

La **PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy)** consiste nella nebulizzazione intracavitaria con tecnica laparoscopica, di farmaci chemioterapici al fine di incrementarne la penetrazione intracellulare ed interstiziale, potenziandone l'attività con riduzione dei dosaggi.

Essa si inserisce nel quadro dei trattamenti integrati locoregionali per la patologia neoplastica primitiva e secondaria del peritoneo, andando ad interessare quel subset di pazienti non candidabili ad intervento chirurgico e/o refrattari alla chemioterapia sistemica.

Il principio base dei trattamenti integrati locoregionali è quello di somministrare il farmaco chemioterapico all'interno del distretto interessato dalla neoplasia aumentandone la penetrazione e garantendone la diffusione uniforme grazie ad un mezzo fisico. Ciò parte dal presupposto che il peritoneo o la pleura, trattandosi di superfici molto ampie, ricevono solo una minima quota dei farmaci somministrati per via sistemica. Nel caso dell'HIPEC tale mezzo è costituito dal calore che oltre all'effetto citolitico diretto, aumenta l'assorbimento a livello peritoneale fino a 5 volte rispetto alla somministrazione sistemica grazie alla vasodilatazione periferica e all'allargamento delle gap junction intercellulari. Nel caso dell'HIPEC l'uniformità di diffusione è garantita dalla manipolazione diretta del chirurgo (tecnica ad addome aperto – coliseum) oppure, nel caso della tecnica ad addome chiuso, dalla circolazione indotta dalla pompa peristaltica collegata ai drenaggi.

Il razionale terapeutico e l'effettiva efficacia dell'HIPEC, come il suo posizionamento nell'ambito del percorso di cura del paziente sono ancora oggetto di discussione, con risultati contrastanti. In linea generale, è possibile affermare che essa ha senso nel trattare il residuo microscopico e che quindi cardine della sua applicazione è l'ottenimento di una fase chirurgica radicale (CRS 0 – cytoreduction score 0).

Analogo principio alimenta l'introduzione della PIPAC: in questo caso la penetrazione del farmaco è ottenuta mediante la nebulizzazione ad alta pressione che consente di ottenere delle droplets di farmaco che vengono efficacemente ed uniformemente distribuite su tutte le superfici peritoneali (drug storm) grazie all'azione del flusso del pneumoperitoneo, che contribuisce esso stesso alla maggiore penetrazione grazie anche in questo caso all'allargamento delle gap junction intercellulari prodotto dalla pressione del pneumoperitoneo stesso.

L'efficacia e la fattibilità del trattamento sono state ampiamente dimostrate in vari studi scientifici, mentre il tasso di risposta arriva al 69%, con una sopravvivenza mediana di 13,7 mesi (si tratta di pazienti con sopravvivenza <6 mesi se trattati con terapia standard di seconda o terza linea) e la procedura è stata inserita pertanto nelle linee guida AIOM fin dal 2018 per il trattamento della carcinosi peritoneale di varia origine (ovarica, coloretale, gastrica, pancreaticata ed altre) resistenti a chemioterapia sistemica.

I trattamenti PIPAC permettono di utilizzare solo il 10% di chemioterapico rispetto alle terapie per via sistemica.

La durata media del trattamento è di circa 30 minuti.

La morbidità riportata è trascurabile (Clavien dindo) così come la tossicità da farmaci, in considerazione dei dosaggi circa 10 volte inferiori di chemioterapico rispetto ai dosaggi sistemici (CTCAE). La mortalità riportata nei maggiori studi è 0%.

I protocolli terapeutici attualmente validati sono:

- carcinosi colorettales resistente a chemioterapia sistemica di prima e seconda linea, non candidabile a citoriduzione e HIPEC: oxaliplatino 92 mg/mq in soluzione fisiologica 150ml
- carcinosi ovarica e gastrica: cisplatino 7,5 mg/mq in s.f. 150ml (prima infusione) e doxorubicina 1,5 mg/mq in s.f. 50ml (seconda infusione)

Inoltre, la PIPAC trova indicazione nel trattamento della ascite intrattabile nelle carcinosi peritoneali di ogni origine.

Allo studio sono vari protocolli volti ad integrare la PIPAC con la chemioterapia sistemica, in forma “neoadiuvante”, allo scopo di recuperare al trattamento chirurgico pazienti non candidabili in prima istanza e attualmente trials multicentrici di fase II e III sono in corso per le carcinosi di origine urinaria, pancreatica, vie biliari, gastrica, ginecologica.

