



Artículo de revisión

Aplicación de la quimioterapia por aerosolización intraperitoneal presurizada (PIPAC) en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal

Application of pressurized intraperitoneal aerosolization chemotherapy (PIPAC) in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin

Xavier Delgadillo,^{*,†} Philippe Wuthrich,[‡] Juan José Torren[§]

* Médico Jefe Unité Spécialisée de Chirurgie. ORCID: 0000-0003-4236-6310

† Centre Médico Chirurgical Volta, La Chaux-de-Fonds, Suiza.

§ Quenet-Torrent Institute, Barcelona, España.

RESUMEN

Actualmente, se ha establecido que una alternativa en las modalidades de distribución de soluciones intraperitoneales para el tratamiento y control de lesiones metastásicas, en estadios avanzados de cáncer colorrectal, es la tecnología PIPAC (del inglés *Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*). Con una curva de aprendizaje sencilla, tecnología accesible a todo bolsillo y, sobre todo, resultados prometedores que aportan una buena calidad de vida a cada paciente, han hecho de la PIPAC un método prometedor en el mundo entero. El presente artículo de revisión expone tanto los puntos a favor como los puntos en contra y, sobre todo, las características más detalladas de la PIPAC, sus indicaciones y los dispositivos más idóneos para realizarla.

Palabras clave: cáncer colorrectal, carcinomatosis peritoneal, quimioterapia intraperitoneal con aerosol presurizado, índice de carcinomatosis peritoneal.

ABSTRACT

It is currently well known that an alternative in the modalities of distribution of intraperitoneal solutions for the treatment and control of metastatic lesions, in advanced stages of colorectal cancer is PIPAC (Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy) technology. With a simple learning curve, this technology is easily accessible to all budgets, especially bringing promising results in patients, associating good quality of life for all of them, bringing those facts, to make PIPAC procedure a promising method worldwide. This review article exposes «pros and cons» (points of view in favor and points of view against), especially detailed characteristics of PIPAC, its indications and the most suitable devices to carry it out the delivery of drugs.

Keywords: colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy, peritoneal carcinomatosis index.

Abreviaturas:

CCR = cáncer colorrectal.

CRS = cirugía citoreductora.

PIPAC = *Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*.

PRGS = Escala de Regresión de Lesiones en el Peritoneo (*Peritoneal Regression Grading Score*).

INTRODUCCIÓN

Se ha establecido que, al asumir el diagnóstico y tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, se deben analizar tanto los factores favorables como los

Recibido: septiembre 2023 Aceptado: diciembre 2023.

Correspondencia: **Xavier Delgadillo MD. PhD-(Hon). EBSQ-C.**

E-mail: ex.delgadillo@yahoo.com

Citar como: Delgadillo X, Wuthrich P, Torren JJ. Aplicación de la quimioterapia por aerosolización intraperitoneal presurizada (PIPAC) en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Rev Mex Coloproctol. 2023; 19 (2): 67-75. <https://dx.doi.org/10.35366/115700>



adversos relativos al tratamiento en el estadio IV de cáncer colorrectal (CCR).

Uno de los principales objetivos del tratamiento en los estadios avanzados es aportar alivio a los síntomas del paciente, así como brindar una calidad de vida aceptable en todas aquellas personas tratadas por el cirujano colorrectal. Esta premisa debe ser aplicada ya sea durante un procedimiento de urgencia o durante una intervención de rutina programada; el objetivo final será prolongar la vida de manera idónea, dentro lo posible.

Actualmente, la Organización Global sobre la Estadística del Cáncer (en inglés *Global Organization On Cancer Statistics - GLOBOCAN*)¹ ha determinado que la incidencia de mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) se encuentra justo después del cáncer de pulmón. También ha sido establecido que la carcinomatosis peritoneal (CP) constituye una vía de metástasis, no sólo para el CCR, sino también para una gran variedad de cánceres de origen abdominal o pélvico, y que el tratamiento quirúrgico a disposición para todas estas entidades terminales es muy limitado. Sabemos que el pronóstico depende directamente de la extensión en la resección de los ganglios linfáticos colónicos y de la altura de la ligadura vascular de los vasos principales, esto durante una intervención inicial.^{2,3}

Publicaciones más recientes, describen de qué manera las metástasis peritoneales se mueven incluso por

debajo de la superficie epitelioide del peritoneo, con acceso a otros canales subperitoneales o «milky-spots». Orificios localizados en los planos subperitoneales, y que comunican con la verdadera membrana peritoneal, hacen de estos orificios una vía de aplicación directa de micropartículas de quimioterápico sobre los nódulos metastásicos tanto sobre la membrana peritoneal como subperitoneal³ (Figura 1).

Diversos autores también han demostrado que la variabilidad más importante en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal radica en el soluto de la quimioterapia, sus características de dispersión en la cavidad peritoneal, independientemente del tamaño molecular, y de sus características electroestáticas.^{4,5}

Con estas bases, Reymond y colaboradores describieron el principio fundamental de la PIPAC como el procedimiento de distribución de un soluto, en forma de microgotas aerosolizadas, gracias a una bomba de infusión conectada a un dispositivo con cabezal aerosolizante (del inglés *spraying*).^{6,7}

Idealmente, el tratamiento estándar actual en pacientes seleccionados, portadores de una carcinomatosis peritoneal limitada, es la cirugía citorreductora (CRS).

