

Zastosowanie dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w praktyce klinicznej

Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) in clinical practice

Szymon Piątek¹, Ksawery Goławski², Katarzyna Rylewicz², Mariusz Bidziński¹

¹Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Sekcja Ginekologii Onkologicznej Studenckiego Koła Naukowego „Onkosfera” przy Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Hipertermia wywiera cytotoksyczny wpływ na komórki nowotworowe. Chemioterapia dootrzewnowa umożliwia dostarczenie cytostatyku w bezpośrednią okolicę guza. Jednoczesowe zastosowanie tych metod stwarza szansę na poprawę wyników leczenia nowotworów przebiegających z rozsiewem wewnątrzotrzewnowym, w tym raka jajnika. Dokonano przeglądu literatury w zakresie dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) z uwzględnieniem różnych sposobów jej zastosowania, najczęściej stosowanych cytostatyków oraz powikłań.

Słowa kluczowe: HIPEC; rak jajnika; leczenie; powikłania

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 2: 56–62

Wstęp

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) została po raz pierwszy zastosowana w 1979 roku w Stanach Zjednoczonych u pacjenta ze śluzakiem rzekomym otrzewnej [1]. Przez kolejne dekady opracowywano różne sposoby doprowadzenia ogrzanego chemioterapeutyku do pacjenta, testowano kolejne leki i modyfikowano dawki. Określano również czas perfuzji cytostatyków przez otrzewną oraz optymalną temperaturę hipertermii.

W 2003 roku opublikowano randomizowane badanie, w którym wykazano przydatność leczenia chirurgicznego i HIPEC w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego [2]. Pozytywne rezultaty tego badania stały się zachętą do szerszego używania HIPEC w nowotworach przebiegających z rozsiewem wewnątrzotrzewnowym, w tym w raku jajnika. W tabeli 1 przedstawiono nowotwory złośliwe, które mogą być leczone metodą HIPEC.

Koncepcja leczenia metodą HIPEC – połączenie chemioterapii dootrzewnowej z hipertermią

Chemioterapia dootrzewnowa

W 1978 roku Derick i wsp. wykazali, że poprzez spowolniony klirens otrzewnowy możliwe jest utrzymywanie się chemioterapeutyków w wyższym stężeniu w jamie otrzewnej niż w surowicy [3]. Istnienie bariery otrzewna-krew umożliwia podawanie leków do jamy otrzewnej w wielokrotnie wyższych dawkach niż przy podaniu dożylnym [4]. Przenikanie leku przez barierę otrzewna-krew zależy od wielkości cząsteczki oraz powinowactwa z tłuszczami. Wykazano, że współczynnik wewnątrzotrzewnowego do osocznego pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) może przyjmować wartości większe niż 1000 [5]. W związku z tym możliwe jest uzyskiwanie wysokich stężeń leku w bezpośredniej okolicy ognisk nowotworowych przy minimalnym ryzyku powikłań systemowych.

Adres do korespondencji: Szymon Piątek, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, e-mail: szymon.piatek@aol.com

Tabela 1. Nowotwory złośliwe leczone metodą HIPEC oraz stosowane chemioterapeutyki

Histologiczny typ guza		Chemioterapeutyki stosowane w HIPEC
Pierwotne nowotwory otrzewnej	Śluzak rzekomy otrzewnej	Mitomycyna C Oksaliplatylna 5-fluorouracyl
	Złośliwy międzybłonniak otrzewnej	Cisplatyna Dokсорubicyna Paklitaksel
Wtórne nowotwory otrzewnej	Gruczolakorak jelita grubego i wyrostka robaczkowego	Mitomycyna C Oksaliplatylna Irynotekan 5-fluorouracyl
	Gruczolakorak żółtka	Cisplatyna Paklitaksel Docetaksel
	Rak jajnika	Cisplatyna Karboplatyna Dokсорubicyna Gemcytabina Paklitaksel Docetaksel

HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) – dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii

Głównym ograniczeniem podaży dootrzewnowej chemioterapeutyku jest ograniczona głębokość penetracji (do 3 mm). W związku z tym kluczowym elementem umożliwiającym zastosowanie tej procedury jest chirurgiczne usunięcie wszystkich makroskopowych zmian nowotworowych [cytoredukcja całkowita – skala oceny skuteczności cytoredukcji (CCR, *completeness of cytoreduction*) 0]. Dopuszczalne jest pozostawienie zmian resztkowych o maksymalnym wymiarze poniżej 2,5 mm (CCR 1) [6]. W związku z tym tylko u części pacjentek poddanych optymalnej cytoredukcji (zmiany resztkowe < 1 cm) przeprowadzenie HIPEC jest zasadne.