Dal punto di vista tecnico, la procedura avviene tramite l’inserimento del CapnoPen (microatomizzatore in acciaio medicale) in un trocar laparoscopico 10-12 sotto visione diretta. Questa tecnica consente l’esecuzione di biopsie ed eventuale aspirazione del liquido ascitico, oltre che il restaging laparoscopico della malattia peritoneale. Il farmaco viene iniettato nella capnopen attraverso un angiografo alla pressione di 200 psi che induce la nebulizzazione del farmaco. Esso viene poi lasciato depositare sulla superficie peritoneale per i successivi 35 minuti, sempre sotto visione diretta.

Durante la nebulizzazione del farmaco e la successiva circolazione, il personale è mantenuto al di fuori della sala e un operatore rimane lavato per eventuali necessità. La sala sarà dotata di un sistema laminare di allontanamento dei vapori (analogo a quanto utilizzato per i vapori della anestesia) e di un sistema CAW (central air waste) di aspirazione dei fumi.

L’obiettivo è di permeare tutte le superfici endocavitari con l’aerosol nebulizzato, interessando anche gli spazi altrimenti difficilmente raggiungibili. La tecnica laparoscopica consente di valutare la diffusione della carcinosi e di controllarne l’impregnazione farmacologica durante la procedura.

La PIPAC trova quindi indicazione nel trattamento palliativo delle carcinosi, specie quelle con ascite refrattaria e neoadiuvante per pazienti non al momento eleggibili all’intervento chirurgico. I vantaggi principali sono: minori effetti collaterali tipici della chemioterapia sistemica, ripetibilità della procedura, bassa invasività, monitoraggio alla risposta alla chemioterapia locale tramite il Tumor Regression Grade sulle biopsie.

Esistono corsi specifici per acquisire il necessario expertise per l’effettuazione della procedura che dovrebbe essere effettuata solo in centri di riferimento di primo e secondo livello per il trattamento della patologia peritoneale, così come raccomandato dalle linee guida AIOM 2019 (>150 procedure di citoriduzione, HIPEC e PIPAC effettuate).

Nel 2018 è stata fondata la International Society for the Study of Pleura and Peritoneum (ISSPP.org), a cui sono iscritti tutti coloro che partecipano agli studi in tema di PIPAC, allo scopo di standardizzare e coordinare le sperimentazioni e lo studio di tali metodiche innovative, che in poco tempo hanno aperto uno spiraglio di trattamento importante, con risultati di tutta evidenza, per pazienti finora privi di alternative terapeutiche efficaci.

References

- 1: Chia DKA, So JBY. Recent Advances in Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2020 Jun;20(2):115-126. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e15. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32595996; PMCID: PMC7311211.
- 2: Lurvink RJ, Tajzai R, Rovers KP, Wassenaar ECE, Moes DAR, Pluimakers G, Boerma D, Burger JWA, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT, Deenen MJ. Systemic Pharmacokinetics of Oxaliplatin After Intraperitoneal Administration by Electrostatic Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC) in Patients with Unresectable Colorectal Peritoneal Metastases in the CRC-PIPAC Trial. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun 22. doi: 10.1245/s10434-020-08743-9. Epub ahead of print. PMID: 32572849.
- 3: Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, Lundell L, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)-directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colo-rectal cancer patients. *Pleura Peritoneum*. 2020 May 15;5(2):20200109. doi: 10.1515/pp-2020-0109. PMID: 32566727; PMCID: PMC7292236.
- 4: Alyami M, Sgarbura O, Khomyakov V, Horvath P, Vizzielli G, So J, Torrent J, Delgadillo X, Martin D, Ceelen W, Reymond M, Pocard M, Hübner M. Standardizing training for Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2020 May 30:S0748-7983(20)30460-1. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.007. Epub ahead of print. PMID: 32561205.
- 5: Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Bakrin N, Kepenekian V, Glehen O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jun 9:S0748-7983(20)30495-9. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.021. Epub ahead of print. PMID: 32561204.
- 6: De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchiolla P, Pisacane A, Cinquegrana A, Cavalli R, Borsano A, Robella M. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):102. doi: 10.3390/biomedicines8050102. PMID: 32365877; PMCID: PMC7277495.
- 7: Ceribelli C, Debs T, Chevallier A, Piche MA, Bereder JM. Initial experience of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a French hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) expert center. *Surg Endosc*. 2020 Jun;34(6):2803-2806. doi: 10.1007/s00464-020-07488-6. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32166545.
- 8: Benzerdjeb N, Durieux E, Tantot J, Isaac S, Fontaine J, Harou O, Glehen O, Kepenekian V, Alyami M, Villeneuve L, Laplace N, Traverse-Glehen A, Shisheboran-Devouassoux M, Bakrin N. Prognostic Impact of Combined Progression Index Based on Peritoneal Grading Regression Score and Peritoneal Cytology in Peritoneal Metastasis. *Histopathology*. 2020 Feb 14. doi: 10.1111/his.14092. Epub ahead of print. PMID: 32060943.