El presente estándar, es la proposición oncológica en vigor universalmente aceptada. Lastimosamente, tiene la desventaja de ser una técnica agresiva y compleja, y que sólo puede ser realizada en centros altamente especializados (que son pocos).^{6,7}

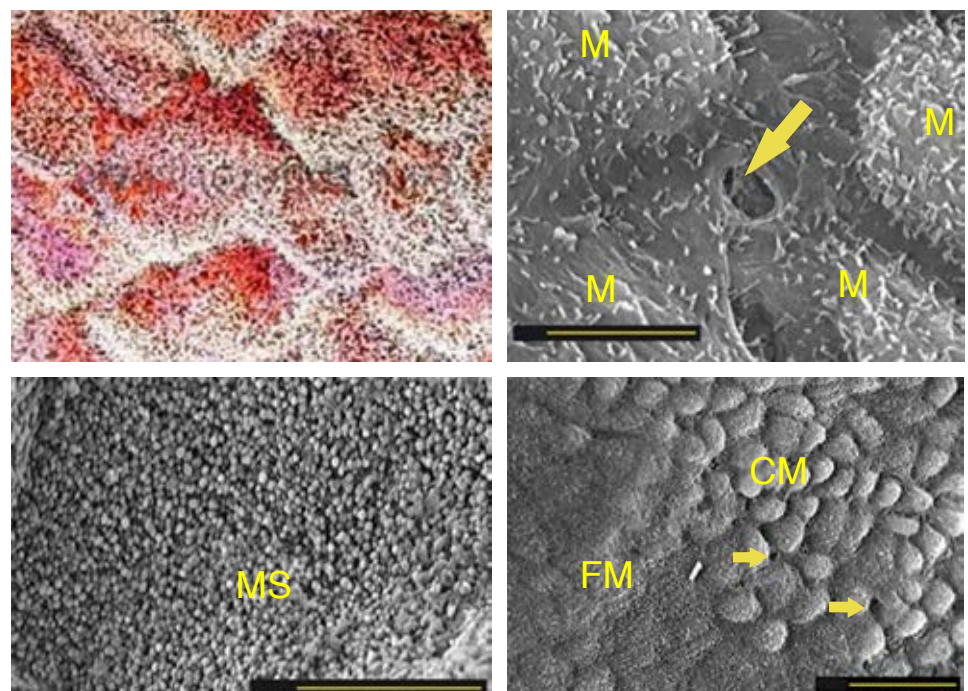


Figura 1:

Microscopia electrónica del peritoneo.
Peritoneo normal mostrando el mesotelio cúbico, mesotelio plano, estomas del mesotelio (flechas: Milky spots) y el mesotelio simple.
Adaptado de: Hor W et al. 1969, Virchow Arch B Zellpat. Modificado por: Delgadillo X et al.³



Nódulos de carcinosis peritoneal

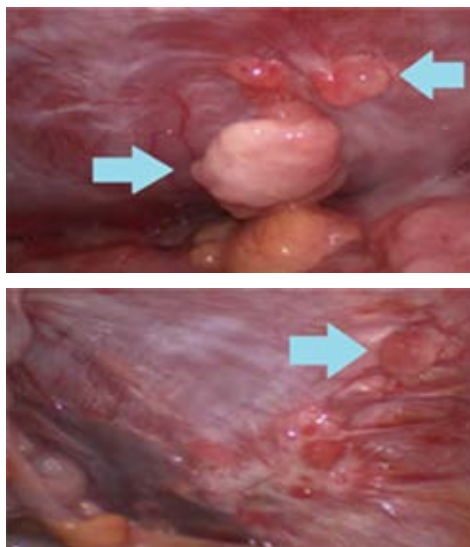


Figura 2:

Carcinosis peritoneal diagnosticada en preoperatorio por CT-Scanner abdominal, e imágenes perioperatorias durante la primera PIPAC. Fotografías de: Delgadillo X et al.,³ Demtröder F. 2022.

PRINCIPIOS TEÓRICOS DEL PROCEDIMIENTO PIPAC

La quimioterapia intraperitoneal por aerosol presurizado PIPAC es un procedimiento que distribuye la solución de quimioterapia (QMT) en forma de microgotas pulverizadas dentro de la cavidad abdominal (*spraying*), gracias a un abordaje laparoscópico, a través de dos trocares, uno de ellos umbilical por el cual se instala un dispositivo aerosolizador específico.

Para cumplir estos objetivos, se necesita bomba de infusión de alta presión, como aquellos infusores de contraste radiológico en CT-Scan o angiografías.^{3,5-8}

El resultado del procedimiento será la obtención de una concentración de drogas utilizadas en la cavidad peritoneal mucho mayor, y menor concentración a nivel sistémico respecto a la quimioterapia intravenosa, por lo que la toxicidad sistémica será mucho menor, así los efectos adversos y las complicaciones también serán menores, y la calidad de vida será preservada. Estos conceptos han convertido a la PIPAC en una técnica muy atractiva.^{5-7,9-11}

Deberá tenerse en cuenta una selección de pacientes con carcinomatosis peritoneal no resecable, no accesible a citorreducción, conocer bien el tipo de lesión neoplásica, el grado de extensión de la enfermedad y, sobre todo, el estado general del paciente.

Así, la PIPAC puede ser realizada en aquellos casos con enfermedad estabilizada por la quimioterapia sistémica, pero que no permite acceder a la citorreducción debido al compromiso metastásico extenso (imposibilidad de llegar a una citorreducción completa) (Figura 2). Por otra parte, la PIPAC puede proponerse a los enfermos que no califican para una citorreducción con o sin HIPEC (*Hyperthermic*

IntraPeritoneal Chemotherapy), o aquellos pacientes que quisiesen discontinuar la quimioterapia endovenosa.¹²⁻¹⁷

Como alternativa, existen protocolos establecidos de aplicación de una PIPAC en casos con resistencia manifiesta a la quimioterapia intravenosa, o en aquellos pacientes que pueden recibir una quimioterapia intravenosa de primera línea asociada a la PIPAC y así convertir en resecable una enfermedad peritoneal extensa, inicialmente no operable (situación *punteo*).^{3,4,8,18,19}

Las contraindicaciones a la PIPAC se dividen en absolutas y relativas. Las primeras tienen un carácter absoluto como en el caso de enfermos con una muy corta expectativa de vida, en obstrucción intestinal, paciente bajo nutrición parenteral total, sujetos con ascitis descompensada, presencia de múltiples adherencias abdominales y los casos con anastomosis digestivas recientes.

Como contraindicaciones relativas se tienen la presencia de múltiples metástasis extraperitoneales con un score de ECOG > 3 (del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*), presencia de trombosis de la vena porta, cirugía citoreductora reciente y, sobre todo, reacciones anafilácticas a los quimioterápicos indicados.¹⁹⁻²¹

Principios prácticos del procedimiento PIPAC

La técnica tiene una curva de aprendizaje simple, un entrenamiento establecido con algoritmos creados tanto por un grupo de expertos (*PIPAC trained trainers*) apoyados por la *International Society of Study of the Pleura and Peritoneum* (ISSPP - www.isspp.org) sociedad de regulación de la actividad PIPAC, la cual otorga el certificado de entrenamiento, la licencia para poder realizar el procedimiento, proceder con el registro de casos, libre acceso a una base de datos

sobre los modelos a utilizar, acceder al dispositivo automatizado para la aerosolización y el acceso a los resultados más recientes concernientes a los avances en la técnica.²⁰⁻²³

1. Selección del paciente idóneo

La discusión multidisciplinaria, en consejo oncológico médico-quirúrgico, es de rigor, así se evitan todas las decisiones unilaterales.

2. Abordaje quirúrgico

El procedimiento **PIPAC** se realiza con el paciente bajo anestesia general, en ayunas de seis a ocho horas tanto sólidos como líquidos. Se procede a un antibiótico profiláctico, durante la inducción anestésica (la más utilizada: 3 g de cefuroxima/1.5 g de metronidazol).

Comienza con la desinfección clásica y utilización de campos impermeables y de protección. El acceso a la cavidad peritoneal es por vía laparoscópica con un monopuerto de manera abierta «open coelioscopy». En algunos casos puede utilizarse una aguja de Veress en el hipocondrio izquierdo, cuando se sospechen adherencias peritoneo-parietales importantes (Figura 3).

Obtener un neumoperitoneo con CO₂²⁴ normotérmico y bajo presión de insuflación entre 12 y 14 mmHg, adaptar el flujo a 0.2 L/minuto o inferior. Deberán utilizarse trocres de seguridad inamovibles gracias a un sistema de fijación inflable, así se previene la movilización accidental o fuga de CO₂ que generalmente se acompaña de fuga del quimioterápico, lo que causa irritaciones cutáneo-mucosas importantes a severas. Aplicar los trocres de trabajo (1.0 cm) en línea media si es posible, o si no en cualquiera de los flancos, y el trocar para el videolaparoscopio de 30° (1.2 cm) próximo a la línea media.

3. Evaluación de la carcinomatosis peritoneal

El segundo gesto quirúrgico consiste en realizar la cuantificación y evaluación de la carcinomatosis peritoneal. Deberá observarse y cuantificarse la distribución y el tamaño de las lesiones peritoneales, siguiendo un mapeo o cartografía de las lesiones propuesto por el método del índice de carcinomatosis peritoneal (del inglés PCI: *Peritoneal Cancer Index*), descrito inicialmente por Jaquet y Sugarbaker, quienes establecieron que debían explorarse las 13 regiones anatómotopográficas de la cavidad abdominal^{18,19,25,26} (Figura 4).

Deberán tenerse en consideración los hipocondrios, el mesogastrio, el epigastrio e hipogastrio, seguidamente identificar los flancos y las dos regiones diafragmáticas. Se procederá después con la exploración del intestino delgado, atribuyendo cuatro segmentos bien definidos

(del yeyuno proximal/distal hasta el íleon distal/proximal). Incluyendo en la evaluación el fondo de saco de Douglas y la región retrovesical.

El fotografiar las lesiones en la cavidad peritoneal y su distribución sirve para compararlas más adelante con la evolución en la segunda PIPAC. Se evaluará la ascitis, la cual deberá drenarse por aspiración y se enviará en análisis citológico, si ésta es abundante, deberá procederse a un remplazo volémico-proteico, maniobra con la ayuda del anestesta.

