	Cáncer gástrico	III b	0	46	42	0.17	Muertes 7,3/m Recurrencia medular
2	Mesotelioma peritoneal	III	0	46,5	42,8	0.25	Vivos 7/m
3	Cáncer gástrico	IV	GT/HCD	46,5	41	0.23	Muertes 6/m Insuficiencia hepática
4	Cáncer gástrico	IV	GT/EPI Col. Tr.	47	42	0.75	Vivos 3,5/m
5	Desconocido	III b	0	47,5	41	0.22	Muertes 2/m Evolución local del tumor
6	Radiciva de Ca. ovárico	III	0	46	43	0.18	Muerte 4,5/m Evolución local del tumor
7	Cáncer gástrico	IV	GT	49	41	0.45	Vivos 3/m

Temperaturas en grados Celsius / Concentración de MMC en mg/L  
GT= Gastrectomía total / EPI= Esplenopancreatectomía izquierda  
Col. Tr.= Colectomía Transversa / HCD= Hemicolectomía derecha

m= meses / IPCH= Quimio Hipertermia Intraperitoneal  
Max. MMC= Niveles de MMC en sangre  
AJCC= Estado según la escala AJCC

Justamente antes de cerrar el abdomen se colocó en la cavidad abdominal el equipo necesario, para realizar la IPCH. Nosotros usamos una perfusión peritoneal cerrada con 6000 mL de diálisis peritoneal, líquido completo (Travenol Laboratory, Norfolk, Inglaterra) que van a la cavidad peritoneal por medio de drenes de silicona (William Harvey, Bard Cardiopulmonary Division USA). Lo llamamos drenaje "Inflow". En el fondo de saco de Douglas se insertó un largo dren de silicona (William Harvey) para recuperar el líquido perfundido. Lo llamamos de "Outflow". La perfusión contiene 10 mg/L de MMC

(Kyowa, Tokyo, Japón). La IPCH tiene una duración promedio de  $105 \pm 15$  minutos. La temperatura de la arteria pulmonar fue medida por medio de un catéter de Swan-Ganz.

La IPCH comienza cuando se obtienen 32 a 33° Celsius. Durante la IPCH se realiza monitoría de las temperaturas intraperitoneal, hepática, y del saco de Douglas tanto dentro como fuera (Mallinckrodt, Medexel, Francia).

La IPCH se realiza poniendo especial atención a la función cardiorrespiratoria, y a las temperaturas internas y externas de 46 a 49° Celsius y 41 a 43° Celsius, respectivamente (Fig. 2).

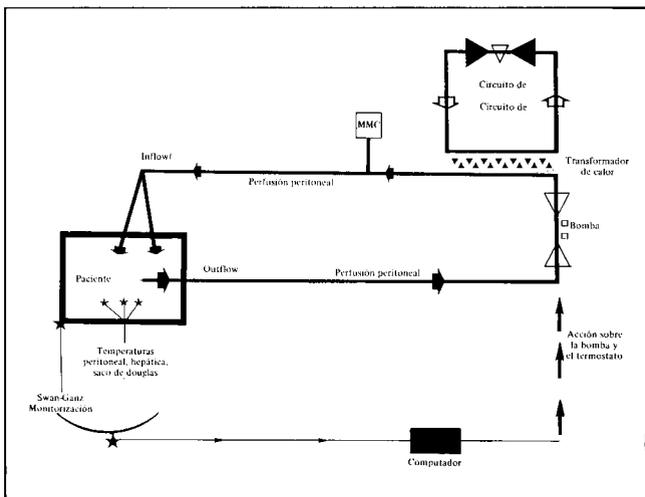


Fig. 1. Representación esquemática del sistema de quimiohipertermia intraperitoneal.

#### Datos de laboratorio

Durante la IPCH se tomaron muestras de sangre cada 30 min (recuento de glóbulos rojos, blancos, plaquetas, función hepática y factores de coagulación). Los niveles de MMC en sangre y en la perfusión fueron medidos y controlados con alta precisión con la cromatografía (HPLC) por medio de un computador (Engstrom Metabolic Computer, Bromma, Suecia). El consumo de oxígeno de los pacientes fue monitorizado y medido continuamente por un calorímetro indirecto.

