



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος της κυτταρομειωτικής χειρουργικής (Cytoreductive Surgery – CRS) και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy - HIPEC) στον κολο-ορθικό καρκίνο με περιτοναϊκές μεταστάσεις. Συστηματική ανασκόπηση.

Μαρία Ηροδότου

Γενικός Χειρουργός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικόλαος Γούβας, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Επιβλέπων Καθηγητής

Γεώργιος Σκρουμπής, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής

Νικολέττα Δημητρίου, Λέκτορας Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 14/6/2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**



ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

The role of Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraoperative Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in colorectal peritoneal metastases. A systematic Review.

Λάρισα, 14/6/2023

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
3. Abstract	6
4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
4.1 Επιδημιολογία.....	7
4.2 Παράγοντες κινδύνου.....	7
4.3 Αιτιολογία – παθογένεση.....	7
4.4 Ανατομία περιτόναιου.....	8
4.5 Ρόλος περιτοναίου.....	8
4.6 Περιτοναϊκή μεταστατική αλληλουχία.....	9
4.7 Διάγνωση – Σταδιοποίηση.....	10
4.8 Κλινική εικόνα.....	10
4.9 Ενδείξεις - αντενδείξεις CRS και HIPEC.....	11
4.10 Τεχνική CRS και HIPEC.....	14
CRS.....	14
Ανοικτή τεχνική “Κολοσσαίου” HIPEC.....	19
Κλειστή τεχνική HIPEC.....	20
Ημίκλειστη τεχνική HIPEC.....	21
Λαπαροσκοπική τεχνική HIPEC.....	22
Χημειοθεραπευτικά φάρμακα HIPEC.....	22
4.11 Σκοπός.....	22
5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
5.1. ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ.....	23
5.1.1 Βιβλιογραφικές πηγές και στρατηγική αναζήτηση.....	23
5.1.2 Κριτήρια επιλογής μελετών.....	24
5.1.3 Εξαγωγή και σύνθεση δεδομένων.....	26
5.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	26
5.2.1 Χαρακτηριστικά μελετών.....	44
5.2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών.....	44
5.2.3 Θεραπευτική προσέγγιση.....	44
5.2.4 Παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	45
5.3.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
5.3.1 Προγνωστικοί παράγοντες.....	46
5.3.2 Συστηματική χημειοθεραπεία.....	47
5.3.3 Ο ρόλος της CRS και HIPEC.....	49
5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	50
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	52

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε κατά την περίοδο του εαρινού εξαμήνου του ακαδημαϊκού έτους 2023, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική Παχέος Εντέρου - Πρωκτού» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του κύριου Νικόλαου Γούβα, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής και των μελών της τριμελούς επιτροπής, κύριου Γεώργιου Σκρουμπή, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, και κυρίας Νικολέττας Δημητρίου, Λέκτορας Χειρουργικής.

Αντικείμενο της εργασίας αποτελεί η χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στους ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Συγκεκριμένα, διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας και συγκέντρωση πληροφοριών για τα χαρακτηριστικά και την επιλογή των ασθενών, τα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα, την τεχνική της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας και τα αποτελέσματα στην συνολική επιβίωση, στην επιβίωση ελεύθερης νόσου, στην νοσηρότητα και θνησιμότητα, με σκοπό την ανάπτυξη μιας διεθνούς ομοφωνίας σχετικά με την χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Τζοβάρα Γεώργιο που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών. Οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες, προς τον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας, κ. Νικόλαο Γούβα, για την καθοδήγησή του, και την πολύτιμη βοήθεια κατά την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου, καθώς επίσης και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Γεώργιο Σκρουμπή και την κα. Νικολέττα Δημητρίου.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένεια μου για την κατανόηση και συμπαράσταση που έδειξαν μέχρι την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Στο παρελθόν, η θεραπεία του κολο-ορθικού καρκίνου με περιτοναϊκές μεταστάσεις περιλάμβανε παρηγορητική συστηματική θεραπεία. Τα τελευταία 20 χρόνια, η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης έχει αλλάξει με την είσοδο της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παροχή μιας συστηματικής ανασκόπησης με στόχο την παροχή πληροφοριών για τη χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας και τα αποτελέσματα στην συνολική επιβίωση, στην επιβίωση ελεύθερης νόσου, στην νοσηρότητα και θνησιμότητα, με σκοπό την ανάπτυξη μιας διεθνούς ομοφωνίας σχετικά με την χρήση αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης.

Υλικό και Μέθοδος: Στις 7 Φεβρουαρίου 2023 πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης χρησιμοποιώντας τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline ALL, Embase, Web of science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials και Google Scholar. Οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά και συνώνυμοι όροι χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό: “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “cytoreductive surgery”, “colorectal cancer”, “colorectal neoplasm”, “colorectal tumor”, “peritoneal metastasis”, “peritoneal dissemination” και “peritoneal carcinomatosis”.

Αποτέλεσμα: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 87 μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ της χρονολογίας 2001 και 2023. Συνολικά 9.791 ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις και μέση ηλικία 44.5-66 έτη υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική και υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Η μέση τιμή του PCI score κυμάνθηκε από 4 -17.6. Η χειρουργική τεχνική της HIPEC διενεργήθηκε με την ανοικτή μέθοδο σε ποσοστό 28.7%, ενώ η κλειστή μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε ποσοστό 26.4%. Η ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με βάση τη Μιτομυκίνη C παρατηρήθηκε πιο συχνά με ποσοστό 41.3%, ενώ η θεραπεία με οξαλιπλατίνη παρατηρήθηκε σε ποσοστό 16% . Η χρονική διάρκεια της HIPEC παρατηρήθηκε μεταξύ 30-120 λεπτών και ενδοκοιλιακή θερμοκρασία μεταξύ 40-43.5°C. Η συνολική επιβίωση κυμάνθηκε από 13.7-83.3 μήνες. Η συνολική διάρκεια επιβίωσης ελεύθερης νόσου κυμάνθηκε από 0-29.4 μήνες. Η συνολική νοσηρότητα κυμάνθηκε μεταξύ 6.5 - 75% και η θνησιμότητα κυμάνθηκε από 0% - 34%.