Hipertermia

Już w latach 70. XX wieku wykazano, że komórki nowotworowe są wybiórczo niszczone w temperaturze 41–43 °C [7]. Selektowny cytotoksyczny wpływ hipertermii na komórki rakowe i jej potencjał do zwiększenia skuteczności wielu leków cytotoksycznych sprawiają, że jest to korzystne uzupełnienie dootrzewnowej chemioterapii w leczeniu nowotworów z rozsiewem otrzewnowym [8]. Ponadto dane eksperymentalne wskazują,

że hipertermia może zwiększać głębokość penetracji dootrzewnowo dostarczanych leków chemioterapeutycznych do tkanek i guzków nowotworowych, bez zmiany profilu farmakokinetycznego. Termiczne zwiększenie aktywności i głębokości penetracji leków często obserwuje się już w temperaturach powyżej 40 °C [9–11]. Na modelu zwierzęcym wykazano istotnie wyższe stężenie dokсорubicyny oraz jej metabolitów w narządach jamy brzusznej przy podawaniu dootrzewnowym w hipertermii w porównaniu z prawidłową temperaturą (37 °C); jednocześnie nie obserwowano zwiększonego stężenia leku w surowicy [10]. W przypadku postaci liposomalnej dokсорubicyny podawanej w 41 °C oraz 42 °C stwierdzono wielokrotnie wyższą kumulację leku w komórkach nowotworowych niż w temperaturze 37 °C [12]. Wyższe stężenie leku w otrzewnej trzewnej wykazano również dla oksaliplatylny oraz mitomycyny podawanych w hipertermii przy niezmiennym stężeniu w surowicy [9, 11].

Istotnym czynnikiem ograniczającym skuteczność chemioterapii w hipertermii jest duży spadek temperatury podawanego leku już po penetracji pierwszych milimetrów ściany brzucha (*heat sink effect*) [13]. Za utratę ciepła i spadek temperatury odpowiedzialny jest przepływ „chłodniejszej” krwi w tkankach. W związku z tym działanie leku w badaniach *in vivo* może różnić się od jego rzeczywistej skuteczności [14].

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii w praktyce klinicznej

Nie każda pacjentka z rakiem jajnika może być poddana metodzie HIPEC. Właściwa kwalifikacja chorych do leczenia (badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz diagnostyka obrazowa) jest kluczowa dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia oraz zminimalizowania działań ubocznych. W polskich zaleceniach wskazano następujące kryteria kwalifikacji do HIPEC: 1) dobry stan ogólny chorych, 2) brak przerzutów pozaotrzewnowych, 3) możliwość wykonania maksymalnej, bezpiecznej cytoredukcji [15].

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii może być przeprowadzona na dwa sposoby: otwarty lub zamknięty. W metodzie otwartej istnieje możliwość manualnej ingerencji operatora w trakcie podawania chemioterapeutyku. Jest to przydatne w przypadku trudno dostępnych regionów anatomicznych. Początkowo jama otrzewnowa wypełniana jest 2–4 litrami płynu perfuzyjnego (płyn Ringera lub dializacyjny), następnie jest on przepuszczony przez aparat do procedury HIPEC celem ogrzania go do temperatury 42 °C. W tym momencie do roztworu dodawany jest lek przeciwnowotworowy (cytostatyk), co jest początkiem procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii [16]. Po 30–120 minutach, w zależności od zastosowanego protokołu, użyty płyn jest

Tabela 2. Szczegółowa charakterystyka leków stosowanych w HIPEC

Nazwa leku	Głębokość penetracji	Nasilenie działania w hipertermii	Stosunek AUC między otrzewną a osoczem
Cisplatyna	1–3 mm	Tak	7,8
Karboplatyna	0,5 mm	Tak	10
Doksorubicyna	4–6 warstw komórek	Tak	230
Gemcytabina	Nie określono	Możliwe	500
Paklitaksel	> 80 warstw komórek	Nie	1000
Docetaksel	1,5 mm	Nie	552

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) – dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii; AUC (area under the curve) – pole pod krzywą

usuwany z jamy otrzewnej. W trakcie trwania procedury temperatura wewnątrz jamy brzusznej mierzona jest co minutę, aby utrzymać stały zakres 42–43 °C.

W metodzie zamkniętej po wykonaniu cytoredukcji, jama brzuszna jest szczelnie zamykana z pozostawieniem 4 drenów oraz 3 czujników temperatury. Dwa dreny (umieszczone nad wątrobą oraz śledzioną) służą do podawania płynu perfuzyjnego, a dwa dreny (zlokalizowane w miednicy) do jego odbierania. Czujniki temperatury umieszczone są w okolicy wątroby, śledziony oraz pęcherza moczowego. Niejednokrotnie w celu szybszego uzyskania docelowej temperatury stosowane są również aparaty do ogrzewania całego ciała. Jama otrzewnowa wypełniania jest około 3 litrami płynu. Gdy temperatura napływu roztworu osiągnie docelową temperaturę, dodawany jest lek przeciwnowotworowy. Maksymalna temperatura napływu płynu perfuzyjnego wynosi 42 °C [17]. Czas trwania perfuzji, podobnie jak w przypadku metody zamkniętej, zawiera się w przedziale 30–120 minut.

Stosowane leki

Wybór chemioterapeutyku podawanego dootrzewnowo w hipertermii powinien spełniać następujące warunki:

- brak ostrej toksyczności miejscowej,
- brak konieczności metabolizmu ogólnoustrojowego do postaci aktywnej,
- zdolność do penetracji w głąb tkanki,
- powolne wchłanianie się z jamy otrzewnej i wykazywanie szybkiego klirensu wątrobowego i /lub nerkowego, co zapewnia przewagę farmakokinetyczną przy wysokiej ekspozycji na lek dootrzewnowy i niskiej toksyczności ogólnoustrojowej,
- stabilność cząsteczki w temperaturze powyżej 40 °C,
- efekt synergiczny z hipertermią,
- w przypadku wcześniejszego stosowania leku dożylnie brak oporności na chemioterapeutyk (teoretycznie wyższe miejscowe stężenia leku osiągnięte przez podanie dootrzewnowe mogą przewyższyć względną oporność; jednak w praktyce obserwowana klinicznie oporność na dożylnie podawany lek jest zwykle

powodem wyboru innego cytostatyku w chemioterapii dootrzewnowej).

Według pracy przeglądowej Goodman i wsp. mitomycyna C (MMC) jest najczęściej stosowanym lekiem w HIPEC, przy czym jest ona stosowana przede wszystkim w terapii nowotworów wyrostka robaczkowego, jelita grubego i żołądka [18]. Wykazuje zadowalającą dostępność biologiczną, stabilność w wysokich temperaturach i efekt synergiczny z hipertermią.

W raku jajnika leczonym HIPEC najczęściej stosuje się cisplatynę [19]; rzadziej stosowanymi lekami są karboplatyna, doksorubicyna, gemcytabina, paklitaksel oraz docetaksel. Szczegółową charakterystykę stosowanych leków przedstawiono w tabeli 2.

Powikłania

W przeszłości stosowano różne kryteria oceny ciężkości powikłań, niejednokrotnie skupiając się tylko na powikłaniach chirurgicznych bądź na toksyczności chemioterapii. Wykorzystywanie odmiennych klasyfikacji uniemożliwiało porównywanie występowania powikłań. W 2006 roku w Mediolanie podczas V międzynarodowych warsztatów poświęconych nowotworom złośliwym otrzewnej wypracowano konsensus dotyczący zastosowania cytoredukcji oraz HIPEC, w tym sposobu klasyfikacji powikłań [20]. Do codziennej praktyki klinicznej wprowadzono amerykańską 5-stopniową klasyfikację powikłań *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) – obecnie stosowana jest 5. wersja (im cięższe powikłanie, tym wyższy stopień, przy czym 5. stopień zawsze oznacza zgon) [21, 22]. Wyróżniono w niej ponad 300 różnych powikłań. Wprowadzenie ujednoczonych definicji oraz kryteriów ciężkości umożliwiło wiarygodne porównywanie wyników badań.