#### Exámenes citológicos

En todos los pacientes se realizó un examen citológico preoperatorio del líquido ascítico obtenido por peritoneocentesis. Un segundo examen fue tomado al comienzo de la cirugía y un tercero se realizó en el posoperatorio.

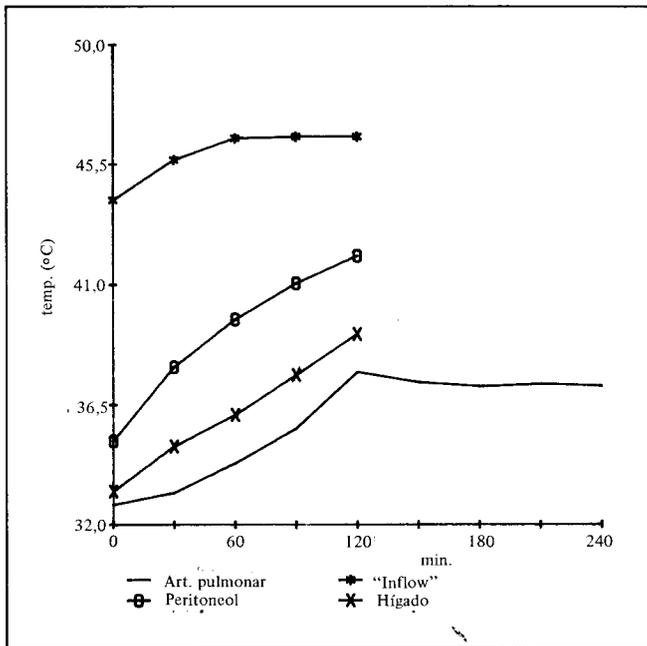


Fig. 2. Registro gráfico de las temperaturas.

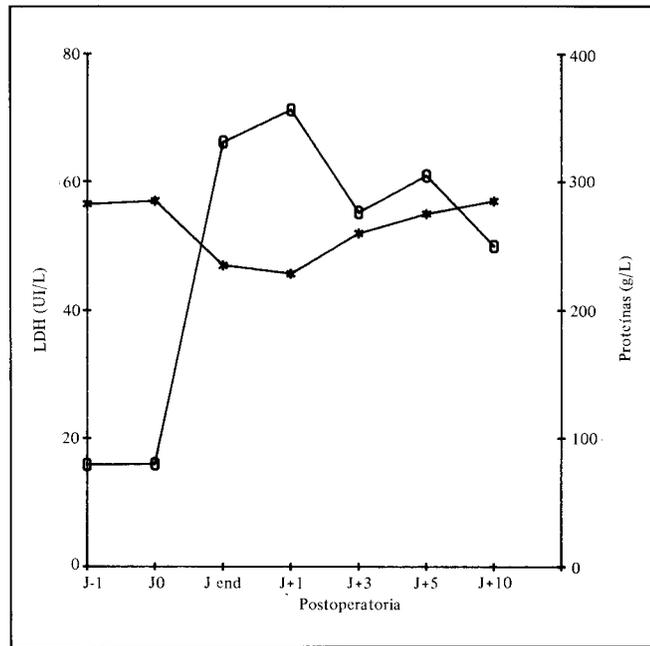


Fig. 3. Efectos de la IPCH sobre las plaquetas y glóbulos blancos.

rio al final de la IPCH (todos los exámenes citológicos fueron coloreados con May Grunwald Giemsa después de filtración). Se realizó una biopsia peritoneal intraoperatoria y una segunda fue tomada al finalizar la IPCH por una nueva laparotomía.

**Seguimiento de los pacientes**

Fue difícil una objetiva evaluación clínica en los pacientes con cáncer avanzado; después de esta nueva técnica terapéutica, todos los pacientes fueron dados de alta y controlados en consulta externa una vez al mes (examen clínico, índice de Karnofsky, exámenes de sangre, marcadores tumorales). También fueron realizadas, tomografías, ecografías y endoscopias digestivas.