Συμπέρασμα: Παρατηρήθηκε εκτεταμένη ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, την επιλογή και τον πληθυσμό των ασθενών, την τεχνική της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, τις επικουρικές θεραπείες και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες μπορούν να βοηθήσουν στον ομοιομορφο καθορισμό σχετικά με την επιλογή ασθενών και την τεχνική.

Λέξεις κλειδιά: κολο-ορθικός καρκίνος, περιτοναϊκές μεταστάσεις, κυτταρομειωτική χειρουργική, υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.

3. Abstract

Introduction: In the past, the treatment of colorectal cancer with peritoneal metastases included palliative systemic therapy. Over the past 20 years, the management of peritoneal carcinomatosis has changed with the introduction of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Aim: The aim of this study is to provide a systematic review to provide information on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and the outcomes on overall survival, morbidity and mortality, in order to develop an international consensus on the use of this therapeutic approach.

Material and Method: A comprehensive search strategy was performed on 7 February 2023 using the online databases Medline ALL, Embase, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Google Scholar. The search included keywords and synonyms in combination: "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy", "cytoreductive surgery", "colon cancer", "colon neoplasm", "colon tumor", "peritoneal metastasis", "peritoneal spread" and "peritoneal carcinomatosis".

Results: A total of 87 studies published between 2001 and 2023 were included. A total of 9,791 patients with colorectal cancer and peritoneal metastases and median age of 44.5 - 66 years underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. The median PCI score ranged from 4 - 17.6. The surgical technique of HIPEC was performed with the open method in 28.7%, while the closed method was used in 26.4%. Intraperitoneal treatment based on Mitomycin C was observed more frequently with a percentage of 41.3%, while treatment with oxaliplatin was observed in a percentage of 16%. The duration of HIPEC was observed between 30 - 120 minutes and intra-abdominal temperature between 40 - 43.5°C. Overall survival ranged from 13.7 - 83.3 months. Overall disease-free survival ranged from 0-29.4 months. Overall morbidity ranged between 6.5 -75% and mortality ranged from 0% - 34%.

Conclusion: Extensive heterogeneity was observed between studies in terms of study design, patient selection and population, technique of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, adjuvant therapies and outcome assessment. More randomized controlled trials may help to establish uniformity regarding patient selection and technique.

Key words: colorectal cancer, peritoneal metastases, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

4.1 Επιδημιολογία

Ο κολο-ορθικός καρκίνος (Colorectal Cancer – CRC) αντιπροσωπεύει τον τρίτο πιο συχνό καρκίνο παγκοσμίως με περίπου 2 εκατομμύρια νέο-διαγνωσθέν περιστατικά το 2020 και τη δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο, οδηγώντας σε σχεδόν 1 εκατομμύριο θανάτους ετησίως[1]. Εκτός από την λεμφογενή και αιματογενή οδό μετάστασης, ο κολο-ορθικός καρκίνος συχνά προκαλεί και διακοιλιακή εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η οποία τελικά οδηγεί σε περιτοναϊκή καρκινωμάτωση[1]. Το περιτόναιο αποτελεί την τρίτη πιο συχνή θέσης μετάστασης (1^η ήπαρ, 2^η πνεύμονας) και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση με αναφερόμενη μέση επιβίωση 7 έως 8 μήνες[2,3]. Περίπου 25% των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο έχουν περιτοναϊκές μεταστάσεις κατά την διάγνωση[4]. Οι σύγχρονες περιτοναϊκές μεταστάσεις παρατηρούνται στο 5 έως 7% των περιπτώσεων, ενώ μετάρχρη νόσος αφορά έως και το 19% των περιστατικών[2].

4.2 Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη περιτοναϊκών μεταστάσεων (Peritoneal Metastases – PM) από κολο-ορθικό καρκίνο περιλαμβάνουν το στάδιο κατά τη διάγνωση (η επίπτωση για το στάδιο T4 έχει καθιερωθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και έχει αναφερθεί ως 17%-50%, ενώ για το στάδιο T3 έχει αναφερθεί ως 5%-10%), η τοποθεσία του καρκίνου, κυρίως η δεξιά πλευρά του παχέος εντέρου, τα διηθητικά και ελκο-διηθητικά καρκινώματα, τα βλενωδία αδενοκαρκινώματα, οι ασθενείς νεότεροι από 70-75 ετών, οι επείγουσες επεμβάσεις λόγω αποφρακτικών ή διάτρητων καρκίνων κατά τη διάγνωση, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και οι μη ριζικές ογκολογικές εκτομές κατά την πρώτη επέμβαση[4].

4.3 Αιτιολογία – παθογένεση

Το 80% των σποραδικών περιπτώσεων του CRC παρουσιάζουν χρωμοσωμική αστάθεια, η οποία περιλαμβάνει μεταλλάξεις των γονιδίων K-RAS, B-RAF ή pT53. Η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) είναι μοριακό χαρακτηριστικό ορισμένων καρκίνων του παχέος εντέρου που περιλαμβάνει πολυάριθμες αλλαγές σε μικρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA που καλούνται μικροδορυφόροι και είναι αποτέλεσμα αδρανοποίησης, μετάλλαξης ή/και επιγενετικής αλλοίωσης των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA (mismatch-repair MMR genes). Αυτός ο μηχανισμός είναι μία από τις κύριες αιτίες του κληρονομικού μη πολυποδιακού κολο-ορθικού καρκίνου (σύνδρομο Lynch) και για το 10%-20% των σποραδικών κολο-ορθικών καρκίνων[4]. Σύμφωνα με την αναλογία και τον τύπο της μετάλλαξης, αυτοί οι όγκοι ταξινομούνται σε δύο ομάδες: Υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) και χαμηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-L) ή μικροδορυφορική σταθερότητα (MSS)[5-7]. Το MSI-H έχει