Wykazano, że śmiertelność związana z operacją cytoredukcyjną połączoną z HIPEC (we wszystkich nowotworach z rozsiewem otrzewnowym) wynosi 1,5–5,3%, natomiast powikłania III i IV stopnia (ciężkie) według CTCAE występowały u około 30% chorych [23–25]. Infekcje, stanowiące około 40% powikłań, występują

Tabela 3. Przeciwwskazania do HIPEC na podstawie polskich zaleceń [15]

Bezwzględne	Względne
Obecność przerzutów poza jamą otrzewnej	BMI > 40
Zły stan sprawności chorego (ECOG > 2)	Stan po radioterapii na obszar miednicy
Istotne choroby współistniejące	Liczne wcześniejsze zabiegi w obrębie jamy brzusznej
Znaczne zaawansowanie miejscowe (PCI > 20 z wyjątkiem pseudomyxoma peritonei lub zajęcie 5 z 6 regionów jamy brzusznej)	Cechy wielopoziomowej niedrożności przewodu pokarmowego
Brak możliwości wykonania maksymalnej cytoredukcji	Niedrożność dróg żółciowych lub moczowych
Wiek > 70 lat	Progresja po chemioterapii neoadjuwantowej
Zły stan odżywienia	
Nieresekcyjne przerzuty do wątroby	

HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) – dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii; BMI (*body mass index*) – współczynnik masy ciała; ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group; PCI – skala Peritoneal Cancer Index

najczęściej i obejmują zakażenie miejsca operowanego, ropnie wewnątrzbrzuszne oraz sepsę [26, 27]. Głównymi powikłaniami chirurgicznymi są perforacje jelit, nieszczelność zespolenia, niedrożność przewodu pokarmowego oraz przetoki [28]. Wskazuje się na konieczność ostrożnego preparowania tkanek w okolicy krezki i surowicówki jelita oraz natychmiastowego zaopatrywania uszkodzeń ściany jelita (ewentualnie oznakowanie takich miejsc do późniejszego zaopatrzenia) [28]. Do innych możliwych mechanizmów perforacji jelit należą: uszkodzenia termiczne na końcu cewników dopływowych, niedokrwienie ściany w miejscu odsysania przez dren odpływowy lub pooperacyjny rozpad zmian nowotworowych na ścianie jelita [29]. Innymi dość często występującymi powikłaniami są: wysięk opłucnowy, zaburzenia czynności nerek oraz toksyczność hematologiczna [30]. W celu zmniejszenia ryzyka nefrotoksyczności stosuje się intensywne nawodnienie chorych, diurezę forsowaną, acetylocysteinę, tiosiarczan sodu. W skrajnych przypadkach konieczna jest dializoterapia.

Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia powikłań należą: zaawansowanie zmian nowotworowych [mierzonych skalą *Peritoneal Cancer Index* (PCI)] oraz doświadczenie chirurgów [26, 30]. Wykazano, że liczba i ciężkość powikłań zmniejsza się wraz ze zwiększającą się liczbą wykonanych zabiegów. Oszacowano, że wykonanie 130–140 operacji HIPEC istotnie ogranicza powikłania [31, 32]. Smeenk i wsp. zwrócili uwagę na długą krzywą uczenia, która zależy nie tylko od doświadczenia zespołu operującego, ale także od właściwego kwalifikowania chorych (kryteria opisano wcześniej w artykule) [31]. Restrykcyjne dopuszczanie pacjentek do zabiegu istotnie zmniejsza liczbę powikłań. Z kolei innymi uznanymi czynnikami ryzyka zwiększającymi częstość powikłań są: zakres peritonektomii [33, 34], resekcja jelita cienkiego [33], liczba resekcji jelitowych [34], ASA (skala stosowana w anestezjologii w celu oceny ryzyka powikłań) powyżej 3 [35], niedożywienie [26].

W tabeli 3 przedstawiono przeciwwskazania do HIPEC na podstawie polskich zaleceń [15]. W leczeniu choroby nowotworowej istotnym elementem jest poprawa jakości życia. Wykazano, że bezpośrednio po operacji z procedurą HIPEC ulega ona obniżeniu, ale po 6–12 miesiącach jest wyższa niż przed operacją [36, 37].

