

## HIPEC – dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii

### *HIPEC – Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*

**Joanna Stanisławiak-Rudowicz**

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny, Poznań

#### Streszczenie

Choroba nowotworowa staje się coraz większym problemem zdrowotnym. Istotny problem kliniczny stanowią chorzy z przerzutami do otrzewnej. Chorzy ci mają gorsze rokowanie, co związane jest z krótszą odpowiedzią na tradycyjne leczenie onkologiczne. Dodatkowo u pacjentów z przerzutami do jamy otrzewnej często występuje niedrożność przewodu pokarmowego. Na proces zabiegu w obrębie jamy otrzewnowej składa się maksymalna cytoredukcja chirurgiczna (CCRS – Complete Cytoreductive Surgery) oraz dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC – Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy). Nowotworami kwalifikowanymi do leczenia w ramach procedury HIPEC są głównie: śluzak rzekomy otrzewnej, rak jelita grubego, rak jajnika, rak żołądka, międzybłoniak otrzewnej. Chociaż dane są obiecujące to nadal brak jest randomizowanych badań potwierdzających skuteczność tego leczenia. (*Farm Współ 2016; 9: 156-161*)

*Słowa kluczowe: otrzewna, nowotwór, dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii, maksymalna chirurgiczna cytoredukcja*

#### Summary

Cancer becomes a big health problem. Patients with peritoneum metastasis are a significant clinical problem. Those patients have a worse prognosis due to short answer to the oncological treatment. What is more in this group of patients ileus is more often diagnosed. The procedure of treatment of peritoneum metastasis consists of Complete Cytoreductive Surgery (CCRS) and Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC). Cancers which are qualificate to HIPEC procedure are mainly: pseudomyxoma peritonei, colon cancer, ovarian cancer, colon cancer, gastric cancer, mesothelioma peritonei. The results of the HIPEC procedure are promising but unfortunately there isn't any randomised trials confirming effectiveness of that kind of treatment. (*Farm Współ 2016; 9: 156-161*)

*Keywords: peritoneum, cancer, Hyperthermin IntraPERitoneal Chemotherapy, Complete Cytoreductive Surgery*

#### Wstęp

Choroba nowotworowa staje się coraz większym problemem nie tylko zdrowotnym, ale także społecznym. Cytując Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [1] mianem nowotworów złośliwych określa się grupę około 100 chorób, które zostały sklasyfikowane w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych. Liczba zachorowań na chorobę nowotworową w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat

podwoiła się. Według KRN w 2010 roku odnotowano ponad 140,5 tys. zachorowań, z czego około 70,0 tys. u mężczyzn i 70,5 tys. u kobiet. Choroba nowotworowa nadal pozostają drugą przyczyną zgonów w Polsce, po chorobach układu sercowo-naczyniowego [1].

Spośród pacjentów nowotworowych grupą stanowiącą istotny problem kliniczny są chorzy z przerzutami do otrzewnej. Chorzy ci mają gorsze rokowanie, co związane jest głównie z mniejszą, a przede wszystkim

krótszą, odpowiedzią na tradycyjne leczenie onkologiczne. Dodatkowo u pacjentów z przerzutami do jamy otrzewnej często występuje upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego, doprowadzające do niedrożności tego układu.

Pisząc o procedurze HIPEC nie sposób wspomnieć na temat samej otrzewnej (*peritoneum*), która traktowana jest jako jeden narząd. Jest to błona surowicza, która wyściela wewnętrzną powierzchnię jamy brzusznej (otrzewna ścienna) oraz narządy znajdujące się wewnątrz (otrzewna trzewna). Wydziela ona substancje umożliwiającą przesuwanie się narządów względem siebie, wchłania substancje, np. antybiotyki czy cytostatyki, umożliwiając ograniczanie procesu zapalnego czy poszerzenie możliwości leczenia onkologicznego.

Po raz pierwszy maksymalną chirurgiczną cytoredukcję z procedurą HIPEC zaproponował w 1980 roku Spratt u pacjenta z nawrotową postacią śluzaka rzekomego otrzewnej [2]. W Polsce procedura ta została po raz pierwszy wykonana w 2012 roku w Warszawie.