αναφερθεί ως κατάσταση καλύτερης πρόγνωσης, με χαμηλότερη πιθανότητα απομακρυσμένης μεταστατικής υποτροπής από τους όγκους MSI-L. Ωστόσο, μία μεγάλη μονο-κεντρική μελέτη που παρουσίασε αποτελέσματα για CRC και MSI έδειξε ότι οι υποτροπές σε όγκους MSI-H βρίσκονταν περισσότερο στο περιτόναιο και είχαν χειρότερη επιβίωση από τους όγκους MSI-L. Οι όγκοι MSI-H έχουν επίσης συσχετιστεί με μεταλλάξεις BRAF[8]. Η μετάλλαξη BRAF V600E παρατηρείται στο 10% των CRC, έχει αναφερθεί ως κατάσταση με χειρότερη πρόγνωση και έχει συσχετισθεί με τις περιτοναϊκές μεταστάσεις [8-11]. Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν πιο ενθαρρυντική πρόγνωση όταν η μετάλλαξη BRAF-V600E βρεθεί σε πρώιμα στάδια της νόσου[12]. Οι μεταλλάξεις KRAS είναι παρούσες έως και 40% των σποραδικών CRC, έχουν συσχετιστεί ως παράγοντας κινδύνου για χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις και η ανίχνευση τους παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή των ασθενών για CRS και HIPEC[13-14].

4.4 Ανατομία περιτόναιου

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση σχετίζεται με κακή πρόγνωση και κακή ποιότητα ζωής και θεωρείται τελικό στάδιο της νόσου. Το περιτόναιο αποτελεί την πιο περίπλοκη ορώδη μεμβράνη του ανθρώπινου σώματος που καλύπτει τα κοιλιακά και πυελικά όργανα και αποτελείται από 2 στρώματα: τοιχωματικό και σπλαχνικό. Και τα δύο στρώματα προέρχονται εμβρυολογικά από το μεσόδερμα. Το τοιχωματικό μεσόδερμα εξελίσσεται σε τοιχωματικό υπεζωκότα, περικάρδιο και τοιχωματικό περιτόναιο, ενώ το σπλαχνικό μεσόδερμα εξελίσσεται σε σπλαχνικό υπεζωκότα, επικάρδιο και σπλαχνικό περιτόναιο. Κάθε στρώμα αποτελείται από ένα μόνο φύλλο μεσοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται σε μια βασική μεμβράνη συνδετικού ιστού. Η περιοχή μεταξύ κάθε βασικής μεμβράνης σχηματίζει τον περιτοναϊκό χώρο, ο οποίος περιλαμβάνει 5-100 mL υγρού το οποίο συμμετέχει στην ομοιόσταση, την επούλωση των ιστών και την ανοσία. Οι αναδιπλωμένες περιοχές του περιτοναίου σχηματίζουν συνδέσμους, επίπλουν και μεσεντέρια, συμπεριλαμβανομένου του δρεπανοειδούς συνδέσμου του ήπατος και του μείζον και ελάσσον επίπλουν. Οι διαφραγματικές κινήσεις βοηθούν στην κυκλοφορία του περιτοναϊκού υγρού δημιουργώντας υδροστατική πίεση που έλκει υγρό από την κάτω και άνω κοιλία. Τα περισσότερα υγρά παροχετεύονται μέσω των λεμφικών συστημάτων κατά μήκος του διαφράγματος, κυρίως στο δεξιό ημι-διάφραγμα. Μια μικρότερη ποσότητα υγρού κυκλοφορεί στην κοιλιακή κοιλότητα μέσω των λεμφικών συστημάτων που βρίσκονται στο μείζον και ελάσσον επίπλουν. Αυτή η φυσιολογική ροή υγρού εξηγεί γιατί οι καρκίνοι εξαπλώνονται εύκολα σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα και σχηματίζουν εύκολα εναποθέσεις κατά μήκος του διαφράγματος και του επίπλουν (omental cake)[15].

4.5 Ρόλος περιτοναίου

Το περιτόναιο παρέχει σημαντικές λειτουργίες. Η πρώτη σημαντική λειτουργία είναι η διευκόλυνση της μεταφοράς υγρών και κυττάρων διαμέσου των κοιλοτήτων. Οι μικρολάχνες στην επιφάνεια του

αυλού των μεσοθηλιακών κυττάρων του περιτοναίου παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία καθώς αυξάνουν την επιφάνεια και δεσμεύουν υγρά στον γλυκοκάλυκα τους βοηθώντας έτσι την απορρόφηση. Επιπρόσθετα το περιτόναιο προσφέρει μια γλιστερή και μη κολλητική επιφάνεια που διευκολύνει την ενδοκοιλιακή μεταφορά. Η μη κολλητική επιφάνεια δημιουργείται από την μικρή ποσότητα αποστειρωμένου υγρού που περιέχει φωσφατιδυλοχολίνη και παράγεται από κάθε μεσοθηλιακό κύτταρο του περιτοναίου. Επίσης λειτουργεί ως πρώτη γραμμή άμυνας στον ξενιστή και παρέχει λειτουργία επιδιόρθωσης ιστού με απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων. Θεωρείται ένα όργανο με δομική και προστατευτική λειτουργία για το περιεχόμενο της κοιλιακής κοιλότητας[16].