**RESULTADOS**

**Efectos secundarios**

En esta serie no observamos mortalidad ni morbilidad; todos los pacientes fueron remitidos al hospital de origen antes de los 14 días del posoperatorio. Los efectos de la hipertermia sobre las plaquetas y las células blancas se muestran en la Fig. 3. Observamos que las plaquetas disminuyeron justamente después de la IPCH y regresaron a valores normales 10 días más tarde. Las células blancas sanguíneas aumentaron de igual manera que en la cirugía convencional sin IPCH. La deshidrogenasa láctica (LDH) aumentó considerablemente, encontrándose valores elevados aún 10 días después de la intervención. Las proteínas séricas descendieron levemente después de la IPCH y no hubo diferencia con los valores preoperatorios a los 5 días de la intervención (Fig.4).

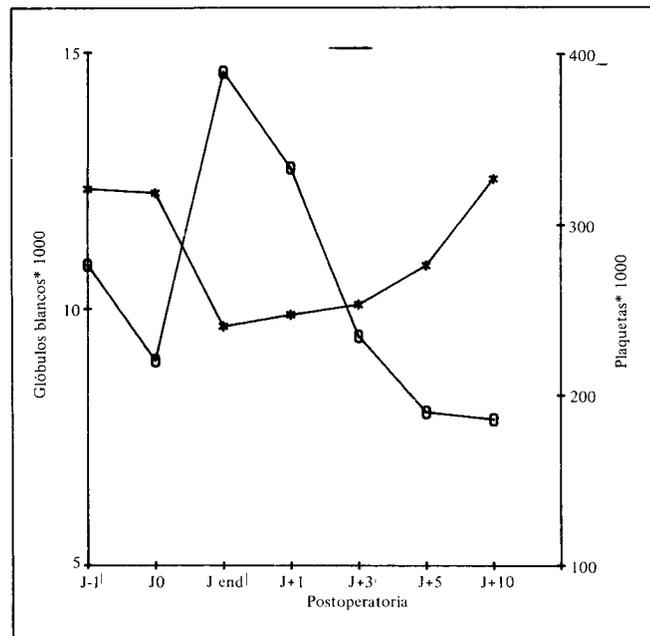


Fig. 4. Efectos de la IPCH sobre la deshidrogenasa láctica (LDH) y las proteínas séricas.

nunca excedió los 38° Celsius. No hubo complicaciones neurológicas por hipertermia. En todos los pacientes la temperatura central descendió a valores normales entre 2 y 7 horas después de finalizada la IPCH. La Fig. 5 muestra los niveles de MMC mg/L en la perfusión y en la circulación sanguínea durante la perfusión. Los niveles máximos de MMC en sangre fueron 0.75 mg/L (paciente 4). La MMC desapareció en la sangre 120 min después de finalizada la IPCH. Las concentraciones de MMC en la perfusión muestran una disminución de 50 a 70% durante la IPCH.

**Temperaturas y concentración de medicamentos**

En esta experiencia no tuvimos problema con la tolerancia térmica. La temperatura en la arteria pulmonar

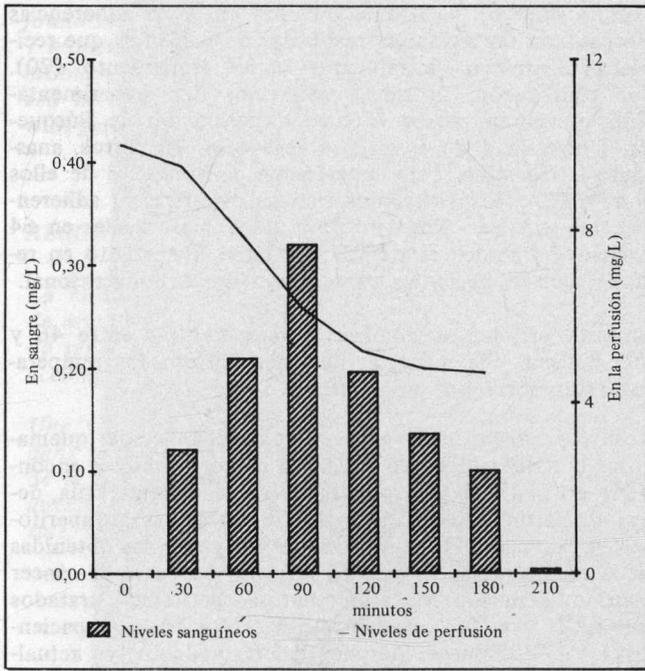


Fig. 5. Niveles sanguíneos y de perfusión de mitomicina C.