Zastosowanie HIPEC w leczeniu raka jajnika

Przesłanki teoretyczne przemawiające za skutecznością HIPEC w leczeniu raka jajnika przyczyniły się do częstszego stosowania tej metody w praktyce klinicznej. Zainteresowanie HIPEC zwiększyło się po publikacji badań dokumentujących wydłużenie czasu wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia. Wykazano, że odsetek 5-letnich przeżyć był większy u pacjentek poddanych HIPEC w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie chemioterapią (45–68,4% vs 17–42,7%) [38, 39]. Istotnym ograniczeniem prezentowanych badań był ich retrospektywny charakter oraz mało liczne grupy chorych. Spiliotis i wsp. w prospektywnym badaniu poświęconym leczeniu nawrotowego raka jajnika wykazali, że średnia długość przeżycia była istotnie wyższa w grupie leczonej metodą HIPEC (26,7 vs 13,4 mies.; $p = 0,006$) [40]. W innych badaniach potwierdzono, że HIPEC zastosowana we wznowie raka jajnika wydłuża czas wolny od choroby oraz całkowitego przeżycia [41, 42]. Korzystne wyniki leczenia w nawrotowym raku jajnika przyczyniły się do prób zastosowania HIPEC w leczeniu pierwotnym. Van Driel i wsp. w badaniu randomizowanym wykazali skuteczność HIPEC w leczeniu pierwszej linii raka jajnika [43]. Cytoredukcję z HIPEC wykonywano u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO III) poddanych chemioterapii neoadjuwantowej. Przeżycie wolne od progresji (14,2 vs 10,7 mies., $p = 0,003$), oraz całkowite przeżycie (45,7 vs 33,9 mies., $p = 0,02$) było istotnie wyższe u chorych poddanych HIPEC. Pomimo uzyskanych wyników bada-

nie to wzbudziło wiele zastrzeżeń. Zwrócono uwagę na małą liczbę chorych ($n = 245$), co bezpośrednio wpłynęło na niewielką różnicę w liczbie zgonów między grupami ($n = 15$). Ponadto nie stratyfikowano chorych pod względem mutacji BRCA, stopnia FIGO III, odpowiedzi na leczenie oraz typu histologicznego guza. Krytyce poddano również czas wykonywania randomizacji, brak jasnych kryteriów podjęcia decyzji o chemioterapii neo-adjuwantowej, małą liczbę chorych w przeliczeniu na jeden ośrodek (3 pacjentki na rok rekrutowane przez ośrodek), raportowanie powikłań. Liczne kontrowersje związane z tym badaniem wraz z wynikami prospektywnego randomizowanego badania Lima i wsp [44], w których nie wykazano skuteczności HIPEC (5-letni czas wolny od progresji 20,9% vs 16%, $p = 0,569$; 5-letnie przeżycie całkowite 51% vs 49,4%; $p = 0,574$) przyczyniły się do wydania negatywnej opinii przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) i Europejskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej (ESGO, *European Society of Gynaecological Oncology*) w kwestii zastosowania HIPEC

w pierwszej linii leczenia raka jajnika [45]. Dane dotyczące skuteczności HIPEC są niewystarczające, a przeprowadzanie tej procedury w leczeniu pierwotnym powinno odbywać się jedynie w ramach badań klinicznych [28]. Na definitywną odpowiedź na znaczenie HIPEC w leczeniu pierwotnego zaawansowanego (FIGO III) raka jajnika należy poczekać do 2026 roku. Wówczas mają zostać opublikowane pierwsze analizy rozpoczętego w styczniu 2020 roku randomizowanego badania OVHIPEC-2 [46].

Podsumowanie

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii wykracza poza standard postępowania w leczeniu raku jajnika i nie jest rutynowo stosowana w praktyce klinicznej. Pomimo poważnych powikłań, metoda ta może być korzystną opcją terapeutyczną dla wybranej (wyselekcjonowanej) grupy chorych.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Hyperthermia has a cytotoxic effect on tumor cells. Intraperitoneal chemotherapy enables delivery of the chemotherapeutic agent directly to the tumor. Concurrent use of these methods could improve the results of treatment of intraperitoneal disseminated cancers, including ovarian cancer. Literature review on hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was carried out regarding different methods of its application, the most commonly used cytostatics and complications.