4.6 Περιτοναϊκή μεταστατική αλληλουχία

Η εμφάνιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης είναι το αποτέλεσμα μιας μοριακής αλληλεπίδρασης μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των στοιχείων του ξενιστή, που περιλαμβάνει καθορισμένα βήματα, μαζί γνωστά ως περιτοναϊκή μεταστατική αλληλουχία. Μεμονωμένα ή ομάδες καρκινικών κυττάρων αποσπώνται από τον πρωτοπαθή όγκο, αποκτούν πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα και γίνονται ευαίσθητα στην περιτοναϊκή μεταφορά. Προσκολλώνται στο απομακρυσμένο περιτόναιο και στη συνέχεια εισβάλλουν στον υπο-περιτοναϊκό χώρο, όπου εκεί η αγγειογένεση ενισχύει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιτρέπει την περαιτέρω μεταστατική ανάπτυξη. Η απελευθέρωση των καρκινικών κυττάρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυτόματης αποκόλλησης των κυττάρων από καρκίνο που έχουν εισβάλει σε όλο το πάχος του τοιχώματος του εντέρου έως τον ορογόνο[16]. Η αυτόματη αποκόλληση των κυττάρων από τον όγκο προωθείται από την E cadherin. Έχει επιβεβαιωθεί ότι η προς τα κάτω ρύθμιση των επιπέδων έκφρασης της E-cadherin συνδέεται με την αποδιαφοροποίηση των κυττάρων και την εξέλιξη και την μετάσταση του κολο-ορθικού καρκίνου[17-18]. Επιπρόσθετα, η περιτοναϊκή διασπορά μπορεί να συμβεί λόγω της αυξημένης πίεσης του διάμεσου υγρού, ένα φαινόμενο πολύ συχνό σε συμπαγείς όγκους όπως ο κολο-ορθικός καρκίνος. Οι Hayashi et al, ανέφεραν ότι η πίεση εντός του όγκου είναι σημαντική, όχι μόνο για τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων που αποβάλλονται αλλά και για το μέγεθος των εμβολών που αποχετεύονται στα λεμφαγγεία γύρω από τον πρωτοπαθή όγκο[19]. Η αυξημένη πίεση του διάμεσου υγρού μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υψηλής οσμωτικής πίεσης, της αυξημένης διαπερατότητας και της υπερδιάχυσης των αγγείων, του γρήγορου κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της έλλειψης αποτελεσματικής λεμφικής παροχέτευσης, της υπερπλασίας του ιστού γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και της αυξημένης παραγωγής συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας του υπο-μεσοθηλιακού στρώματος του περιτοναίου[20]. Επιπλέον, η διασπορά των καρκινικών κυττάρων μπορεί να προκληθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, όταν υπάρχει αυτόματη ρήξη ή ιατρογενής διάνοιξη του όγκου. Επιπρόσθετα, η παρουσία καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα διατομής λεμφαγγείων και αιμοφόρων αγγείων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης[21].

4.7 Διάγνωση – Σταδιοποίηση

Η διάγνωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από κολο-ορθικό καρκίνο γίνεται συχνά σε προχωρημένο στάδιο λόγω της απουσίας συμπτωμάτων και της χαμηλής ευαισθησίας των τεχνικών απεικόνισης. Η αξονική τομογραφία είναι ευρέως η πιο χρησιμοποιούμενη εξέταση ωστόσο έχει χαμηλή ακρίβεια (11%) για όζους που μοιάζουν με πλάκα και για όζους με μέγεθος <0,5 cm. Ο συνδυασμός όμως αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας αποδίδει μεγαλύτερη ακρίβεια για την διάγνωση της νόσου. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) έχει χαμηλή ευαισθησία για την αναγνώριση όζων <1 εκ, ωστόσο η απόδοση της ενισχύεται όταν συνδυάζεται με CT (PET-CT). Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση και η λήψη περιτοναϊκού υγρού για κυτταρολογική εξέταση είναι gold standard τεχνική για την διάγνωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και μειώνει την αχρείαστη λαπαροτομία στο 40% των περιστατικών [22-23]. Αρκετές μελέτες στόχευσαν να αξιολογήσουν την παρουσία ελεύθερων καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα σε ασθενείς με γαστρικό και κολο-ορθικό καρκίνο, χρησιμοποιώντας την διαγνωστική περιτοναϊκή πλύση και τη λήψη υγρού για κυτταρολογική εξέταση. Σε αυτές τις μελέτες φαίνεται η συσχέτιση της θετικής για καρκινικά κύτταρα περιτοναϊκής πλύσης με διάφορες κλινικές και παθολογικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου του τοπο-περιοχικού ποσοστού υποτροπής και της επιβίωσης. Οι Lloyd et al και Altomare et al πραγματοποίησαν λήψη κυτταρολογικού υγρού τόσο πριν όσο και μετά την εκτομή του όγκου. Ανάφεραν παρόμοιο ποσοστό θετικής κυτταρολογίας πριν από την εκτομή, 12% και 14%, αλλά διαφορετικό ποσοστό ανίχνευσης καρκινικών κυττάρων μετά την εκτομή, 3% και 20% [24-25]. Οι Bae et al, παρουσίασαν τα αποτελέσματα 145 ασθενών μετά από λήψη υγρού για κυτταρολογική εξέταση σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση που υποβλήθηκαν χειρουργική εκτομή, αμέσως μετά την πραγματοποίηση της μέσης κοιλιακής τομής και λίγο πριν από τον χειρισμό του όγκου. Ανέφεραν ποσοστό θετικής κυτταρολογίας 4,1% [26]. Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση του κολο-ορθικού καρκίνου αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα και περιλαμβάνει το βάθος διήθησης του όγκου, την διήθηση ή όχι λεμφαδένων και την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σύμφωνα με την 8^η έκδοση του TNM συστήματος ταξινόμησης από το American Joint Committee on Cancer (AJCC) και Union for International Cancer Control (UICC), ο κολο-ορθικός καρκίνος με περιτοναϊκές μεταστάσεις κατηγοριοποιείται ως M1c [4].

4.8 Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με CRC και PM, αρχικά είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα όπως κοιλιακή ευαισθησία, ναυτία, απώλεια βάρους, καχεξία και αδυναμία. Ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα είναι συχνά εμφανή και σε άλλες καρκινικές νόσους. Όταν υπάρχει ανάπτυξη περιτοναϊκών εμφυτεύσεων στην επιφάνεια του εντέρου και προκαλείται σταδιακή συσσώρευση υγρού, τότε ο ασθενής παρουσιάζει σημεία απόφραξης εντέρου και ασκίτη. Στο παρελθόν, αυτοί οι ασθενείς