9: Ploug M, Graversen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. Bidirectional treatment of peritoneal metastasis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) and systemic chemotherapy: a systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Feb 10;20(1):105. doi: 10.1186/s12885-020-6572-6. PMID: 32041558; PMCID: PMC7011374.

10: Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, Lundell L, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study. *Clin Exp Metastasis*. 2020 Apr;37(2):325-332. doi: 10.1007/s10585-020-10023-5. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32002724.

11: Nadiradze G, Horvath P, Sautkin Y, Archid R, Weinreich FJ, Königsrainer A, Reymond MA. Overcoming Drug Resistance by Taking Advantage of Physical Principles: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 20;12(1):34. doi: 10.3390/cancers12010034. PMID: 31877647; PMCID: PMC7016575.

12: Gockel I, Jansen-Winkeln B, Haase L, Niebisch S, Moulla Y, Lyros O, Lordick F, Schierle K, Wittekind C, Thieme R. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasized colorectal, appendiceal and small bowel cancer. *Tumori*. 2020 Feb;106(1):70-78. doi: 10.1177/0300891619868013. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31469058.

13: Tavernier C, Passot G, Vassal O, Allaouchiche B, Decullier E, Bakrin N, Alyami M, Davigo A, Bonnet JM, Louzier V, Paquet C, Glehen O, Kepenekian V. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) might increase the risk of anastomotic leakage compared to HIPEC: an experimental study. *Surg Endosc*. 2020 Jul;34(7):2939-2946. doi: 10.1007/s00464-019-07076-3. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31456025.

14: Sgarbura O, Gourgou S, Tosi D, Bakrin N, Bouazza N, Delaine S, De Forges H, Pocard M, Quénet F. MESOTIP: Phase II multicenter randomized trial evaluating the association of PIPAC and systemic chemotherapy vs. systemic chemotherapy alone as 1st-line treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Pleura Peritoneum*. 2019 Jun 27;4(2):20190010. doi: 10.1515/pp-2019-0010. PMID: 31417958; PMCID: PMC6693480.

15: Delhorme JB, Klipfel A, D'Antonio F, Greget MC, Diemunsch P, Rohr S, Romain B, Brigand C. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in an operating room without laminar airflow. *J Visc Surg*. 2019 Dec;156(6):485-488. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2019.06.010. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31296454.

16: Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, Passot G, Glehen O, Kepenekian V. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):e368-e377. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30318-3. PMID: 31267971.

17: Alyami M, Mercier F, Siebert M, Bonnot PE, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Bakrin N, Kepenekian V. Unresectable peritoneal metastasis treated

by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Jun 21:S0748-7983(19)30522-0. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.028. Epub ahead of print. PMID: 31253545.

18: Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, Fischer I, Meisner C, Königsrainer A, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 13;11:1758835919846402. doi: 10.1177/1758835919846402. PMID: 31205501; PMCID: PMC6535725.

19: Garg PK, Jara M, Alberto M, Rau B. The role of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy in the management of gastric cancer: A systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2019 Mar 5;4(1):20180127. doi: 10.1515/pp-2018-0127. PMID: 31198852; PMCID: PMC6545873.

20: Somashekhar SP, Ashwin KR, Rauthan A, Rohit KC. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy vs. intravenous chemotherapy for unresectable peritoneal metastases secondary to platinum resistant ovarian cancer - study protocol for a randomized control trial. *Pleura Peritoneum*. 2019 Mar 26;4(1):20180111. doi: 10.1515/pp-2018-0111. PMID: 31198851; PMCID: PMC6545874.