Durante la laparoscopia, la diferenciación entre implantes tumorales y la presencia de nódulos fibróticos resultantes de la quimioterapia no es fácil, por lo que deberá procederse a tomar una biopsia de las lesiones. Idealmente, las biopsias deben provenir de zonas distantes unas de otras. Algunos autores aconsejan dejar marcas radiopacas en los sitios de las biopsias, para así poder compararlas más adelante durante el seguimiento radiológico por CT-Scan.

Solab y colaboradores propusieron el acompañar las biopsias de una corta peritonectomía (2 × 2 cm²) para así aumentar la eficacia del diagnóstico histológico. Por el contrario, nunca realizar biopsias sobre los diafragmas puesto que, debido a la proximidad con la pleura, conlleva la complicación de un neumotórax.

4. Elección del aerosolizador

Existen diferentes tipos de aerosolizadores producidos por diferentes fabricantes, cada fabricante defiende las virtudes

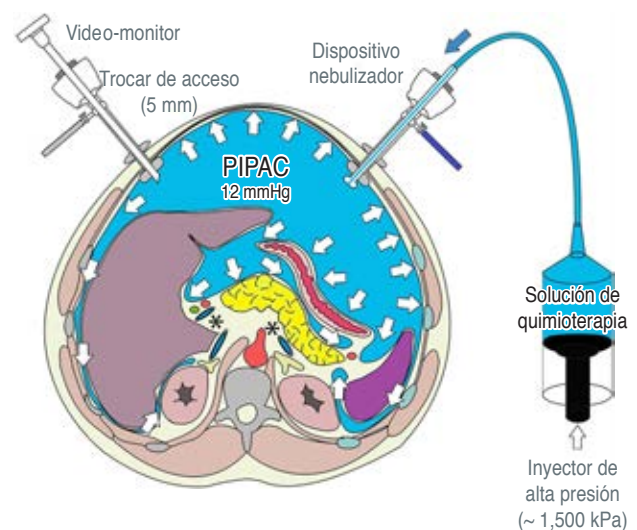


Figura 3: Procedimiento PIPAC esquemático: posición de trocres e infusor de alta presión.

PIPAC = aplicación de la quimioterapia por aerosolización intraperitoneal presurizada.

Dibujo de MA. Reymond 2015. Modificado por: Delgadillo X et al.³

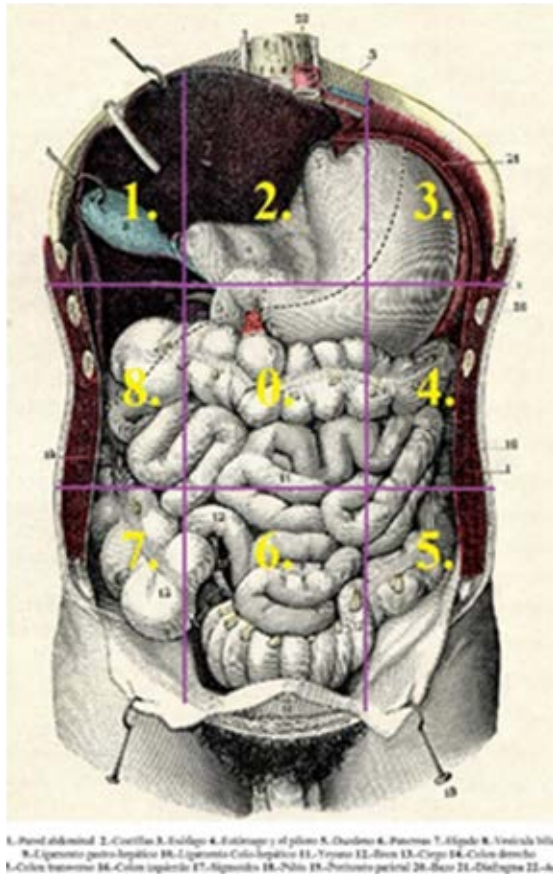


Figura 4: Evaluación del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI del inglés: *Peritoneal Carcinomatosis Index*).

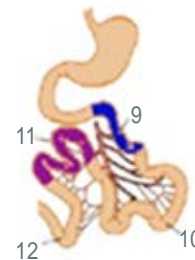
Adaptado de: Jaquet et al.¹⁰ Modificado por: Delgadillo X et al.³

Índice de carcinosis peritoneal Peritoneal carcinosis index (PCI)

0. Mesogastrio
1. Hipocondrio derecho
2. Epigastrio
3. Hipocondrio izquierdo
4. Flanco izquierdo
5. Fosa iliaca izquierda
6. Hipogastrio
7. Fosa iliaca derecha
8. Flanco derecho
9. Yeyuno proximal
10. Yeyuno distal
11. Íleon proximal
12. Íleon distal

Score según el tamaño
de la lesión

0. Ausencia de tumor
1. Tumor de < 5 cm
2. Tumor de > 5 cm
3. Tumor de > 5 cm
confluyente



de su propio producto. Para obtener un buen procedimiento PIPAC,²⁷ deberá escogerse, en términos de material, de las características técnicas y de costos, el más confiable, el que aporte más seguridad, tanto al paciente, al médico como al personal paramédico.^{3,5-8} Por tal motivo, nosotros utilizamos el dispositivo aerosolizador que tiene la mejor garantía y experiencia de fabricación.