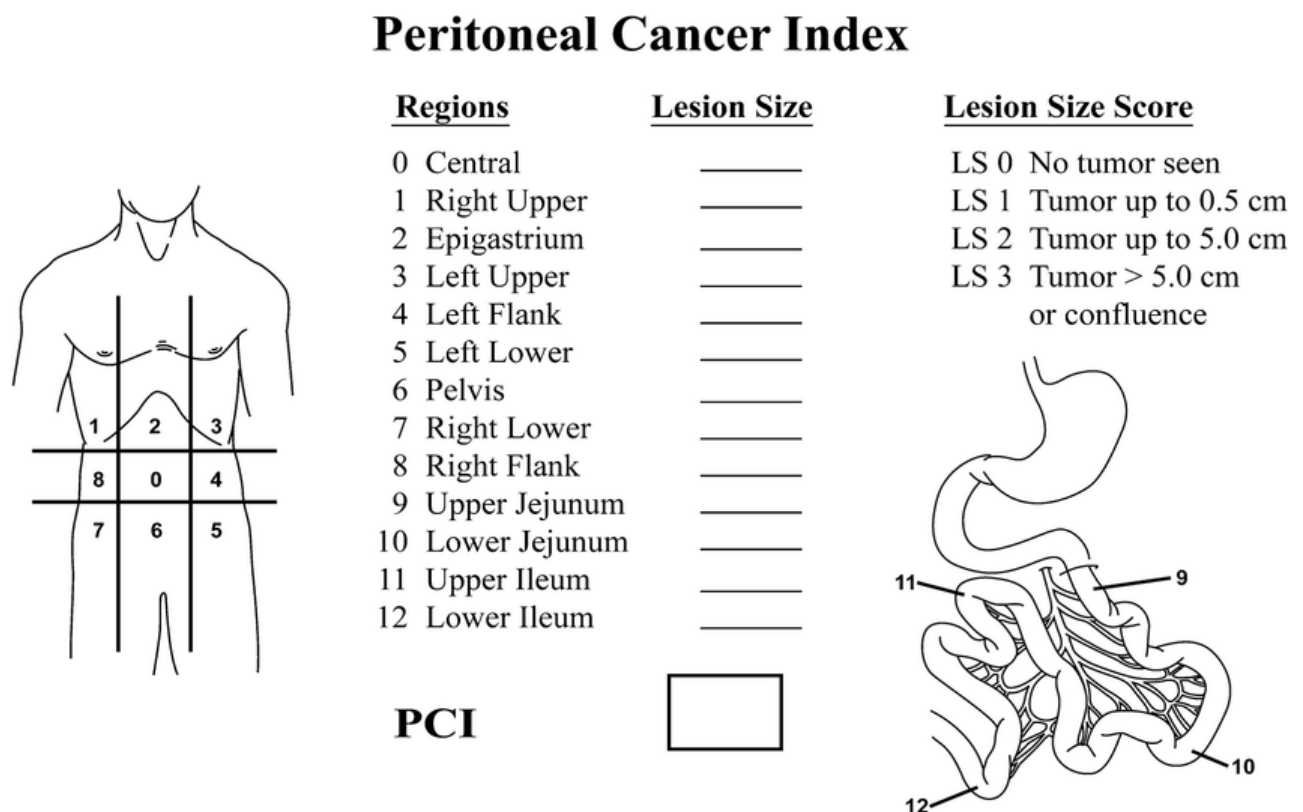
θεωρούνταν τελικού σταδίου και λάμβαναν παρηγορητική υποστηρικτική θεραπεία ή παρηγορητική χημειοθεραπεία λόγω της εξαιρετικά κακής πρόγνωσης τους. Μέχρι σήμερα, τα καλύτερα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευθεί μετά από συστηματική θεραπεία ή υποστηρικτική θεραπεία για ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από κολο-ορθικό καρκίνο είναι 15.2-23.4 μήνες[4]. Τα τελευταία 20 χρόνια, αυτό έχει αλλάξει με την είσοδο της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας που έγινε δημοφιλής από τους Sugarbaker et al, στις αρχές της δεκαετίας του 90[22].

4.9 Ενδείξεις - αντενδείξεις CRS και HIPEC

Η CRS και HIPEC είναι μια πολύπλοκη χειρουργική επέμβαση που απαιτεί σωστή επιλογή ασθενών με επαρκή λειτουργική κατάσταση (Performance Status – PS) και ακριβή προεγχειρητική μελέτη επέκτασης της νόσου, για τη διασφάλιση μιας πλήρους επέμβασης χωρίς υπολειμματικό όγκο. Το ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status >2 και οι σοβαρές συνοσηρότητες, όπως σοβαρή καρδιοαναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια είναι κύριες αντενδείξεις[27]. Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (Peritoneal carcinomatosis index - PCI score) είναι χρήσιμος για την αξιολόγηση του φορτίου της περιτοναϊκής νόσου και για την εκτίμηση της πρόγνωσης του ασθενούς. Σύμφωνα με το PCI score, η κοιλιά χωρίζεται σε εννέα περιοχές και το λεπτό έντερο σε τέσσερα τμήματα. Το μέγεθος των περιτοναϊκών βλαβών υπολογίζεται σε κάθε περιοχή ή τμήμα σύμφωνα με μια ημι-ποσοτική κλίμακα που κυμαίνεται από 0 έως 3 (0: απουσία όγκου 1: όγκος μικρότερος από 0,5 cm. 2: όγκος με μέγεθος μεταξύ 0,5 και 5 cm. 3: όγκος μεγαλύτερος από 5 cm). Τα συρρέοντα οζίδια της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης θα πρέπει να υπολογίζονται ως ένας μεγάλος όγκος. Το PCI score αντιστοιχεί στο άθροισμα των τιμών σε καθεμία από τις 13 περιοχές και επομένως κυμαίνεται από 0 έως 39[28]. **Εικόνα 1.** Οι Faron et al έδειξαν ότι η 5ετής επιβίωση σε ασθενείς με PCI< 10 ήταν 53%, σε ασθενείς με PCI μεταξύ 10-20 ήταν έως 23% και 12% σε ασθενείς με PCI>20[29]. Η πλειονότητα των κατευθυντήριων γραμμών δέχεται το PCI > 20 ως αντένδειξη για διενέργεια CRS και HIPEC[30]. Το Peritoneal surface disease severity score (PSDSS) είναι ακόμη ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης προεγχειρητικής αξιολόγησης της σοβαρότητας της νόσου και το στάδιο IV θεωρείται ως αντένδειξη[31]. **Πίνακας 1.** Μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης, η εκτομή ταξινομείται ως πλήρης ή ατελής. Το Completeness of the cytoreduction (CC) score είναι ένα άλλο χρήσιμο εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της πρόγνωσης. Το CC0 αντιστοιχεί σε απουσία μακροσκοπικού υπολειπόμενου όγκου, το CC1 αντιστοιχεί σε υπολειπόμενο όγκο ≤ 0,25 cm, το CC2 αντιστοιχεί σε υπολειπόμενο όγκο μεταξύ 0,25 και 2,5 cm και το CC3 αντιστοιχεί σε υπολειπόμενο όγκο ≥ 2,5 cm. **Εικόνα 2.** Η πλήρης μακροσκοπική εκτομή του καρκινικού φορτίου είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, με 5ετή ποσοστά επιβίωσης έως 45% σε σύγκριση με <10% όταν