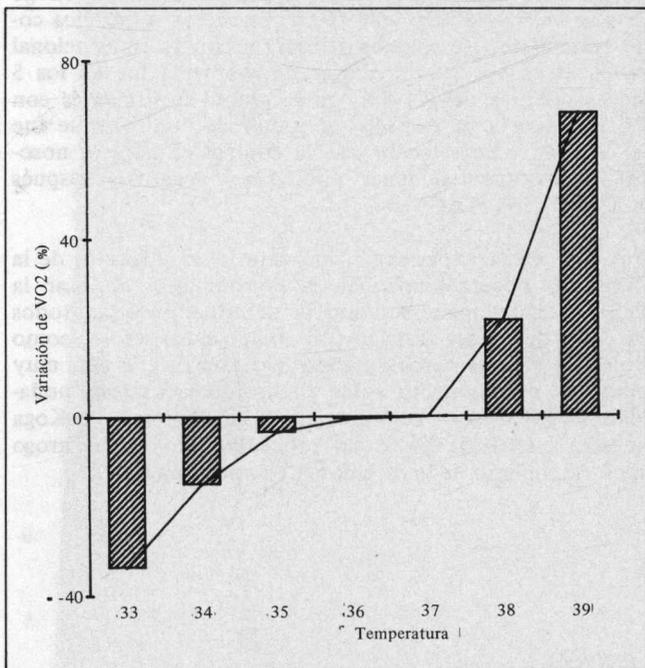


Fig. 6. Variaciones en el consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) relacionadas con la temperatura central.

**Efectos metabólicos y consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>)**

No presentaron variaciones importantes en la actividad hemodinámica observada. El consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) muestra alteraciones significativas tales como que el aumento de 1°C produce variaciones considerables en el porcentaje VO<sub>2</sub> (Fig. 6).

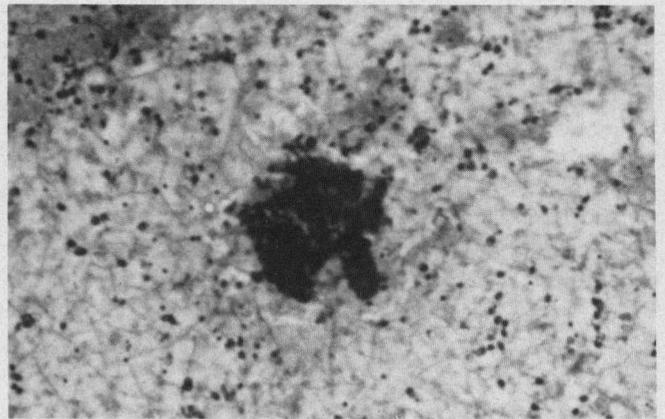


Fig. 7. Citología previa a la IPCH.



Fig. 8. Citología después de la IPCH.

**Efectos antitumor**

En los 6 pacientes que tuvieron un examen citológico preoperatorio positivo, después de la IPCH no fueron encontradas células malignas (Figs. 7 y 8); todos los exámenes citológicos muestran una masiva afluencia de leucocitos y linfocitos a la cavidad peritoneal después de la IPCH.

De otro lado, la biopsia peritoneal posterior a la IPCH nunca mostró una desaparición total de células malignas, pero se evidenció necrosis.

Durante el seguimiento clínico, en 5 pacientes mejoró el índice de Karnofsky, (30 ± 10% antes, versus 80 ± 20% después); 1 paciente tuvo 100%, 5 meses después de la IPCH. En 1 paciente con oclusión preoperatoria, la IPCH restableció el tránsito intestinal durante 2 meses, sin intervención quirúrgica.