Nuestra elección está basada en el adagio que dice «*lo barato cuesta caro*» y es por eso que nosotros utilizamos el nebulizador alemán, el mismo que se desarrolló con la técnica.^{6-11,18} Nos ha dado buenos resultados y, sobre todo, el acero inoxidable de uso médico, con el que está fabricado, cumple con los requisitos más estrictos tanto en Europa como en América, sin oxidarse con el quimioterápico durante la PIPAC²⁸ (Figura 5).

Definitivamente, las características técnicas que todo nebulizador debe cumplir son:^{28,29}

1. El nebulizador debe ser capaz de crear microgotas a través de una presión inyectora de 10-20 bars.

2. El tamaño medio de las gotas aerosolizadas debe ser de 3 micrómetros (equivalente a más del 95% de gotas entre 0-10 μ m).
3. El ángulo de difusión intraperitoneal del dispositivo debe ser > 70 grados en su apertura.
4. El material deberá ser registrado y autorizado por las autoridades respectivas de cada país, bajo una licencia, prorrogable.

Conexión con la bomba de infusión a alta presión

Una vez que el aerosolizador ha sido insertado a través del trocar de 10 mm, será fijado y conectado al inyector de alta presión, generando una esfera de aerosolización con el quimioterápico de elección. En los casos de carcinomatosis peritoneal de origen CCR, el protocolo de quimioterapia está basado en administrar oxaliplatino a una dosis de 92 mg/m² de superficie corporal en 150 mL dextrosa 5%, haciendo que el quimioterápico se distribuya homogéneamente para provocar el efecto citolítico deseado.^{21,26}

Observar que el flujo de infusión sea de aproximadamente 30 mL/min a 37 °C con una presión máxima 200 psi (13.8 bar).^{7,19,30}

La bomba de infusión, o bomba clásica inyectora de producto de contraste radiológico, de contraste de coronariografía o de producto iodado de CT-Scanner. Nosotros no tenemos predisposición por una bomba infusora en particular, pero si la bomba de infusión tipo ACCUTRON® THERA de MEDTRON está disponible, será de nuestra elección (www.medtronic.com/en/therapy).

Principios de precaución de la PIPAC

Finalizado el procedimiento de aerosolización intraperitoneal a alta presión, debe esperarse cerca de 30 minutos, para dejar que la difusión del agente quimioterápico se termine de buena forma; luego se procederá a evacuar el neumoperitoneo utilizado, el sistema de aspiración de doble filtro secuencial, propio a la extracción de gases tóxicos bajo filtrado tipo HEPA.

Retirar los trocates desinflados, y cerrar la pared abdominal por planos, utilizando sutura absorbible, nunca dejar la aponeurosis abierta o mal suturada.^{19,30}

Deberá ser precavido ante cualquier tipo de fuga del quimioterápico aerosolizado, evitando toda exposición accidental del paciente o del equipo médico-quirúrgico al producto, lo cual puede ser muy tóxico.^{7,20,30}

Para prevenir contacto de proximidad, deberá realizarse la inyección del quimioterápico por control remoto y a distancia. Ninguna persona permanece dentro de la sala de operaciones durante la administración del/los quimioterápico(s).³⁰ Toda la maniobra será monitorizada

a través de la cámara de vídeo laparoscópica desde fuera de la sala.

Terminado el procedimiento y las verificaciones de rigor, el personal puede retornar dentro de la sala de operaciones y proceder con el deshecho de todo el material utilizado, en sacos de plástico y *containers* especialmente destinados al efecto. Todo el personal debe encontrarse protegido tanto por batas, guantes y gafas como por el indumentario quirúrgico.^{7,31-33}

Seguimiento y regresión

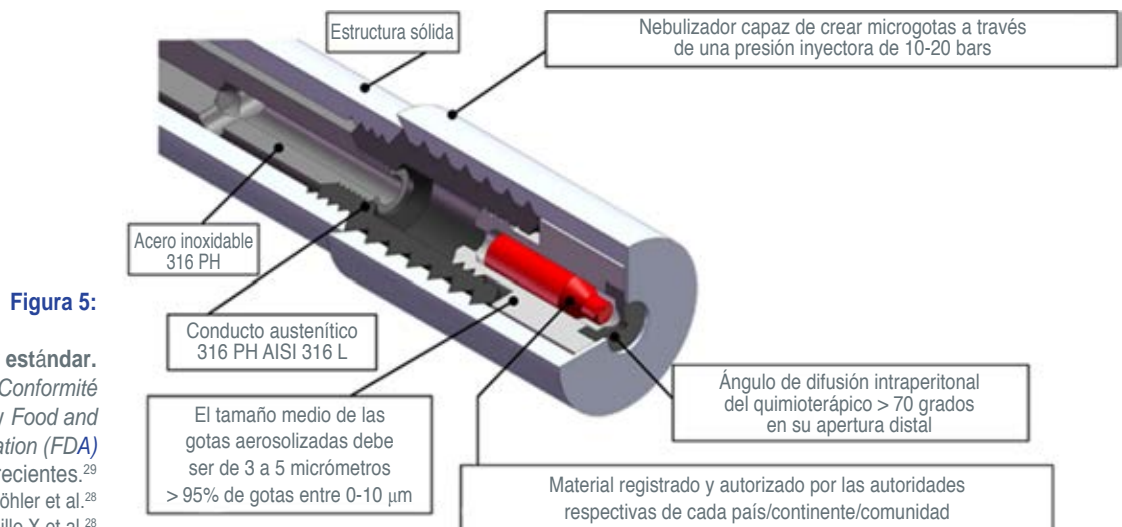
Es mandatorio desde un punto de vista histopatológico, poder establecer si las metástasis peritoneales responden al procedimiento PIPAC,²⁷ disminuyendo en número y convirtiéndose en fibrosis residual. Así, durante la próxima aerosolización deberá evaluarse el grado de la regresión histopatológica de la carcinomatosis peritoneal, entre una PIPAC y la siguiente. Con este objetivo, se aplica la Escala de Regresión de Lesiones en el Peritoneo (del inglés *Peritoneal Regression Grading Score* - PRGS), que se basa en el análisis objetivo de la corta resección peritoneal (2 cm²) y sobre las biopsias obtenidas³⁴⁻³⁶ (Figura 6).