το CC είναι ατελές. Εάν η πλήρης χειρουργική εκτομή δεν είναι εφικτή, η νοσηρότητα μπορεί να επιδεινώσει την πρόγνωση του ασθενούς, επομένως αυτή η πολύπλοκη χειρουργική επέμβαση πρέπει να προορίζεται για ασθενείς που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν, δηλαδή σε αυτούς για τους οποίους είναι δυνατή η πλήρης χειρουργική εκτομή[32]. Η CRS και HIPEC αντενδείκνυται εάν δεν μπορεί να διασφαλιστεί το CC1 (< 2,5 mm). Άλλες απόλυτες αντενδείξεις είναι η ογκώδης (bulky) ή/και η διάχυτη περιτοναϊκή νόσος, οι ανεγχείρητες εξω-κοιλιακές μεταστάσεις, η ευμεγέθους εμπλοκή του λεπτού εντέρου ή του μεσεντερίου, η πολυτμηματική κακοήθης εντερική απόφραξη ή υπολειπόμενο μήκος λεπτού εντέρου ελεύθερο νόσου < 150 cm, η μαζική διήθηση πύλης ήπατος, οι μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις και η ανάγκη για μείζονα ηπατεκτομή που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια[4].

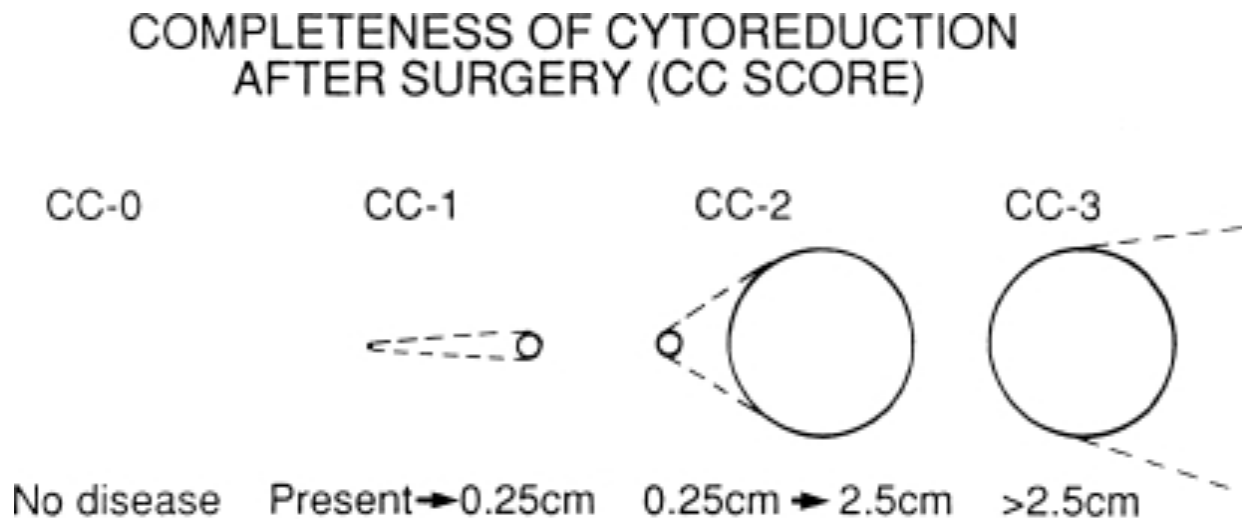
Εικόνα 1. Peritoneal cancer index (PCI score)



Πίνακας 1. Peritoneal surface disease severity score (PSDSS)

Clinical symptoms	PCI	Histopathological features
No symptoms= 0 point	<10= 1 point	Well or moderately differentiated and N0= 1 Point
Mild symptoms= 1 point	10-20= 3 points	Moderately differentiated and N1/N2= 3 points
Severe symptoms= 6 points	>20= 7 points	Poorly differentiated or signet ring cell tumor= 9 points
PSDSS is graded according to the total score of these component		
PSDSS score	PSDSS Group	
2-3	1	
4-7	2	
8-10	3	
>10	4	
Mild symptoms: <10% weight loss, mild abdominal symptoms, asymptomatic ascites		
Severe symptoms: >10% weight loss, unremitting pain, bowel obstruction, symptomatic ascites		