Key words: ovarian cancer; HIPEC; treatment; complications

Gin. Perinat. Prakt. 2020; 5, 2: 56–62

Piśmiennictwo

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40(2): 256–260, indexed in Pubmed: [6766084](#).
2. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(20): 3737–3743, doi: [10.1200/JCO.2003.04.187](#), indexed in Pubmed: [14551293](#).
3. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62(1): 1–11, indexed in Pubmed: [626987](#).
4. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 53–63, doi: [10.1007/978-1-4613-1247-5_4](#), indexed in Pubmed: [8849943](#).
5. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(2): 68–75, doi: [10.4251/wjgo.v2.i2.68](#), indexed in Pubmed: [21160924](#).
6. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9): 2426–2432, doi: [10.1245/s10434-008-9966-2](#), indexed in Pubmed: [18521686](#).
7. Overgaard J. Effect of Hyperthermia on Malignant Cells in Vivo. *Cancer.* 1977; 39: 2637–46.
8. de Bree E, Romanos J, Tsiftsis DD. Hyperthermia in anticancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(1): 95, doi: [10.1053/ejso.2001.1220](#), indexed in Pubmed: [11869025](#).
9. Panteix G, Guillaumont M, Cherpin L, et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal

- chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology*. 1993; 50(5): 366–370, doi: [10.1159/000227211](https://doi.org/10.1159/000227211), indexed in Pubmed: [8378032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8378032/).
10. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, et al. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998; 41(2): 147–154, doi: [10.1007/s002800050721](https://doi.org/10.1007/s002800050721), indexed in Pubmed: [9443628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9443628/).
 11. Facy O, Al Samman S, Magnin G, et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann Surg*. 2012; 256(6): 1084–1088, doi: [10.1097/SLA.0b013e3182582b38](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182582b38), indexed in Pubmed: [22634898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634898/).
 12. Ning S, Macleod K, Abra RM, et al. Hyperthermia induces doxorubicin release from long-circulating liposomes and enhances their anti-tumor efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 29(4): 827–834, doi: [10.1016/0360-3016\(94\)90572-x](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90572-x), indexed in Pubmed: [8040030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8040030/).
 13. Bree Ede, Michelakis D, Stamatou D, et al. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura and Peritoneum*. 2017; 2(2), doi: [10.1515/pp-2017-0010](https://doi.org/10.1515/pp-2017-0010).
 14. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*. 1999; 15(2): 79–107, doi: [10.1080/026567399285765](https://doi.org/10.1080/026567399285765), indexed in Pubmed: [10323618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10323618/).
 15. Rutkowski P, Śpiewankiewicz B, Herman K, et al. Zasady stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w leczeniu nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej w połączeniu z zabiegami cytoredukcyjnymi: zalecenia krajowe. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2015; 64(6): 518–524, doi: [10.5603/njo.2014.0089](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0089).
 16. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Invest*. 2012; 30(3): 209–224, doi: [10.3109/07357907.2012.654871](https://doi.org/10.3109/07357907.2012.654871), indexed in Pubmed: [22360361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22360361/).
 17. Parson EN, Lentz S, Russell G, et al. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg*. 2011; 202(4): 481–486, doi: [10.1016/j.amjsurg.2011.02.004](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.02.004), indexed in Pubmed: [21474115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474115/).
 18. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Definitions. 2020, doi: [10.32388/9r348t](https://doi.org/10.32388/9r348t).
 19. Hotouras A, Desai D, Bhan C, et al. Heated IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26(4): 661–670, doi: [10.1097/IGC.0000000000000664](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000664), indexed in Pubmed: [26844612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844612/).
 20. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4-6, 2006): methodology of disease-specific consensus. *J Surg Oncol*. 2008; 98(4): 258–262, doi: [10.1002/jso.21056](https://doi.org/10.1002/jso.21056), indexed in Pubmed: [18726888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726888/).
 21. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008; 98(4): 253–257, doi: [10.1002/jso.21057](https://doi.org/10.1002/jso.21057), indexed in Pubmed: [18726887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726887/).
 22. National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. . https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobj/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm (20.01.2020).
 23. Deraco M, Virzi S, Iusco DR, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG*. 2012; 119(7): 800–809, doi: [10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x), indexed in Pubmed: [22571746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571746/).
 24. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6(8): 790–796, doi: [10.1007/s10434-999-0790-0](https://doi.org/10.1007/s10434-999-0790-0), indexed in Pubmed: [10622509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10622509/).
 25. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2013; 129(1): 81–85, doi: [10.1016/j.ygyno.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.010), indexed in Pubmed: [23352917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352917/).
 26. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, et al. Morbidity and Mortality Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy at a Single Institution in Japan. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012; 2012: 1–5, doi: [10.1155/2012/836425](https://doi.org/10.1155/2012/836425).
 27. Cardi M, Sibio S, Marzo FDI, et al. Prognostic Factors Influencing Infectious Complications after Cytoreductive Surgery and HIPEC: Results from a Tertiary Referral Center. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019; 2019: 1–8, doi: [10.1155/2019/2824073](https://doi.org/10.1155/2019/2824073).
 28. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(4): 1082–1087, doi: [10.1245/s10434-012-2853-x](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2853-x), indexed in Pubmed: [23456387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456387/).
 29. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, et al. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2(1): 36–43, doi: [10.4251/wjgo.v2.i1.36](https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i1.36), indexed in Pubmed: [21160815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160815/).
 30. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009; 249(6): 900–907, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181a45d86](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a45d86), indexed in Pubmed: [19474692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474692/).
 31. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007; 94(11): 1408–1414, doi: [10.1002/bjs.5863](https://doi.org/10.1002/bjs.5863), indexed in Pubmed: [17631678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631678/).
 32. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg*. 2012; 255(2): 348–356, doi: [10.1097/SLA.0b013e3182436c28](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182436c28), indexed in Pubmed: [22202584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202584/).
 33. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new per-