Grado 1 de PRGS: definido por la *ausencia total* de células tumorales.

Grado 2 de PRGS: representa una *respuesta mayor*, y se define como aquellos cambios regresivos predominantes sobre células tumorales.

Grado 3 de PRGS: representa una *respuesta menor*, y está definido con la presencia de algunos cambios regresivos con predominio de células tumorales.

Dispositivo aerosolizador de quimioterápicos



Escala de calificación de regresión peritoneal
Peritoneal Regression Grading Score (PRGS)

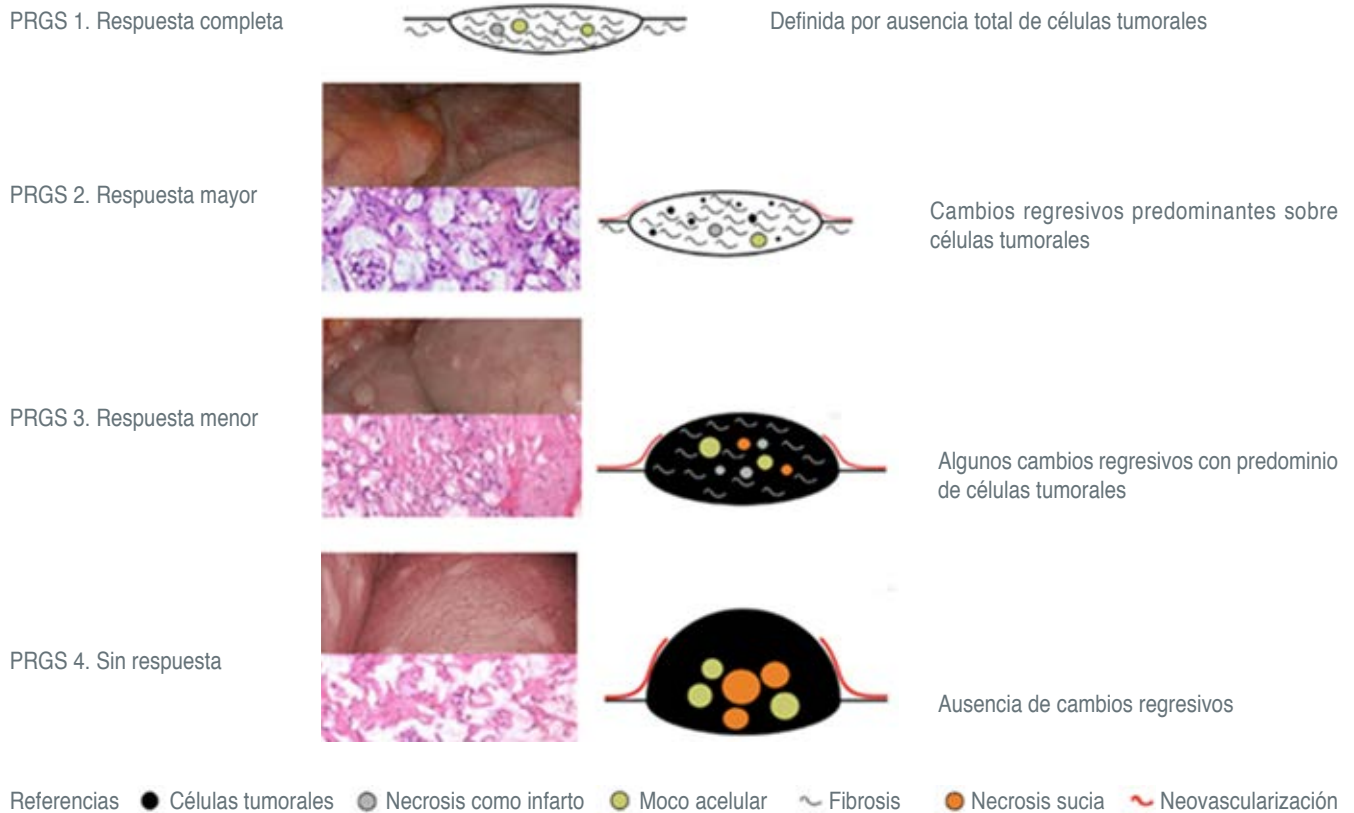


Figura 6: Escala de regresión de lesiones en el peritoneo (del inglés PRGS: *Peritoneal Regression Grading Score*). Adaptado de: Solab et al.³⁶ Modificado por: Delgadillo X et al.³

Grado 4 de PRGS: se manifiesta *sin respuesta*, y se define como aquel que presenta ausencia de cambios regresivos.