Εικόνα 2. Completeness of the cytoreduction (CC) score



4.10 Τεχνική CRS και HIPEC

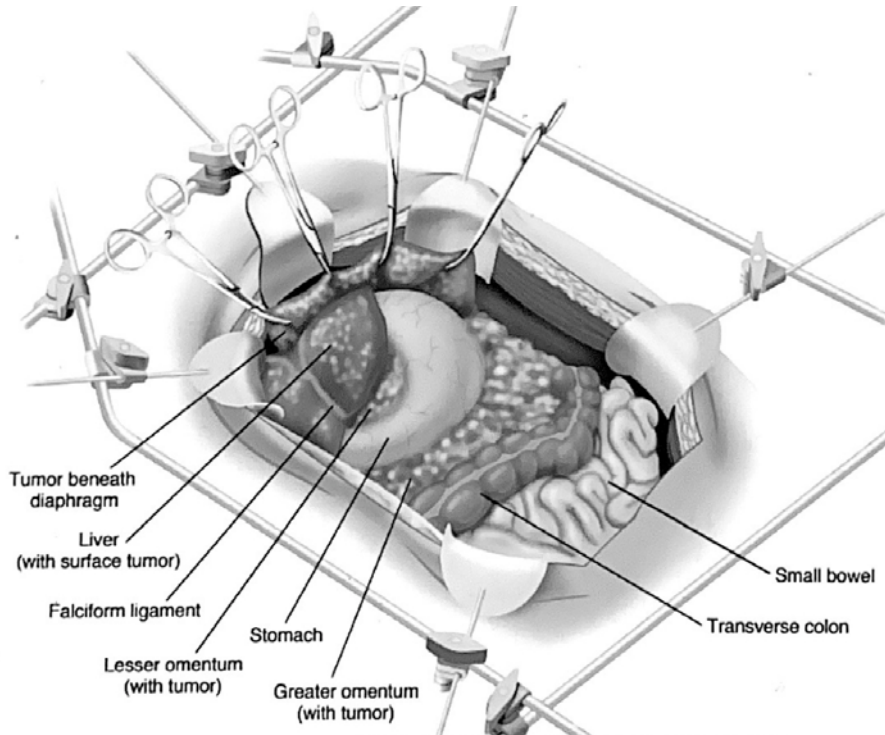
Η κυτταρομειωτική χειρουργική έχει ως στόχο την πλήρη χειρουργική αφαίρεση της ορατής καρκινικής νόσου, ενώ η HIPEC έχει ως στόχο να εξαλείψει και τη μικροσκοπική-μη ορατή νόσο. Η HIPEC βασίζεται στη φυσιολογική λειτουργία του φραγμού περιτοναίου - πλάσματος (peritoneal-plasma barrier), που δεν επιτρέπει την δράση της ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας στις κακοήθειες της περιτοναϊκής επιφάνειας και έτσι αυτοί οι όγκοι μπορούν να ωφεληθούν από την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων υψηλής δόσης σε άμεση επαφή με τα καρκινικά κύτταρα, συνδυάζοντας την επίδραση της υπερθερμίας και ελαχιστοποιώντας τις συστηματικές τοξικές επιδράσεις της επαναρρόφησης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η υπερθερμία ενεργοποιεί το DNA damage response και προκαλεί ογκοκαταστολή με παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species - ROS), διακοπή του κυτταρικού κύκλου, διακοπή του σημείου ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, κυτταρικό θάνατο και επιβραδύνει την αντιγραφή του DNA. Η απευθείας χορήγηση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου ενδοπεριτοναϊκά σε αυξημένη θερμοκρασία, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διείσδυσης και της τοπικής δράσης του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, και έτσι ενισχύει την καταστροφή και της μικροσκοπικής νόσου[33-34]. Η HIPEC μπορεί να εκτελεστεί με την ανοικτή μέθοδο Κολοσσαίου, την κλειστή, την ημί-κλειστή και την λαπαροσκοπική μέθοδο. Μετά το τέλος της υπέρθερμης χημειοθεραπείας, πραγματοποιούνται οι αναστομώσεις ή στομιά και τοποθέτηση παροχέτευσης. Προστατευτική στομιά μπορεί να ενδείκνυται σε ορισμένους ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για αναστομωτική διαφυγή όπως πολλαπλές περιφερικές αναστομώσεις, εκτεταμένη κυτταρομειωτική, πολύ χαμηλή πρόσθια εκτομή και ιστορικό πυελικής ακτινοβολίας[32,35-36].

CRS

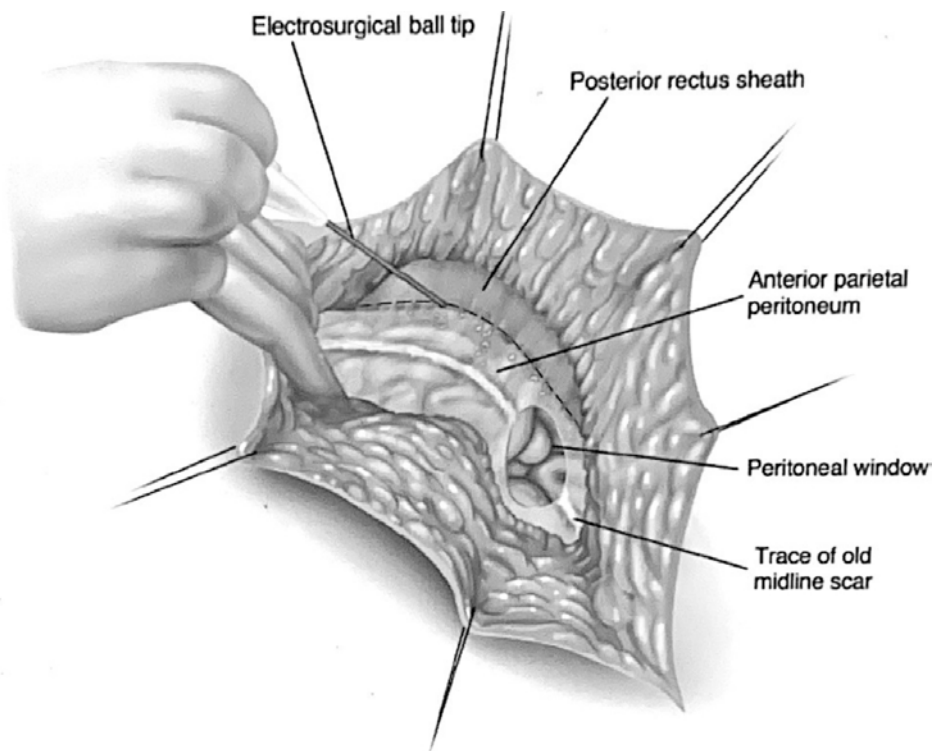
Η κυτταρομειωτική χειρουργική έχει περιγραφεί επαρκώς από τον Sugarbaker. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση λιθοτομής. Εκτελείται με διενέργεια μέσης τομής από την ξιφοειδή απόφυση έως την ηβική σύμφυση. Στη συνέχεια ελέγχεται η περιτοναϊκή κοιλότητα και καθορίζεται το PCI score. Η παρασκευή και η αφαίρεση του τοιχωματικού περιτόναιου διενεργείται με ηλεκτροδιαθερμία και περιλαμβάνει εκτομή του περιτοναίου του κεντρικού, αριστερού και δεξιού άνω τεταρτημόριου, του πρόσθιου και πλάγιου κοιλιακού τοιχώματος και του πυελικού περιτοναίου και προϋποθέτει επαρκή κινητοποίηση του ήπατος ιδιαίτερα από τον δεξιό και τον αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο, τον δρεπανοειδή και στρογγύλο σύνδεσμο καθώς και ξιφοειδεκτομή. Εάν υπάρχουν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις στην επιφάνεια του ήπατος τότε αφαιρείται και η κάψα Glisson με ηλεκτροδιαθερμία σε υψηλή τάση. Επιπρόσθετα αφαιρείται το μείζον και ελάσσον επίπλου, όλες οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις και πολλαπλά σπλάγχνα όπως το σιγμοειδές, το ορθό, η μήτρα, οι σάλπιγγες-ωοθήκες και σπλάγχνα με