Na proces zabiegu w obrębie jamy otrzewnej składa się maksymalna cytoredukcja chirurgiczna (CCRS – Complete Cytoreductive Surgery) oraz dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC – Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy). Celem określenia stopnia przerzutów w obrębie otrzewnej w trakcie zabiegu operacyjnego wykorzystuje się skalę Sugarbaker'a znaną inaczej PCI (Peritoneal Cancer Index). Skala ta dzieli jamę otrzewną na 13 stref (śródbrzusze, okolica podżebrza prawa, nadbrzusze, okolica podżebrza lewa, okolica boczna lewa, podbrzusze lewe, okolica nadłonowa, podbrzusze prawe, okolica boczna prawa, górna część jelita czczego, dolna część jelita czczego, górna część jelita krętego, dolna część jelita krętego). Każdej ze stref przyznaje się od 0 do 3 punktów, w zależności od rozległości zmian nowotworowych. 0 punktów przyznaje się za brak widocznych makroskopowo zmian nowotworowych, natomiast 3 punkty w przypadku zmian nowotworowych o średnicy powyżej 5 cm lub zmian w pakietach. Wobec powyższego możliwa punktacja do uzyskania to od 0 do 39 punktów, z czego HIPEC warto wykonywać u osób z PCI poniżej 20. Wyjątek stanowi rzekomy śluzak otrzewnej.

Oceny stopnia maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej (CCR – *completeness of cytoreduction score*) dokonuje się przy pomocy Skali Jacqueta i Sugarbakera. W trakcie zabiegu operacyjnego CCR można określić od 0 do 3, z czego CCR – 0 to brak widocznych makro-

skopowo zmian nowotworowych, CCR – 1 to zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze poniżej 2,5 mm, CCR – 2 to zmiany pomiędzy 2,5 mm a 2,5 cm, a CCR – 3 to zmiany resztkowe po cytoredukcji powyżej 2,5 cm.

Chorych, u których śródoperacyjnie wykonano się CCR – 0 lub CCR – 1 powinno się kwalifikować śródoperacyjnie do procedury HIPEC. W przypadku maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej wynoszącej 2 HIPEC jest dyskusyjny, natomiast w przypadku CCR – 3 jest przeciwwskazany [3].

Zanim w ogóle dojdzie do zabiegu operacyjnego należy wykonać badania obrazowe pozwalające na określenie zaawansowania choroby i ewentualnie możliwości maksymalnej chirurgicznej cytoredukcji. Badaniami wykorzystanymi są m.in. tomografia komputerowa (KT), rezonans magnetyczny (MRI) oraz badanie PET [4].

Procedura HIPEC składa się z kilku elementów. Pierwotnie dokonywana jest cytoredukcja wszystkich widocznych makroskopowo zmian (CCR – 0) lub tych powyżej 2,5 mm (CCR – 1), następnie chirurdzy uwalniają zrosty, co jest niezbędnym warunkiem dla prawidłowej penetracji cytostatyków. Udowodniono, że każde zwiększenie cytoredukcji o 10% jest związane z 5,5% zwiększeniem średniego czasu przeżycia chorych [5], a im mniejsza średnica pozostawionych resztek po cytoredukcji, tym dłuższy czas wolny od choroby i dłuższy czas średniego przeżycia [4,6].

Następnie do jamy otrzewnej zakładane są 4 dreny: 2 podające płyn oraz 2 odbierające płyn. Pomiar temperatury dokonywany jest w kilku miejscach: w okolicy, gdzie płyn wchodzi do jamy otrzewnej, gdzie wychodzi z jamy otrzewnej, w okolicy podprzeponowej oraz w okolicy miednicy i śródjelitowo. Temperatura mierzona jest także centralnie dzięki czujnikowi umieszczonemu w cewniku w przełyku lub tętnicy płucnej.