El PRGS durante la primera PIPAC es de particular importancia porque determina la respuesta a la terapia sistémica; es la base de comparación para los procedimientos subsiguientes y punto de partida en aquellos casos susceptibles de recibir varias PIPAC consecutivas.³⁵

Efectos adversos y complicaciones

En caso de una recuperación postoperatoria sin complicaciones, el procedimiento puede ser realizado en ambulatorio.³⁷⁻³⁹

Luego de una PIPAC, es indispensable proceder con los cuidados postoperatorios clásicos, incluyendo analgesia y antieméticos para el manejo del dolor y las náuseas causados por las microgotas de quimioterápico sobre la

membrana peritoneal, en particular el *oxaliplatino*, que es muy irritante a nivel peritoneal.⁴⁰

Algunos autores han reportado situaciones poco frecuentes vinculadas al acto quirúrgico propiamente dicho,⁴¹ como ciertos problemas anafilácticos durante la inducción anestésica y al quimioterápico, sangrado de diferente índole, lesiones viscerales al ingreso de los trocates, lesiones viscerales al intentar una adhesiolisis, neumotórax al realizar las biopsias sobre el diafragma. Otros autores mencionan situaciones aún más raras, vinculadas con la evolución de la enfermedad o reacciones idiosincráticas a los quimioterápicos. Otros reportes hacen mención a la aparición de hernias de incisión de los trocates, implantes metastásicos cutáneos y de manera anecdótica, esclerosis peritoneal difusa al *oxaliplatino*.

En caso de aparición de morbilidad, se recomienda utilizar los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (del inglés *Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE) versión 4.03 del Instituto Nacional

de Cáncer de los Estados Unidos (*National Cancer Institute*) y así estandarizar todo evento adverso. Pocos autores han reportado reacciones menores y transitorias en muestras de sangre, como elevación de la proteína C reactiva, la urea y la creatinina, las transaminasas y bilirrubinas.

Paralelamente, la calidad de vida (del inglés *Quality of Life* - QoL) de los pacientes con carcinomatosis localizada en el peritoneo, puede monitorearse con los cuestionarios mencionados de la EORTC-QLQC 30 y de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (del inglés *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) los días 1, 60, 120 y 180 posteriores al procedimiento.^{38,42}

CONCLUSIONES

Consensos actuales, reunificaciones entre grupos de trabajo, hermanamientos entre sociedades antes antagónicas hacen que la carcinomatosis peritoneal haya dejado de ser una entidad terminal, y tanto técnicas como la cirugía citorrreductora (CRS) y la PIPAC hacen que la terapia oncológica sea más diversa y con más alternativas dentro el arsenal terapéutico de la lucha contra el cáncer.

Está aceptado que la PIPAC es un nuevo método muy prometedor como distribución de solutos aerosolizados utilizados en estadios avanzados de cáncer de colon. También se presenta con la posibilidad de administrar un quimioterápico específico, de manera homogénea, dentro de la cavidad peritoneal y así proceder con mucha menor toxicidad que la quimioterapia sistémica por vía endovenosa, aportar calidad de vida y mejoría de la sintomatología al paciente terminal.

La PIPAC es una técnica que ha demostrado ser segura y con gran beneficio en diferentes estudios clínicos prospectivos.³

Hoy en día, la PIPAC ha alcanzado un gran *momentum* en el mundo entero, a pesar de que algunos autores reflejan cierto celo con relación al procedimiento y manifiestan su reticencia a la innovación.

Numerosos estudios están en marcha para lograr más evidencia científica, aunque la PIPAC es cada día más utilizada.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394-424.
2. Beckert S, Struller F, Grischke EM et al. Chirurgische Therapie der peritonealen Metastasierung in Abhängigkeit von Tumorentität, -stadium und -charakteristik(a) [Surgical

- Management of Peritoneal Surface Malignancy with Respect to Tumour Type, Tumour Stage and Individual Tumour Biology]. *Zentralbl Chir*. 2016; 141 (4): 415-420.
3. Delgadillo X, Londoño E. Nuevos esquemas terapéuticos en estadios avanzados de cáncer de colon. Capítulo No. 70 en: enfermedades de colon, recto y ano: manejo médico-quirúrgico. Ed. Corinter. Veracruz, 2023.
4. Ceelen WP, Levine E. Intraperitoneal cancer therapy: principles and practice. CRC Press. 2015, 411. doi: 10.1201/b19409.
5. Delgadillo X, Wuthrich P. PIPAC in colorectal cancer treatment. Delivery of drugs. 2020. Elsevier-Shegokar (Eds.): Vol 2, p 215-226. doi: 10.1016/C2018-0-02119-X.
6. Reymond MA, Hu B, García A et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000; 14: 51-55.
7. Solab W, Kerb R, Mürdter T et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (2): 553-559.
8. Moreira A, Delgadillo X, Suarez F, Sarotto L. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Rev Argent de Cirug*. 2020; 112 (3): 311-316. Available in: <http://dx.doi.org/10.25132/raac.v112.n3.1443.es>
9. Pocard M, So JBY, Huchon C et al. PIPAC experimental research Group. PIPAC nebulizer: how to test the new devices in the market, expert recommendations. *J Visc Surg*. 2023; 160 (1): 52-54.
10. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44 (7): 991-996.
11. Alyami M, Mercier F, Siebert M et al. Unresectable CP treated by PIPAC leading to CRS and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 1: 128-133.
12. 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 (2): 358-363.
13. Horvath P, Beckert S, Streuller F, Konigsrainer A, Reymond MA. PIPAC for PM of pancreas and biliary tract cancer. *Clin Exp Met*. 2018; 7: 635-640.
14. Giger-Pabst U, Dentreder C, Falkenstein TA, Ouassii M, Gotze TO, Tempfer CB. PIPAC for the treatment of malignant mesothelioma. *BMC Cancer*. 2018; 18 (18): 442.
15. Tempfer CB, Solass W, Buerkle B, Reymond MA. PIPAC with CIS-DOX for pseudomyxoma peritonei. *Gynecol Oncol*. 2014; 132 (2): 307-311.
16. Guel-Klein S, Alberto-Vilchez ME, Ceelen W, Rau B, Brandl A. Is PIPAC a treatment option in upper and lower GI cancer with PM. *Visc Med*. 2022; 38 (2): 90-98.
17. Lurvink RJ, Rovers KP, Nienhuijs SW, Creemers GJ, Burger JWA, de Hingj IHJ. PIPAC-OX in patients with colorectal peritoneal metastasis: systematic review. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12 (Suppl 1): S242-s258.