21: Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, Eveno C, Gagnière J, Pache B, Pocard M, Bakrin N, Quénet F. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Dec;45(12):2386-2391. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.007. Epub 2019 May 9. PMID: 31092362.

22: Di Giorgio A, Abatini C, Attalla El Halabieh M, Vita E, Vizzielli G, Gallotta V, Pacelli F, Rotolo S. From palliation to cure: PIPAC for peritoneal malignancies. *Minerva Med*. 2019 Aug;110(4):385-398. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06081-6. Epub 2019 May 6. PMID: 31081306.

23: Siebert M, Alyami M, Mercier F, Gallice C, Villeneuve L, Laplace N, Passot G, Bakrin N, Glehen O, Kepenekian V. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in association with systemic chemotherapy and bevacizumab, evaluation of safety and feasibility. A single center comparative study. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Mar 20:S0748-7983(19)30349-X. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.021. Epub ahead of print. PMID: 30914289.

24: Graversen M, Lundell L, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum*. 2018 Nov 27;3(4):20180128. doi: 10.1515/pp-2018-0128. PMID: 30911669; PMCID: PMC6405001.

25: Dumont F, Senellart H, Pein F, Campion L, Glehen O, Goere D, Pocard M, Thibaudeau E. Phase I/II study of oxaliplatin dose escalation via a laparoscopic approach using pressurized aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPOX trial) for nonresectable peritoneal metastases of digestive cancers (stomach, small bowel and colorectal): Rationale and design. *Pleura Peritoneum*. 2018 Sep

15;3(3):20180120. doi: 10.1515/pp-2018-0120. PMID: 30911664; PMCID: PMC6404986.

26: Kim G, Tan HL, Chen E, Teo SC, Jang CJM, Ho J, Ang Y, Ngoi NYL, Chee CE, Lieske B, Shabbir A, Wang LZ, So JBY, Yong WP. Study protocol: phase 1 dose escalating study of Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in peritoneal metastasis. *Pleura Peritoneum*. 2018 Aug 29;3(3):20180118. doi: 10.1515/pp-2018-0118. PMID: 30911663; PMCID: PMC6405005.

27: Bakrin N, Tempfer C, Scambia G, De Simone M, Gabriel B, Grischke EM, Rau B. PIPAC-OV3: A multicenter, open-label, randomized, two-arm phase III trial of the effect on progression-free survival of cisplatin and doxorubicin as Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) vs. chemotherapy alone in patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Pleura Peritoneum*. 2018 Sep 25;3(3):20180114. doi: 10.1515/pp-2018-0114. PMID: 30911662; PMCID: PMC6405004.

28: Somashekhar SP, Ashwin KR, Rauthan CA, Rohit KC. Randomized control trial comparing quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) and intravenous chemotherapy. *Pleura Peritoneum*. 2018 Sep 26;3(3):20180110. doi: 10.1515/pp-2018-0110. PMID: 30911661; PMCID: PMC6405002.

29: Eveno C, Jouvin I, Pocard M. PIPAC EstoK 01: Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy with cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in gastric peritoneal metastasis: a randomized and multicenter phase II study. *Pleura Peritoneum*. 2018 Jun 21;3(2):20180116. doi: 10.1515/pp-2018-0116. PMID: 30911659; PMCID: PMC6405009.

30: Oliver Goetze T, Al-Batran SE, Pabst U, Reymond M, Tempfer C, Bechstein WO, Bankstahl U, Gockel I, Königsrainer A, Kraus T, Mönig SP, Rau B, Schwarzbach M, Piso P. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in combination with standard of care chemotherapy in primarily untreated chemo naïve upper gi-adenocarcinomas with peritoneal seeding - a phase II/III trial of the AIO/CAOGI/ACO. *Pleura Peritoneum*. 2018 Jun 8;3(2):20180113. doi: 10.1515/pp-2018-0113. PMID: 30911658; PMCID: PMC6404998.

31: Graversen M, Detlefsen S, Asmussen J, Mahdi B, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Treatment of peritoneal carcinomatosis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy - PIPAC-OPC2. *Pleura Peritoneum*. 2018 Jun 9;3(2):20180108. doi: 10.1515/pp-2018-0108. PMID: 30911656; PMCID: PMC6404994.