Po założeniu drenów do jamy otrzewnej podawany jest płyn perfuzyjny (2-4 litry). Następnie płyn jest podgrzewany i po osiągnięciu temp 41-42°C podawane są cytostatyki. Po podaniu leku czas perfuzji to około 30-90 minut, następnie płyn jest usuwany i dokonuje się przepłukania jamy otrzewnej (podawane około 3 l płynu perfuzyjnego).

Korzyściami płynącymi z HIPEC są: działanie uszkadzające na komórki nowotworowe, zwiększenie penetracji leków cytotoksycznych oraz nasilenie działania przeciwnowotworowego cytostatyków [3,7].

Procedura HIPEC dokonywana jest kilkoma metodami: metodą otwartą, zwaną inaczej techniką „kolo-seum”, metodą zamkniętą oraz metodą półotwartą/półzamkniętą.

Metodę otwartą wykonuje się przed zamknięciem powłok brzusznych, kiedy możliwa jest manipulacja przepływu przez jamę brzuszną. Początkowo wykonuje się maksymalną chirurgiczną cytoredukcję, następnie procedurę HIPEC a na końcu zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego.

Metodę zamkniętą wykonuje się po zamknięciu powłok brzusznych, wówczas niemożliwa jest manipulacja przepływu przez jamę brzuszną, ale poprzez większe ciśnienie w jamie brzusznej następuje większa penetracja cytostatyków. W przypadku metody zamkniętej najpierw wykonywana jest maksymalna chirurgiczna cytoredukcja, kolejno zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego, a na końcu HIPEC.

Metoda półotwarta/półzamknięta łączy zalety obu powyższych technik. Procedura wykonywana jest przez otwartą jamę brzuszną, ale szczelnie przykrytą materiałem. Wadą tej metody jest wysoka cena i dlatego jest rzadko stosowana.

Obecnie w trakcie procedury HIPEC wykorzystuje się kilka leków: mitomycynę C, doksorubicynę, cisplatinę, karboplatinę oraz oksaliplatinę. Pierwsze cztery cytostatyki podawane są przez 60-90 minut w roztworze 0,9% NaCl, w temperaturze 41°C. Oksaliplatina podawana jest przez 30 minut w roztworze 5% glukozy w temperaturze 43°C. Wszystkie cytostatyki podawane są w objętości 2 litrów na metr kwadratowy, a dawkowanie jest obliczane na metr kwadratowy [3]. Średni czas trwania całej procedury to około 6-10 godzin. Toksyczność 3 i 4 stopnia występuje w ponad 30% przypadków, natomiast śmiertelność procedury obliczona jest na około 2-5% [3,4,8].

Brak jest natomiast randomizowanych badań potwierdzających skuteczność leczenia [3].

W literaturze można odnaleźć kilka prac dotyczących bezpieczeństwa personelu w trakcie procedury HIPEC.

Badanie Stuarda [9] zostało przeprowadzone w trakcie otwartej procedury HIPEC. Badano: obecność cytostatyku w powietrzu nad otwartą jamę brzuszną, zawartość cytostatyku w moczu chirurga i perfuzjonisty oraz penetrację mitomycyny przez rękawiczki. W badanych próbkach powietrza oraz w badaniu moczu personelu nie wykryto poziomu obecności mitomycyny C w ilościach możliwych do

detekcji metodą chromatografii cieczowej. Największą penetrację cytostatyku obserwowano w przypadku rękawiczek lateksowych, najmniejszą w przypadku rękawiczek biożelowych oraz trójwarstwowych bezlateksowych.