18. Mariano G, Pocard M, Eveno C. PIPAC: eight key points for a good practice with video. *J Visc Surg.* 2019; 156 (2): 169-171.
19. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: a multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45 (12): 2386-2391.
20. Göhler D, Khosrawipour V, Khosrawipour T et al. Technical description of microinjection pump (MIP) and granulometric characterization of the aerosol applied in PIPAC. *Surg Endosc.* 2017; 31 (4): 1778-1784.
21. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (11): 3504-3511.
22. Alyami M, Sgarbura O, Khomyakov V et al. Standardizing training for PIPAC. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46 (12): 2270-2275.
23. Sgarbura O, Eveno C, Alyami M et al. Consensus statements for treatment protocols in PIPAC. *Pleura Peritoneum J.* 2022; 7 (1): 1-7.
24. Solass W, Herbet A, Schwarz T, Hetzel E, Sun JS, Dutreix M, Reymond MA. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum. *Surg Endosc.* 2012; 26 (3): 847-852.
25. Laura M, Lambert A. Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *Cancer J Clin.* 2015; 65: 283-298.
26. Girardot-Miglierina A, Clerc D, Alyami M, Villeneuve L, Sgarbura O, Reymond MA, Hübner M. Consensus statement on safety measures for PIPAC. *PAP.* 2021; 6 (4): 139-149.
27. Teixeira-Farinha H, Mattille D, Mantziari S, Demartines N, Hübner M. Early postoperative outcomes of staging laparoscopy for PM with or without PIAC. *BMC Surg.* 2022; 22 (1): 122.
28. Graversen M, Pedersen PB, Mortensen MB. Environmental safety during pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *PAP.* 2017; 1 (4): 203-208.
29. Demtroder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Color Dis.* 2016; 18 (4): 364-371.
30. Graversen M, Frstrup C, Kristensen TK, Larsen TR, Pfeiffer P, Mortensen MB. Detection of free intra peritoneal tumor cells in ascitis from patients with PM before and after PIPAC. *J Clin Pathol.* 2019; 72 (5): 368-372.
31. Solab W, Sempoux C, Detlefsen S, Carr NJ, Bibeau F. Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the peritoneal regression grading score (PRGS). *Pleura and Peritoneum.* 2016; 1 (2): 445-454.
32. Fallah M, Detlefsen S, Ainsworth AP et al. Importance of biopsy site selection for peritoneal regression grading score (PRGS) in peritoneal metastasis treated with repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum.* 2022; 7 (3): 143-148.
33. Solab W, Sempoux C, Carr NJ et al. Reproducibility of PRGS for the assessment of response to therapy in PM. *Histopathol.* 2019; 74 (7): 1014-1024.
34. Delgadillo X, Gaspar T, Wüthrich P. PIPAC Surgical security flow-chart & literature survey. *OP ISSPP 2021 2nd Congress. PAP.* 2021; 6 (3): eA5-eA6. doi: 10.1515/pp-2021-0141.
35. Graversen M, Detlefsen S, Pfeiffer P, Lundell L, Mortensen MB. Severe peritoneal sclerosis after repeated PIPAC with Oxaliplatin: report of 2 cases. *Clin Exp Metastasis.* 2018; 35 (3): 103-108.
36. Blanco A, Giger-Pabst U, Solab W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (7): 2311-2316.
37. Graversen M, Lundell L, Frstrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3 (4): 20180128.
38. Li Z, Wong LCK, Sultana R et al. A systematic review on quality of life (QoL) of patients with peritoneal metastasis (PM) who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum.* 2022; 7 (2): 39-49.
39. Delhorme JB, Klipfel A, D'Antonio F et al. Occupational safety of PIPAC in an operating room without laminar airflow. *J Visc Surg.* 2019; 156 (6): 485-488.
40. Tidadini F, Abba J, Quesada JL et al. Assessment of postoperative pain after PIPAC in the treatment of peritoneal metastasis. *Int J Colorectal Dis.* 2022; 37 (7): 1709-1717.
41. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. PIPAC may work but more data is needed. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12 (1): s271-272.
42. Odendahl K, Solass W, Demtroder C et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41 (10): 1379-1385.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.