- spective of this treatment. *Ann Surg.* 2010; 251(1): 101–106, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181b5ae43](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b5ae43), indexed in Pubmed: [19838105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838105/).
34. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(8): 863–869, doi: [10.1245/aso.2003.01.018](https://doi.org/10.1245/aso.2003.01.018), indexed in Pubmed: [14527903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527903/).
 35. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(5): 1291–1301, doi: [10.1245/s10434-009-0875-9](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0875-9), indexed in Pubmed: [20039212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039212/).
 36. Seretis C, Youssef H. Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(12): 1605–1613, doi: [10.1016/j.ejso.2014.08.477](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.08.477), indexed in Pubmed: [25242382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242382/).
 37. Shan LL, Saxena A, Shan BL, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014; 23(4): 199–210, doi: [10.1016/j.suronc.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.002), indexed in Pubmed: [25466850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466850/).
 38. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2012; 127(3): 502–505, doi: [10.1016/j.ygyno.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.020), indexed in Pubmed: [23022234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022234/).
 39. Muñoz-Casares F, Rufián S, Rubio M, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology.* 2009; 11(11): 753–759, doi: [10.1007/s12094-009-0438-3](https://doi.org/10.1007/s12094-009-0438-3).
 40. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol.* : 2014.
 41. Safra T, Grisar D, Inbar M, et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients- a case-control study. *J Surg Oncol.* 2014; 110(6): 661–665, doi: [10.1002/jso.23688](https://doi.org/10.1002/jso.23688), indexed in Pubmed: [24962381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962381/).
 42. Le Brun JF, Campion L, Berton-Rigaud D, et al. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(11): 3621–3627, doi: [10.1245/s10434-014-3693-7](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3693-7), indexed in Pubmed: [24819120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24819120/).
 43. Driel Wv, Koole S, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 378(3): 230–240, doi: [10.1056/nejmoa1708618](https://doi.org/10.1056/nejmoa1708618).
 44. Lim M, Chang SJ, Yoo H, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(15_suppl): 5520–5520, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.5520](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.5520).
 45. Colombo N, Sessa C, Bois Adu, et al. ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1136/ijgc-2019-000308](https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000308), indexed in Pubmed: [31048403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048403/).
 46. Koole S, Stein Rv, Sikorska K, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2020; 30(6): 888–892, doi: [10.1136/ijgc-2020-001231](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001231).