En el paciente No. 1 donde el tumor era irresecable y la lesión no permitía procedimiento endoscópico, éste fue posible durante un control de la lesión, 2 meses después. Igualmente, se tomó una biopsia en los restos del tumor la cual mostró algunas células malignas con necrosis; los pacientes 2 y 3, con ascitis preoperatoria, no evidenciaron retención ascítica a la ecografía posoperatoria; los marcadores tumorales séricos preoperatorios (CEA y CA

19.9) fueron altos en 4 pacientes y decrecieron justamente después de la IPCH. En 3 pacientes se observaron mejores condiciones a los 3, 3.5 y 7 meses de la IPCH, y 4 murieron 2, 4.5, 6 y 7.3 meses después de la IPCH (Tabla 1).

## DISCUSION

Fujimoto y Koga (2,3) describieron hace algunos años este procedimiento terapéutico (IPCH); no informaron mortalidad ni morbilidad. Los efectos secundarios fueron similares a los que describimos aquí; la eficacia de la hipertermia sobre las células tumorales ha sido demostrada *in vitro* (4). Los científicos y biólogos han explicado el mecanismo intracelular. Crile y Overgaard (5,6) encontraron hipoxia en las células malignas las cuales presentaban mayor termosensibilidad que los tejidos normales; éstos responden a la hipertermia con marcado incremento en el flujo sanguíneo cuando la temperatura tisular alcanza 45° Celsius y el tiempo de exposición es de 30 a 60 minutos, siempre que el calor no exceda una rata 0.7° Celsius/min (7). En tumores con necrosis central y lesiones vasculares no se consigue buena respuesta. De otra parte, el calor celular de 42 a 45° Celsius produce una súbita inhibición del DNA, RNA y síntesis de proteínas, medidas por la incorporación de precursores lábiles en estas macromoléculas (8,9): El proceso en 455 RNA precursor del rRNA, para el funcionamiento de 185 rRNA es aparentemente bloqueado por el calor (10). La hipertermia incrementa la actividad lisosomal con destrucción nuclear y citoplasmática; esta activación lisosomal es vigorosa a causa de una importante glicolisis anaeróbica en las células malignas (6,11). De igual manera, la hipertermia potencializa la citotoxicidad de los medicamentos anticánceros y transforma otros en agentes citotóxicos que no tienen una considerable toxicidad a temperatura normal (12,13). La MMC tiene una citotoxicidad aumentada a 41 - 42° Celsius de calefacción en 1 hora. Lo cual ha sido comprobado en el cáncer del colon en el humano (4). Por lo tanto, está demostrado que la hipertermia es eficaz contra las células malignas.

Algunos autores han informado su experiencia clínica en esta nueva terapéutica. Otros han usado hipertermia generalizada (15,16) con algunas complicaciones posoperatorias. Hiraoka ha utilizado hipertermia regional con radiofrecuencia (Thermotron RFB) en 40 pacientes con tumores de localización profunda; observó 6 respuestas completas, 19 parciales y 15 sin respuesta (7). Otros han trabajado con hipertermias regionales mediante radiofrecuencia o ultrasonido, pero muy pocos han trabajado la quimiohipertermia intraperitoneal. Spratt parece ser el primero en usar esta técnica en 1980; él realizó al mismo tiempo la IPCH y resección quirúrgica en un paciente con pseudomixoma peritoneal por páncreas distal (18). Nuestra experiencia es justamente como la de Koga y Fujimoto: usamos la IPCH ocn MMC; esta terapia no representa peligro.

Los niveles elevados de deshidrogenasa láctica (LDH) en sangre y la trombocitopenia, fueron transitorias. Los datos observados de VO<sub>2</sub> muestran una elevación del consumo de oxígeno con el alza de temperatura; las variaciones en los porcentajes informados fueron cerca del 10% por aumento de 1° Celsius (19). La monitorización de VO<sub>2</sub> presentó diferentes resultados con porcentajes del 10% por debajo de 37,5° Celsius y cerca 20% a 37,5°

Celsius (Fig. 6). Paladine informó en 1976 adherencias fibrosas en las autopsias realizadas en pacientes que recibieron bleomicyn intrapleurales como tratamiento (20). Por esta razón, nosotros realizamos una experimentación previa en perros (Centre Experimental de Búsqueda, Universidad de Lyon); se realizó en 14 perros, anastomosis digestivas bajo hipertermia peritoneal; 8 de ellos con MMC. No observamos fístulas digestivas ni adherencias intestinales. Koga informó adherencias ileales en 64 pacientes tratados con IPCH; no hubo incremento en relación con los pacientes tratados con cirugía convencional.