Badanie Schmida [10] zostało także przeprowadzone w trakcie otwartej procedury HIPEC. W trakcie procedury do ochrony rąk używano 2 warstwy rękawiczek, z czego zewnętrzna warstwa była zmieniana co 30 minut. Badano obecność mitomycyny C we krwi chirurga. Krew pobierana była przed zabiegiem oraz po procedurze HIPEC. Badano także obecność cytostatyku w powietrzu na sali operacyjnej. W trakcie badania nie stwierdzono obecności mitomycyny C w zakresie ocenianej metody (absorpcji węglowej) w analizowanej próbce surowicy oraz w powietrzu. Na podstawie tych i innych dostępnych badań podsumowano zalecenia dotyczące bezpieczeństwa w trakcie procedury HIPEC: należy przeprowadzić szkolenie w zakresie metody HIPEC i związanych z tym procedurami, w trakcie procedury należy założyć odpowiednie ubranie ochronne, okulary oraz jednorazowe rękawiczki lateksowe beztalkowe. Osoba wykonująca procedurę powinna założyć dwie warstwy rękawiczek, z których zewnętrzna powinna być zmieniana co 30 minut. Po zabiegu ręce należy umyć w 70% roztworze etanolu. Obowiązuje całkowity zakaz przebywania kobiet w ciąży i karmiących piersią w pomieszczeniu, gdzie wykonywana jest procedura HIPEC [11].

## Wskazania do procedury HIPEC

### ▪ Śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*)

Jest to stosunkowo rzadki nowotwór, a jego najczęstszym pierwotnym punktem wyjścia jest wyrostek robaczkowy.

Histopatologicznie jest to nowotwór łagodny; natomiast fakt, że produkuje duże ilości śluzu czyni go często złośliwym klinicznie. W trakcie procedury HIPEC stosuje się mitomycynę C. 10-letnie przeżycie w przypadku tego nowotworu po procedurze HIPEC sięga do 60-70%, a wczesne stadium daje wyleczalność do 95%. W przypadku śluzaka rzekomego otrzewnej postępowaniem z wyboru jest CCRS i HIPEC [3,7,12,13].

### ▪ Rak jelita grubego

W przypadku raka jelita grubego u 15% pacjentów występują przerzuty do otrzewnej, a nawroty ograni-

zione do otrzewnej u 10-40% chorych. W przypadku tak rozsiaanej choroby nowotworowej 5-letnie przeżycia wynoszą 11-48%, a całkowite przeżycie (OS – *overall survival*) 22-62 miesięcy (dla PCI < 20). Obecnie uważa się, że HIPEC to postępowanie z wyboru u chorych z rozsiewem jedynie w obrębie otrzewnej. W trakcie procedury stosuje się mitomycynę C i oksaliplatynę, a następnie chemioterapię systemową.

Dodatkowo w przypadku kwalifikacji do procedury HIPEC w raku jelita grubego wykorzystuje się ocenę wskaźnika PSDS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*), w skład której wchodzi: PCI, obecność lub brak objawów oraz typ histopatologiczny guza. Za każdą ze zmiennych przyznawane są punkty, które następnie pozwalają na zakwalifikowanie pacjenta do grup I-IV. W przypadku PSDS IV stopnia procedura HIPEC daje złe wyniki leczenia [3,14-16].

#### ▪ Rak jajnika

Obecnie jest to szósty nowotwór wśród kobiet i drugi nowotwór wśród ginekologicznych. Dane statystyczne pokazują, że 5-letnie przeżycie wynosi 16-50% przy nawrocie śródtrzewnym. Należy podkreślić, że procedura HIPEC w przypadku raka jajnika jest nadal leczeniem eksperymentalnym, ponieważ nie przeprowadzono żadnego badania randomizowanego, a w niewielu badaniach udało się wykazać wydłużenie czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia po zastosowaniu HIPEC z następową chemioterapią systemową. W przypadku raka jajnika w trakcie procedury HIPEC stosuje się cisplatynę, doksorubicynę i taksany. Grupą docelową dla procedury HIPEC w przypadku raka jajnika są pacjentki ze zmianami przetrwałymi po leczeniu systemowym lub laparotomii zwiadowczej, nawrotowe zmiany śródtrzewne przy pierwszym nawrocie u platynowrażliwych patientek – odnotowano wydłużenie OS w tej grupie chorych (mediana 49 m-cy), pod warunkiem CCR – 0 lub CCR – 1 [3,4,17-21].

#### ▪ Rak żołądka

W przypadku raka żołądka u 20-50% chorych występuje rozsiew do otrzewnej, w sytuacji tej jedynie u 14% chorych udaje się uzyskać długotrwałą odpowiedź na leczenie. W badaniach przeprowadzonych na grupie chorych z rakiem żołądka, u których wykonano jedynie zabieg operacyjny, w porównaniu do chorych, u których wykonano także HIPEC (stosuje się: mitomycynę C, cisplatynę, niekiedy oksaliplatynę), wykazano

wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) z 6,5 do 11 m-cy, a 5-letnie przeżycie z 6,7% do 27%.

Grupą chorych odnoszących największą korzyść byli pacjenci po chemioterapii neoadjuwantowej, u których wykonano CCR – 0 przy PCI < 6 oraz nie występowało wodobrzusze. Obecnie w Japonii HIPEC wykorzystywany jest w prewencji rozsiewu do otrzewnej w zaawansowanym miejscowo raku żołądka. HIPEC jako postępowanie profilaktyczne stosuje się u osób z dodatnim wynikiem badania cytologicznego popłuczyn z jamy otrzewnej. Rezultaty takiego postępowania są obiecujące, natomiast nie ma danych na ten temat na Zachodzie. W innych badaniach udowodniono poprawę QoL (quality of life) pacjentów po procedurze HIPEC, zwłaszcza w zakresie odczuwania bólu czy objawów, takich jak: duszność, zmęczenie, biegunka i zaburzenia snu. Poprawa następowała po około 6 miesiącach i była odczuwalna, mimo początkowego pogorszenia objawów w początkowych 3 miesiącach [3,8,22-24].

#### ▪ Międzybłoniak otrzewnej (*mesothelioma peritonei*)

Jest to rzadki nowotwór, opublikowano mało badań, natomiast doniesienia mówią o wydłużeniu 5-letniego przeżycia do 40-60% u pacjentów, u których zastosowano doxorubicynę lub cisplatynę w trakcie HIPEC [3,25,26]

#### ▪ Mięsak przestrzeni zaotrzewnej

W przypadku tego nowotworu i możliwości wykonania CCRS – 0 lub CCR – 1, a następnie HIPEC, odnotowano poprawę całkowitego przeżycia [3,27,28].

### Kwalifikacja chorego

Aby procedura HIPEC była efektywna i przynosiła korzyść pacjentowi w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia, powinno się pacjentów w odpowiedni sposób kwalifikować do tej procedury. Przede wszystkim powinni oni być w dobrym stanie ogólnym (WHO – 0 lub 1), bez występowania rozsiewu choroby nowotworowej poza otrzewną; wyjątek stanowi tutaj pojedynczy resekcyjny przerzut w obrębie płuc oraz od 1 do 3 przerzutów resekcyjnych w obrębie wątroby (jelito grube). U pacjentów tych PCI powinno być poniżej 20, z wyjątkiem śluzaka rzekomego otrzewnej oraz możliwość wykonania całkowitej chirurgicznej cytoredukcji do resztek nowotworowych poniżej 2,5 mm. Warty podkreślenia jest fakt, że powinno być to leczenie I lub

II rzutu. Procedura ta nie powinna być proponowana chorym w złym stanie ogólnym, niedożywionym oraz z poważnymi chorobami współistniejącymi (układ krwionośny, nerwowy, oddechowy, moczowy) oraz z obecnością przerzutów poza jamę brzuszną (patrz wcześniej) i objawowym wodobrzuszem. Dane pokazują, że do procedury nie powinni być kwalifikowani także chorzy powyżej 70 r.ż. Votanopoulos i wsp. [29] przedstawili wnioski, iż HIPEC u osób powyżej 70 r.ż. jest związany z większym ryzykiem powikłań oraz śmiertelnością. Campos i wsp. [30] zauważyli, że HIPEC u osób powyżej 75 r.ż. nie przynosi korzyści w postaci lepszego rokowania, a jedynie zwiększoną śmiertelność pooperacyjną.

Przeciwskazania względne to BMI > 40 (trudności operacyjne), stan po radioterapii miednicy lub w wywiadzie liczne zabiegi operacyjne na jamie brzusznej (> 4) – ryzyko występowania licznych zrostów oraz progresja w trakcie chemioterapii neoadjuwantowej i niedrożność przewodu pokarmowego, dróg żółciowych czy moczowych [3,4].

Powikłania po HIPEC możemy podzielić na te charakterystyczne dla zabiegu operacyjnego (krwawienie,

infekcja – reoperacje 3-15%), charakterystyczne dla chemioterapii (pancytopenia) czy bardziej specyficzne dla procedury HIPEC (przeciek zespolenia, akumulacja płynu w jamie opłucnowej, spowolnienie pracy przewodu pokarmowego).

Jednak pomimo wysokich kosztów procedury, wydłużenie przeżyć osiągnięte w chorobach, w których leczenie innymi metodami nie przynosi pożądanego skutku, powoduje, że procedura ta jest kosztowo efektywna [3,31].

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Joanna Stanisławiak-Rudowicz

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Długa 1 /2, 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 854 95 61

✉ stanisl@interia.pl

#### Piśmiennictwo

1. www.onkologia.org.pl
2. Spratt JS, Adcock RA, Muscovin M i wsp. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40:256-60.
3. Rutkowski P, Śpiewankiewicz B, Herman K i wsp. Zasady stosowania chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w leczeniu nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej w połączeniu z zabiegiem cytoredukcyjnym: zalecenia krajowe. *Onkol Prak Klin.* 2014;10(6):283-9.
4. Połom K, Roviello G, Generali D i wsp. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(3):298-310.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK i wsp. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-59.
6. Ryu KS, Kim JJ, Ko HS i wsp. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:325-32.
7. Sørensen O, Flatmark K, Reed W i wsp. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(10):969-76.
8. Polom K, Manano L, Roviello G i wsp. Evolution and emerging future of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in gastric cancer: From treating the incurable to preventing recurrence. *Int J Hyperthermia.* 2015, online 1-7.
9. Stuart A, Stephens A, Welch L i wsp. Safety monitoring of the Coliseum Technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with Mitomycin C. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:186-91.
10. Schmid K, Boettcher M, Pelz J i wsp. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:1222-5.
11. Jastrzębski T, Polkowski W, Richter P i wsp. Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii – bezpieczeństwo pracy personelu medycznego. *Nowotwory.* 2012;62(3):216-20.
12. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH i wsp. Early and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic peritoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30:2449-56.



13. Cole KL, Choudry HA, Jones HL i wsp. Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of patients with pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol.* 2012;106:513-6.
14. Roviello F, Caruso S, Marrelli D i wsp. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future development. *Surg Oncol.* 2011;20:e38-54.
15. Yan TD, Black D, Savady RJ i wsp. Systemic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *Clin Oncol.* 2006;24:4011-9.
16. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P i wsp. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:128-33.
17. Helm CW, Richard SD, Pan J i wsp. HIPEC in ovarian cancer: first report of HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:61-9.
18. Vergote I, Trope CG, Amant F i wsp. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:943-53.
19. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D i wsp. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2012;2012:358341.
20. Di Giorgio A, Naticcioni E, Biacchi D i wsp. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:315-25.
21. Śpiewankiewicz B, Osuch B, Kuśnierz J i wsp. Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrzotrzewnowym. *Curr Gynecol Oncol.* 2013;11:33-41.
22. Yang XJ, Huang CQ, Suo T i wsp. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomised clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1575-81.
23. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M i wsp. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:912418.
24. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y i wsp. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:148420.
25. Yan TD, Deraco M, Baratti D i wsp. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009;27:6237-42.
26. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH i wsp. A systemic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14, 2702-13.
27. Salti GI, Ailabouni L, Undevia S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1410-5.
28. Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S i wsp. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3220-8.
29. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G i wsp. Outcomes of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years: survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3497-503.
30. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E i wsp. Cytoreduction of HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC – IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:88-93.
31. Chua TC, Martin S, Saxena A i wsp. Evaluation of the cost-effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (peritonectomy) at the St George Hospital peritoneal surface malignancy program. *Ann Surg.* 2010;251:323-9.