32: Graversen M, Detlefsen S, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Adjuvant Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in resected high-risk colon cancer patients - study protocol for the PIPAC-OPC3 Trial. A prospective, controlled phase 2 Study. *Pleura Peritoneum*. 2018 Jun 12;3(2):20180107. doi: 10.1515/pp-2018-0107. PMID: 30911655; PMCID: PMC6404996.

33: Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Rhode P, Mehdorn M, Niebisch S, Moulla Y, Lyros O, Lordick F, Schierle K, Wittekind C, Thieme R. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register

Study. *J Gastric Cancer*. 2018 Dec;18(4):379-391. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e37. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30607301; PMCID: PMC6310762.

34: Larbre V, Alyami M, Mercier F, Vantard N, Bonnefoy I, Opsomer MA, Villeneuve L, Bakrin N, Rioufol C, Glehen O, Kepenekian V. No Renal Toxicity After Repeated Treatment with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Unresectable Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res*. 2018 Dec;38(12):6869-6875. doi: 10.21873/anticancer.13062. PMID: 30504403.

35: Kurtz F, Struller F, Horvath P, Solass W, Bösmüller H, Königsrainer A, Reymond MA. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Oct 24;2018:2743985. doi: 10.1155/2018/2743985. PMID: 30473706; PMCID: PMC6220392.

36: Mikolajczyk A, Khosrawipour V, Schubert J, Plociennik M, Nowak K, Fahr C, Chaudhry H, Khosrawipour T. Feasibility and Characteristics of Pressurized Aerosol Chemotherapy (PAC) in the Bladder as a Therapeutical Option in Early-stage Urinary Bladder Cancer. *In Vivo*. 2018 Nov-Dec;32(6):1369-1372. doi: 10.21873/invivo.11388. PMID: 30348690; PMCID: PMC6365759.

37: Giger-Pabst U, Tempfer CB. How to Perform Safe and Technically Optimized Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Experience After a Consecutive Series of 1200 Procedures. *J Gastrointest Surg*. 2018 Dec;22(12):2187-2193. doi: 10.1007/s11605-018-3916-5. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30132291.

38: Horvath P, Beckert S, Struller F, Königsrainer A, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastases of pancreas and biliary tract cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Oct;35(7):635-640. doi: 10.1007/s10585-018-9925-7. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30062506.

39: Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Frstrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 1;10:1758835918777036. doi: 10.1177/1758835918777036. PMID: 29899763; PMCID: PMC5985602.

40: Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Reznicek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):243-257. doi: 10.1007/s00404-018-4784-7. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869089.

41: Tempfer CB, Hilal Z, Dogan A, Petersen M, Reznicek GA. Concentrations of cisplatin and doxorubicin in ascites and peritoneal tumor nodules before and after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):1112-1117. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.020. Epub 2018 May 4. PMID: 29753612.

42: Giger-Pabst U, Demtröder C, Falkenstein TA, Ouaisi M, Götze TO, Reznicek

GA, Tempfer CB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for the treatment of malignant mesothelioma. *BMC Cancer*. 2018 Apr 18;18(1):442. doi: 10.1186/s12885-018-4363-0. PMID: 29669524; PMCID: PMC5907219.

43: Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, Ceelen W, Reymond M, Pezet D, Arvieux C, Khomyakov V, Lay L, Gianni S, Zegarski W, Bakrin N, Glehen O. 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 Jul;44(7):991-996. doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.014. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29526367.

44: Falkenstein TA, Götze TO, Ouaisi M, Tempfer CB, Giger-Pabst U, Demtröder C. First Clinical Data of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as Salvage Therapy for Peritoneal Metastatic Biliary Tract Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):373-378. doi: 10.21873/anticancer.12232. PMID: 29277797.

45: Khosrawipour T, Khosrawipour V, Giger-Pabst U. Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017 Oct 19;12(10):e0186709. doi: 10.1371/journal.pone.0186709. PMID: 29049340; PMCID: PMC5648228.

46: Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, Quenet F, Glehen O, Bakrin N, Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov;43(11):2178-2183. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.010. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28964609.

47: Willaert W, Sessink P, Ceelen W. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2017 Sep 1;2(3):121-128. doi: 10.1515/pp-2017-0018. Epub 2017 Aug 12. PMID: 30911641; PMCID: PMC6328076.

48: Sleeman JP. PIPAC puts pressure on peritoneal metastases from pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2017 Jun;34(5):291-293. doi: