

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu – nový trend, anebo slepá cesta?

Richard Feranec, Josef Chovanec, Gabriel Jelenek, Magdalena Plch, Jana Kalvodová, Lucie Mouková

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno

Ovariální karcinom představuje nejčastější příčinu úmrtí z gynekologických malignit. U dvou třetin pacientek je nemoc diagnostikována v pokročilém stadiu s peritoneální karcinomatózou. Základem léčby je v současné době primární cytoredukční výkon s cílem dosažení mikroskopického rezidua s následnou systémovou léčbou chemoterapií. V případech, kdy není možné dosáhnout optimální cytoredukce, je alternativou podání neoadjuvantní chemoterapie s následnou operací. V současné době lze pozorovat rostoucí zájem o zhodnocení potenciálního přínosu radikální cytoredukční operace v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC) především v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu. Nově jsou k dispozici výsledky III. fáze multicentrických prospektivních studií.

Klíčová slova: karcinom ovaria, HIPEC.

The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer – new trend, or a dead end?

Ovarian cancer is the most common cause of death in gynaecological malignancies. The disease is diagnosed in advanced stage with peritoneal carcinomatosis in two-thirds of cases. The treatment is based on primary cytoreductive surgery with the aim of microscopic residual disease, followed by chemotherapy. In cases where optimal cytoreduction cannot be achieved, the administration of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery is an alternative. Currently, the increasing interest in evaluation of potential benefit of radical cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) especially in frontline ovarian cancer treatment can be noticed. Newly, the results of ongoing phase III prospective multicentric trials are available.

Key words: ovarian cancer, HIPEC.

Úvod

Ovariální karcinom postihuje každoročně více než 200 tisíc žen na celém světě a způsobí celosvětově 125 tisíc úmrtí. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 925 nových případů karcinomu ovaria, což odpovídá incidenci 17,36 na 100 000 žen. Mortalita je dlouhodobě vysoká, v roce 2021 byla 11,6 na 100 000 žen, což představovalo celkem 618 případů (1). Celosvětově je pro ovariální karcinom typický pozdní záchyt.

Až 2/3 pacientek přichází v pozdním stadiu III a IV. Typické je vysoké procento rekurencí. Pouze 46–49 % pacientek s epiteliálním karcinomem vaječníku přežívá 5 let. Základem léčby je radikální operační výkon a systémová léčba chemoterapií založená na bázi platiny. V posledních letech byl potvrzen přínos implementace normotermické intraperitoneální chemoterapie do 1. linie léčby pokročilého onemocnění. K širšímu využití metodiky ale plošně nedošlo.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):291-295

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.060>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 5. 9. 2024

MUDr. Richard Feranec, Ph.D.

richard.feranec@mou.cz

Dlouhodobě se hledá význam hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC). Intraperitoneální aplikace chemoterapie působí i na spoře vaskularizované nádorové tkáni díky vysokým koncentracím cytotoxických agents. Peritoneální bariéra limituje systémový účinek a toxicitu chemoterapeutik. Vysoká teplota navíc vykazuje přímý cytotoxický efekt a potencuje penetraci chemoterapeutik do tumorózní tkáně i jejích vlastní antimitotický efekt. Hypertermie také redukuje buněčné mechanismy rezistence na platinu. HIPEC navazuje na radikální cytoredukční výkon s maximální snahou dosažení mikroskopického pooperačního rezidua. Existují dva přístupy k HIPEC. V případě uzavřené techniky se po uzavření laparotomie dutina břišní proplachuje zahřátým chemoterapeutikem pomocí systému hadic. Naopak otevřená technika je založená na distribuci farmaka v dutině břišní v rukou chirurga. Standardní teplota proplachovacího média je 42 stupňů Celsia. Z chemoterapeutických agents se používají především cisplatina, karboplatina, oxaliplatina, mitomycin a taxany (paklitaxel/docetaxel) (2).

Mortalita a morbidita HIPEC

Toxicita HIPEC v kombinaci s cytoredukčním operačním výkonem mírně narůstá. Celkově převyšuje riziko chirurgických komplikací, jako jsou intraperitoneální septické komplikace, leakage v oblasti anastomóz, krvácení apod. Na druhou stranu, komplikace specifické pro HIPEC, jsou především hematologické. V případě použití cisplatin se také zvyšuje riziko renálního selhání (2, 3).

HIPEC v primární léčbě karcinomu ovaria

Standardní léčbou pokročilého ovariálního karcinomu je cytoredukční operace a chemoterapie. Zlatým standardem zůstává režim paklitaxel/CBDCA. Nejdůležitějším prognostickým faktorem v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu je dle závěrů recentních studií dosažení mikroskopického pooperačního rezidua primární cytoredukční operací.

Již v roce 1998 Eisenkop et al. (4) prokázal na souboru 163 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem FIGO III–IV, že kompletní cytoredukce (83 %) je spojená s lepším celkovým přežitím než ponechání reziduálního

nemoci do 1 cm. V roce 2005 Chi et al. zveřejnil výsledky přežití u 465 pacientek ve stadiu III ovariálního karcinomu v závislosti na ponechaném reziduu po primární cytoredukční operaci. Práce opět prokázala signifikantně lepší přežití ve skupině s nulovým makroskopickým reziduem ve srovnání s ponechanou zbytkovou nemocí (5). Následně v roce 2007 bylo retrospektivně zhodnocených 1 895 pacientek FIGO III, které se účastnily šesti studií skupiny GOG (studie GOG 111, 114, 132, 152, 158, 172). Pacientky s mikroskopickou reziduální nemocí vykazovaly nejlepší celkové přežití (medián 71,9 vs. 42,4 vs. 35 měsíců) ve srovnání s reziduem 0,1–1 cm a nad 1 cm. Prognostický význam kompletní cytoredukce byl opakovaně prokázán autorem du Bois et al. (6) v roce 2009 analýzou 3126 pacientek stadia IIB–IV (AGO-OVAR 3, 5, 7).

V případech, kdy se nepředpokládá dosažení optimálního pooperačního rezidua primárním výkonem, je akceptovanou alternativou zahájení léčby neoadjuvantní chemoterapií (NACT). Po 3–4 cyklech NACT je zvažován operační výkon (interval debulking surgery).

Obecně se za inoperabilní podmínky považuje hluboká infiltrace radixu mezenteria tenkých kliček, karcinomatóza tenkých kliček takového rozsahu, že případná resekce by vedla k syndromu krátkého střeva, difúzní postižení žaludku, duodena, hlavy anebo střední části těla pankreatu, infiltrace trunkus coeliakus, hepatických arterií anebo levé gastrické arterie, centrální anebo multisegmentální metastázy parenchymu jater, mnohočetné parenchymatózní plicní metastázy, nerezekabilní uzlinové metastázy a metastázy mozku. NACT představuje metodu volby i pro pacientky ve špatném nutričním a performance stavu.

Dvě velké studie fáze III, EORTC 55971 a studie CHORUS, prokázaly obdobné PFS i OS ve skupině NACT s interval debulking surgery ve srovnání s pacientkami, jenž podstoupily primární cytoredukční výkon a adjuvantní chemoterapii. Tyto studie jsou obecně kritizo-

vány pro nízké procento dosažených kompletních cytoredukcí v obou skupinách (7). Studie SCORPION na 171 pacientkách demonstrovala obdobné výsledky.

V současné době očekáváme výsledky studie TRUST skupiny ENGO a AGO-OVAR a SUNNY šanghaiské, korejské a japonské GOG. Tyto studie mají posoudit případnou superioritu primární cytoredukce ve srovnání s NACT. Do studie TRUST bylo zařazeno celkově 797 pacientek a cílem je zhodnocení celkového přežití (OS). Výsledky 5letého follow-up očekáváme koncem letošního roku (8).

Efektivita přidání intraperitoneální chemoterapie k první linii systémové protinádorové léčby u pokročilého karcinomu ovaria byla demonstrována v několika velkých randomizovaných studiích (9, 10, 11). Teoretickou výhodou HIPEC ve srovnání s normotermickou intraperitoneální chemoterapií se jeví možnost aplikace cytotoxického agents do dutiny břišní přímo po operačním výkonu. Zvýšená teplota roztoku navíc sama vykazuje cytotoxický efekt a možnost destrukce mikroskopických tumorózních ložisek.

Landrum et al. zveřejnil data z III. fáze studií GOG114 a GOG172 u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mikroskopickým pooperačním reziduem po primárním cytoredukčním výkonu léčených sekvenční i.v. plus i.p. chemoterapií. Publikovaný medián 110 měsíců znamená dosud nejlepší publikované výsledky celkového přežití (12). Navíc u stejné kohorty pacientek Tewari et al. prokázal, že 5leté přežití se zvyšuje s počtem podaných cyklů intraperitoneální chemoterapie (13).

Počty pacientek v dříve publikovaných studiích zaměřených na evaluaci efektivity HIPEC v primární léčbě ovariálního karcinomu byly dosud limitované (Tab. 1). Jednalo se o studie s malým počtem zařazených pacientek, navíc převážně vedené jako single institution. Aktuálně jsou k dispozici výsledky prospektivních randomizovaných studií.

Tab. 1. HIPEC v první linii léčby pokročilého ovariálního karcinomu – výsledky přežití (single institution)

Autor	Počet pacientek	Medián OS	5leté přežití
Helm, 2010	20	58	
Pomel, 2010	31		67 % (2leté)
Deraco, 2011	26		61 %
Bakrin, 2013	92	42	17 %
Gonzalez Bayon, 2013	15	75	72 %

Na ASCO v roce 2017 byly prezentovány výsledky III. fáze studie Lim et al. (Korea). Randomizováno bylo 184 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem stadia III–IV, u kterých bylo primární cytoredukční operací dosaženo rezidua menšího než 1 cm. Pacientkám v rameni s HIPEC byla uzavřenou technikou aplikována cDDP v dávce 75 mg/m² zahřátá na 41,5 °C. Mezi oběma skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v PFS ani OS.

V roce 2022 autor publikoval doplněné výsledky, medián follow-up byl 69,4 měsíců (14). U pacientek, které podstoupily NACT + IDS, bylo zaznamenáno PFS 17,4 měsíců ve skupině s HIPEC vs. 15,4 měsíců ve skupině kontrolní. Medián celkového přežití (OS) byl 61,8 měsíců vs. 48,2 měsíců v prospěch skupiny s HIPEC. U pacientek po primární cytoredukční operaci benefit přidání HIPEC nebyl opět prokázán.

V roce 2018 byly publikovány výsledky III. fáze multicentrické randomizované studie nizozemské skupiny vedené W. J. van Driel (17). Zařazeno bylo celkově 245 pacientek, které podstoupily alespoň tři cykly neoadjuvantní chemoterapie režimu paklitaxel/karboplatina. Následovala IDS s anebo bez HIPEC (cisplatina 100 mg/m², 40 °C). Randomizace proběhla na operačním sále v případě dosažení kompletního anebo optimálního (méně než 1 cm) pooperačního rezidua. Po operaci byly standardně aplikovány 3 cykly adjuvantní chemoterapie. Cílem studie bylo primárně zhodnotit recurrence-free survival. Celkové přežití a nežádoucí účinky byly sekundárním cílem. Medián PFS byl ve skupině chirurgie 10,7 měsíců ve srovnání se 14,2 měsíci ve skupině chirurgie s HIPEC. Medián follow-up byl 4,7 roku. V době sledování 76 pacientek (62 %) ve skupině chirurgie a 61 pacientek (50 %) ze skupiny chirurgie s HIPEC zemřelo. Medián celkového přežití byl 33,9 měsíce u pacientek s chirurgií versus 45,7 měsíců ve skupině chirurgie s HIPEC. Výsledky studie prokazují, že ve skupině pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem ve stadiu III po NACT a IDS s dosaženým optimálním reziduem je přidání HIPEC spojeno s prodloužením recurrence-free survival i celkového přežití. Studie byla podrobena kritice. Za hlavní limity jsou považovány celkově malý počet zařazených pacientek, nevyrovnané zastoupení histologických typů v obou skupinách, příliš dlouhá

doba náboru (9 let), ale i časování randomizace na operační sál a rozhodnutí chirurga. Studie navíc nezohlednila stav BRCA mutace ani případnou maintenance terapii.

V roce 2023 byly publikovány výsledky studie OVHIPEC-1 (16) pod vedením autorky S. Lot Aronson ve spolupráci s W. J. van Driel. Jedná se o report výsledků přežití po 10 letech follow-up. Medián celkového přežití byl ve skupině chirurgie 33,3 měsíců, zatímco ve skupině chirurgie s HIPEC 44,9 měsíců. Tyto doplňující výsledky potvrzují benefit přidání HIPEC v dlouhodobém přežití pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem. U pacientek byl dále sledován vliv stavu BRCA 1/2, dosažení optimálního rezidua při operaci, histologického typu a věku pacientek, rozsahu postižení dutiny břišní (počet regionů) a absolvování laparoskopie před výkonem. Pacientky s deficitem homologní rekombinace bez průkazu mutace BRCA 1/2 vykazovaly větší benefit z HIPEC než pacientky s mutací BRCA. Studie dále prokázala signifikantně nižší výskyt peritoneálních rekurencí ve skupině s HIPEC.

Přínos HIPEC po neoadjuvantní chemoterapii a intervalové cytoredukční operaci u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem byl zhodnocen také studií autorů Lee et al., publikované v roce 2023. Do studie bylo zařazeno celkově 196 pacientek. Medián follow-up byl 28,2 měsíců (3,5–58,6). Ve skupině s HIPEC byl zaznamenán signifikantně vyšší medián PFS ve srovnání s pacientkami bez HIPEC (22,9 vs. 14,2 měsíců). Medián celkového přežití byl rovněž vyšší ve skupině s HIPEC (53 měsíců). Frekvence komplikací 3. a 4. stupně byla podobná v obou skupinách (2,8 a 3,4 %). Frekvence peritoneálních relapsů byla nižší ve skupině s HIPEC.

Recidivující ovariální karcinom a HIPEC

Recidivy karcinomu ovaria vykazují vysokou četnost. Do dvou let zrelabují téměř 2/3 pacientek. Základem léčby relapsů ovariálního karcinomu je systémová léčba chemoterapií. V posledních letech se upozorňuje na význam sekundární cytoredukční operace a upřesňují se i indikační kritéria. U 70 % rekurencí jsou přítomny známky karcinomatózy peritonea. Vzniká tak teoretický předpoklad pro využití HIPEC po radikálním operačním výkonu.

Role cytoreduktivních operačních výkonů u recidivujícího ovariálního karcinomu není striktně determinovaná s ohledem na nedostatek prospektivních randomizovaných studií. Dostupná data prokazují, že kompletní resekce rekurentní tumorózní masy vede k prodloužení přežívání. Dle závěrů AGO DESKTOP byla dosažena kompletní resekce v 79 % rekurencí. V případě peroperačního průkazu rozsáhlé karcinomatózy byla úspěšnost výrazně nižší (17, 18). Skórovací systém sekundárního debulkingu byl prezentován autorem Chi et al. (Tab. 3). Dosažení úplného odstranění tumoru se jeví nejsilnějším prediktivním faktorem celkového přežívání. Závěry německé skupiny AGO prokazují prodloužení celkového přežití po kompletní resekcí platina senzitivní recidivy onemocnění ve srovnání s případy ponechaného makroskopického rezidua (medián přežití 45 vs. 20 měsíců).

HIPEC v kombinaci s kompletní cytoredukcí u relabujícího karcinomu ovaria se jeví jako slibná metoda. Ačkoliv jsou referovány závěry většího počtu studií týkajících se využití HIPEC v této indikaci, jejich interpretace a srovnání je vzhledem k heterogenitě studií obtížné. Navíc většina dostupných výsledků pochází z retrospektivních studií. Prognostickými faktory pro HIPEC v léčbě recidivujícího karcinomu ovaria se jeví Index peritoneální karcinomatózy (PCI), rozsah operačního výkonu a dosažené pooperační reziduum, PS pacientky, věk, přítomnost metastatického postižení lymfatických uzlin a iniciační odpověď na platinu. HIPEC u pacientek po cytoredukčním výkonu s ponecháním jiného než mikroskopického pooperačního rezidua je neefektivní nebo málo efektivní (19). V retrospektivní studii Bakrin et al. prezentoval výsledky léčby chemorezistentních i chemosenzitivních recidiv ovariálního karcinomu (474 pacientek). Medián celkového přežití (OS) byl 45,7 měsíců, 3leté přežití bylo popsáno u 59 % a 5leté přežití u 37 % případů. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití u pacientek v závislosti na délce DFI (3). Spiliotis et al. ve své práci sledoval roli cytoredukční operace a HIPEC s následnou systematickou chemoterapií versus schéma bez HIPEC u pacientek s recidivou ovariálního karcinomu. Medián přežití byl v obou skupinách 19,5 a 11,2 měsíců a 3leté přežití 50 % vs. 18 % v prospěch HIPEC.

Tato studie srovnává výsledky dosažené u 24 pacientek s kontrolní skupinou bez randomizace (20). Fagotti et al. sestavila studii, ve které srovnala 30 případů s 37 kontrolními pacientkami s platina-senzitivním relapsem karcinomu vaječníku. Sledované pacientky podstoupily sekundární cytoredukční výkon a HIPEC. U kontrolní skupiny nenásledoval po radikálním chirurgickém výkonu HIPEC. Medián follow-up u sledované skupiny byl 46 měsíců, 36 měsíců u kontroly. Autoři zaznamenali 26 měsíců PFS ve sledované skupině ve srovnání s 15 měsíci kontrolní skupiny (21).

Je jednoznačné, že k vyhodnocení skutečného přínosu zařazení HIPEC do léčby recidivujícího ovariálního karcinomu jsou nutné výsledky prospektivních randomizovaných studií.

V roce 2023 byly publikovány závěry III. fáze multicentrické randomizované studie CHIPOR (Francie), dizajnované k posouzení efektivity HIPEC v léčbě první, platina-senzitivní, recidivy ovariálního karcinomu (12). Zařazeny byly pacientky s relapsem karcinomu ovaria s platina-free intervalem delším než 6 měsíců. Bylo podáno 6 cyklů chemoterapie pakli/CBDCA +/- bevacizumab. Randomizace probíhala v případě kompletního sekundárního cytoredukčního výkonu s pooperačním reziduem menším než 0,25 cm. Pacientky byly náhodně rozděleny do skupiny s HIPEC (cDDP 75 mg/m² při 41 °C po dobu 60 min) a do skupiny bez HIPEC. Cílem studie bylo primárně zhodnocení celkového přežití (OS) a sekundárně PFS, pooperační morbidita a mortalita. Randomizovaných bylo celkem 415 pacientek s medián follow-up 6,2 let. Dle závěru studie HIPEC významně zlepšuje OS a peritoneální PFS u žen s prvním relapsem EOC senzitivním na platinu léčených CHT druhé linie na bázi platiny následovaným sekundární kompletní cytoredukční operací. Čeká se na zhodnocení analýzy závislosti na stavu BRCA a předchozí léčbě bevacizumabem.

LITERATURA

1. Available from: <http://www.svod.cz>.
2. Feranec R, Chovanec J. Role hypertermické intraperitoneální chemoterapie v léčbě pokročilého a recidivujícího ovariálního karcinomu. *Onkologie*. 2017;11(5):220-223.
3. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1435-1443.

Tab. 3. Sekundární cytoredukční operace u recidivujícího ovariálního karcinomu (11)

DFI	Jedno ložisko	Více ložisek	Karcinomatóza
6–12 m	Doporučena SC	Zvažována	NE
12–30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Zvažována SC
Více než 30 m	Doporučena SC	Doporučena SC	Doporučena SC

DFI – disease-free interval, SC – sekundární cytoredukce

Tab. 4. HIPEC u recidivujícího ovariálního karcinomu

Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)	Sleté OS (%)	Autor
	46	37	Bakrin, 2013
	19	50 (3leté)	Spiliotis, 2011
26		68	Fagotti, 2012
57	64		Gori, 2005
		84	Kim, 2010
	69	50	Helm, 2010
		58	Roviello, 2010
56		66	Bae, 2007
49	76	63	Ryu, 2004

PFS – progression free survival, OS – overall survival

Závěr

Radikální cytoreduktivní operační výkon v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií má teoretické předpoklady pro zlepšení výsledků léčby pokročilého a recidivujícího karcinomu ovaria. Peritoneální dutina jako predilekční místo šíření ovariálního karcinomu včetně karcinózy představuje ideální teoretický cíl lokoregionální léčby. Morbidita a mortalita spojená s HIPEC v kombinaci s radikálním operačním výkonem zaznamenaná v dosavadních výsledcích studií je srovnatelná s morbiditou a mortalitou samotného cytoredukčního výkonu. Aktuálně největší impakt pro posouzení významu HIPEC v primární léčbě pokročilého ovariálního karcinomu přinesla studie OVHIPEC-1. Dle závěrů studie je HIPEC u pacientek po NACT a optimální cytoredukční operaci (IDS) spojený se zlepšením recurrence-free intervalu i celkového přežití při 10letém follow-up. Závěry studie korelují s doplněnými výsledky studie autorů Lim et al. a práce autorů Lee et al. Výsledky studií se staly v mnoha státech pokladem pro další výzkum, nakolik byl prospektivně demonstrován přínos HIPEC ve skupině po neoadjuvantní chemoterapii

s následnou odloženou cytoredukční operací (IDS). Dle NCCN je tak přidání HIPEC v této skupině pacientek možnou volbou.

Aktuálně probíhající III. fáze studie OVHIPEC-2 si klade za cíl zodpovědět otázku, zda přidání HIPEC k primární cytoredukční operaci zlepší výsledky přežití pacientek s ovariálním karcinomem stadia FIGO III. Primárním cílem studie je celkové přežití (OS). Je zohledněna maintenance terapie bevacizumabem anebo PARP inhibitory. Výsledky jsou očekávány v roce 2026 včetně subanalýz v závislosti na histologickém typu a stavu BRCA.

Hodnocení výsledků dosavadních studií zaměřených na léčbu recidivující nemoci je velmi obtížné. Většina dat týkajících se přežití pacientek s relabujícími ovariálním karcinomem léčených HIPEC pochází z retrospektivních studií. Informace jsou nehomogenní, a jejich interpretace je nelehká. Výsledky multicentrické prospektivní studie CHIPOR zaměřené na roli HIPEC u pacientek s platina-senzitivním relapsem karcinomu ovaria jsou povzbudivé. Pro rutinní zařazení metodiky HIPEC do léčby pokročilého ovariálního karcinomu jsou nutná data z dalších prospektivních randomizovaných studií.

4. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ, et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998;69(2):103-108.
5. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559-564.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-1244.

7. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:249-257.
8. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327-1331.
9. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;335:1950-1955.
10. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
11. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern cooperative Oncology group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1001-1007.
12. Landrum LM, Jawa J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):8-12.
13. Tewari J, Jawa J, Salani R, et al. Long-term survival advantage of intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: an analysis of a Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):4.
14. Lim MCh, Chang SJ, Park B, et al. HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022; 157(5):374-383.
15. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240.
16. Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer/OVHIPEC-1: final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1109-1118.
17. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1324-1330.
18. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):289-295.
19. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4052-4058.
20. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON*. 2011;16(1):74-9.
21. Fagotti A, Constantini 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.
22. Classe JM, Meeus P, Leblanc E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: the CHIPOR randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 16):5510.
23. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;109(9):1933-1939.
24. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(3):462-467.
25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.