En este estudio se emplearon temperaturas entre 46 y 49° Celsius. Sin embargo, han sido informadas temperaturas superiores, por otros autores.

Nosotros nunca observamos complicaciones como quemaduras del tubo digestivo (22). El mayor problema encontrado en la IPCH y otras terapéuticas con hipertermia, deriva de la incapacidad de lograr temperaturas intraperitoneales exactas ("Thermic dosimetry") como las obtenidas en la radioterapia. Fujimoto informó 15 casos de cáncer gástrico avanzado y carcinomatosis peritoneal tratados con IPCH y MMC; observó buena evolución en 5 pacientes a los 12,8 meses después del tratamiento, y actualmente continúa su experimentación.

Koga (21,24) experimentó un proceso clínico en 82 pacientes con cáncer gástrico e invasión serosa; en 42 de ellos se usó la IPCH con MMC y resección quirúrgica como tratamiento (escogidos al azar) y cirugía convencional en los otros 40. El porcentaje de sobrevida fue en los 5 años siguientes del 71,5% en el grupo de pacientes con IPCH, mayor con respecto al grupo de control, que fue del 59,7%. En relación con el control citológico, nosotros obtuvimos exámenes citológicos negativos después de la IPCH con MMC.

Con base en la experiencia realizada y los informes de la literatura, podemos afirmar la conveniencia de usar la IPCH de igual manera como la describe Koga en todos los casos de cáncer gástrico con compromiso seroso, como profilaxis ante la carcinomatosis peritoneal. Es aún muy temprano para concluir sobre el uso de esta nueva modalidad terapéutica. La experiencia de Fujimoto y Koga muestra que la IPCH es un procedimiento no peligroso en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

## ABSTRACT

*Intraperitoneal thermochemotherapy (ITC) with Mitomycin C was used in the treatment of 7 patients with advanced gastro-intestinal cancer and peritoneal carcinomatosis. Primary resection of the tumor was possible in two cases. ITC was utilized after primary closure of the abdominal wall, during a 90 to 120 minute period, under general anesthesia and under hypothermia to 32° celcius, through a closed circuit formed by three silicone intraperitoneal drains 6000 ml of a solution containing a concentration of 10 mg/L of mitomycin C were used, this solution was prewarmed to a 46-49 °C temperature. No morbidity or mortality was observed. Other authors report adverse temporary effects.*

No evidence of neoplastic cells was found after ITC. We found in cases an improvement in karnofsky's index, 3 and 7 months after ITC. These results confirm that ITC with mitomycin C is a method without risks and can be utilized in the treatment of advanced gastrointestinal cancer with peritoneal carcinomatosis.

## RÉSUMÉ

La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (IPCH) à base de mytomycine C (MMC) a été utilisée dans le traitement de sept malades atteints de cancer gastro-intestinal avancé accompagné de carcinomatose péritonéale.

Une résection primaire de la tumeur a pu être réalisée dans 2 cas. Nous avons procédé à la IPCH après la suture de la paroi abdominale, pendant 90 et 120 minutes, sous anesthésie générale avec hypothermie préalable à 32°C Celsius, à travers un circuit fermé constitué de trois drains en

silicone intrapéritonéale; on a utilisé pour ce faire une concentration de 10 mL de MMC dans 6000 mL de liquide préchauffé à 46 - 49°C Celsius.

Nous n'avons observé ni mortalité ni morbidité. D'autres auteurs ont rapporté des effets biologiques secondaires légers et passagers; il n'y a pas eu de cellules malignes dans le liquide ascitique après la IPCH. Nous avons observé de même une élévation de l'indice de Karnofsky chez 6 malades, 3 et 7 mois après la IPCH à base de MMC. Cette méthode s'avère sans risques et peut être employée dans le traitement du cancer gastro-intestinal avancé avec carcinomatose péritonéale.

## Agradecimientos

Deseamos agradecer a "Asamblea General Rhône - Alpes", "Dominique Bave, S.A.", "Centro de Histopatología y Citología, Dr. Gilly Bozon y Donne", "Laboratorios Merieux", "Laboratorios SKF", por el financiamiento dado para realizar este trabajo de investigación.

## REFERENCIAS

- Breasted J. H. The Edwin Smith Surgical Papyrus. In Licht S (ed): Therapeutic heat and Cold, 2nd edition Waverly, Baltimore, p. 169
- Kogas - Hamazoe R - Maeta M - Shimizu N - Kanayama H - Osari Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with anticancer drug. Cancer Res. 1984; 44:1840-42
- Fujimoto S - Shrestha R D - Kokubun M - Ohta M - Takahashi M - Kobayashi K - Kiuchi S - Okui K - Miyoshi T - Arimizu N - Takamizawa H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seedings. Ann Surg 1988; 208: 1, 36-41
- Barlogie B - Corry P M - Drewinko B: In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiamineplatinum. Cancer Res. 1980; 40:1165-68
- Crile G: The effect of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. Cancer Res. 1963; 23: 372-80
- Overgaard K - Overgaard J: Investigations on the possibility of a thermal tumor therapy. Eur J Cancer 1972; 8:65-78
- Dewhirst M - Gross J F - Sim D - Arnold P - Boyer D: The effect of rate of heating or cooling prior to heating on tumor and normal tissue microcirculatory blood flow. Bio-rheology 1984; 21:539-58
- Hahn G M: Metabolic aspects of the role of hyperthermia in mammalian cell inactivation and their possible relevance to cancer treatment. Cancer Res. 1974; 34: 3117-23
- Streffer C - Tamulevicius P - Schmidt K: Poly (ADPR) synthetase activity in melanoma cells after hyperthermia and radiation. Radiat Res 1983; 94: 589-90
- Simard R - Almaric F - Zalta J P: Effet de la température supra-optimale sur les ribonucléoprotéines et le RNA nucléolaire; étude ultrastructurale. Exp Cell Res 1969; 55: 359-69
- Turano C - Ferraro A - Strom R: The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells. Eur J Cancer 1970; 6:67-72
- Hahn G M: Potential for therapy of drugs and hyperthermia. Cancer Res 1979; 39: 2264-68
- Li G C - Hahn G M: Ethanol induces tolerance to heat and to adriamycin. Nature 1978; 274: 699-701
- Teicher B A - Kowal C D - Kennedy K A - Bertorelli A C: Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. Cancer Res 1981; 41: 1906-99
- Parks L C - Minaberry D - Smith D P: Treatment for far advanced bronchogenic carcinoma by extra corporally induced systemic hyperthermia. J Thor Cardiovasc Surg 1979; 78: 883-92
- Pettigrew R T - Galt J M - Ludgate C M - Horne D B - Smith A N: Clinical effects of whole body hyperthermia in advanced malignancy. Br J Surg 1974; 61:727-31
- Hiraoka M - Jo S - Akuta K - Nishimura Y - Takahashi M - Abe M: Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep seated tumors: effects of thermoradiotherapy. Cancer 1987; 60: 1, 128-35
- Spratt J S - Edwards M - Kubota T - Linberg R - Tseng M T: Peritoneal carcinomatosis: anatomy, physiology, diagnosis, management. Curr Probl Cancer 1986; 10, 558-84
- Willmore D W: The metabolic management of the critically ill. Ed Plenum Medical Book Compagny, 1977, p 29
- Paladine W - Cunningham T J - Sponzo R - Donovan M - Olson K - Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. Cancer 1976; 38: 1903-08
- Koga S - Hamazoe R - Maeta M - Shimizu N - Murakami A - Wakatsuki T: Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer 1988; 61: 232-37
- Gilly F N - Sayag A C - Carry P Y - Braillon G - Roche M - James I - Voloch A - Pentelx G: Chimiohyperthermie intra - peritoneale (CHIP) dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine digestive. J Chir (Paris) 1990
- Fujimoto S - Shrestha R D - Kokubun M - Kobayashi K - Kiuchi S - Takahashi M - Konno C - Ohta M - Koikes S - Kitsukawa Y - Mizutani M - Okui K: Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. Cancer 1989; 64: 1 154-60
- Kaibara N - Hamazoe R - Iitsuka Y - Maeta M - Koga S: Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. Hepato Gastroenterol 1989; 36: 75-78