εμπλοκή όγκου πχ. λεπτό έντερο, σπλήνας, χοληδόχος κύστη, με στόχο την επίτευξη μακροσκοπικής αφαίρεσης όγκου[37]. **Εικόνες 3-10.**

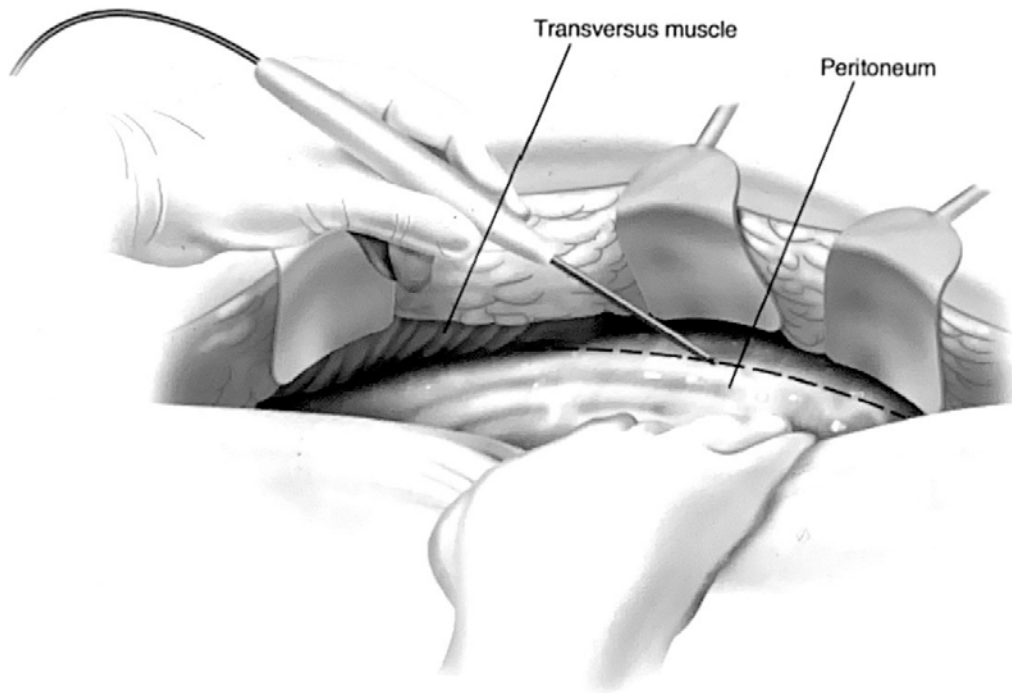
Εικόνα 3. Αυτόματο άγκιστρο κοιλίας για μέγιστη έκθεση.



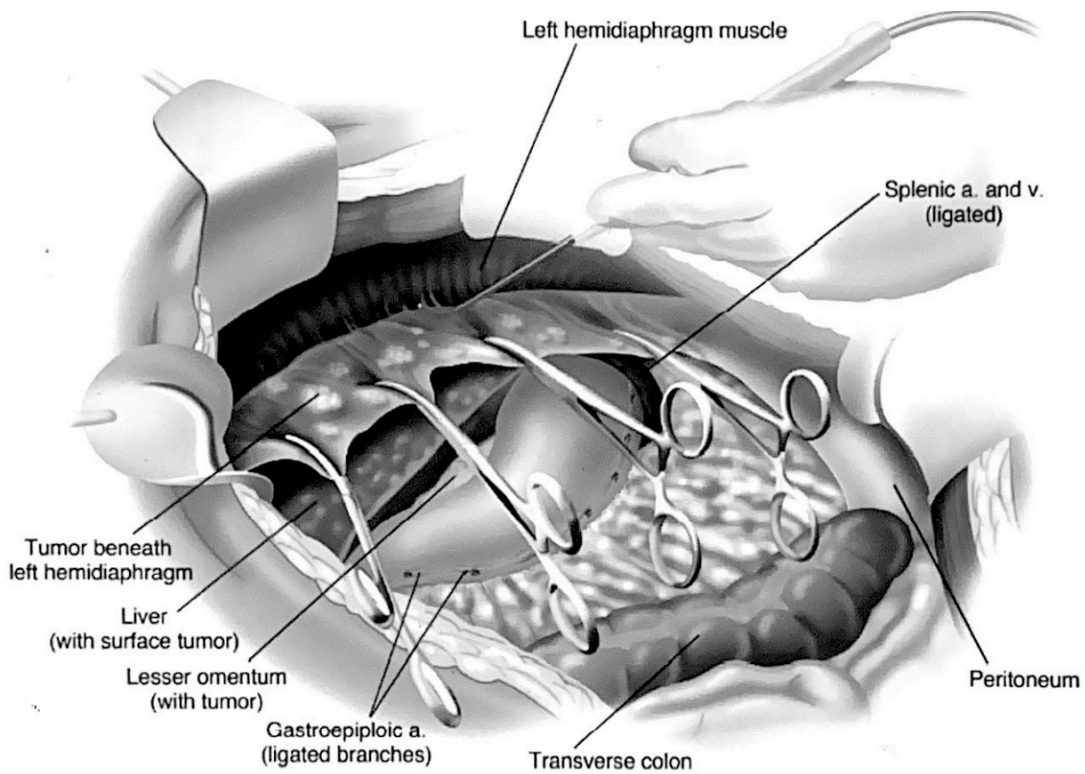
Εικόνα 4. Παρασκευή πρόσθιου κοιλιακού τοιχωματικού περιτοναίου.



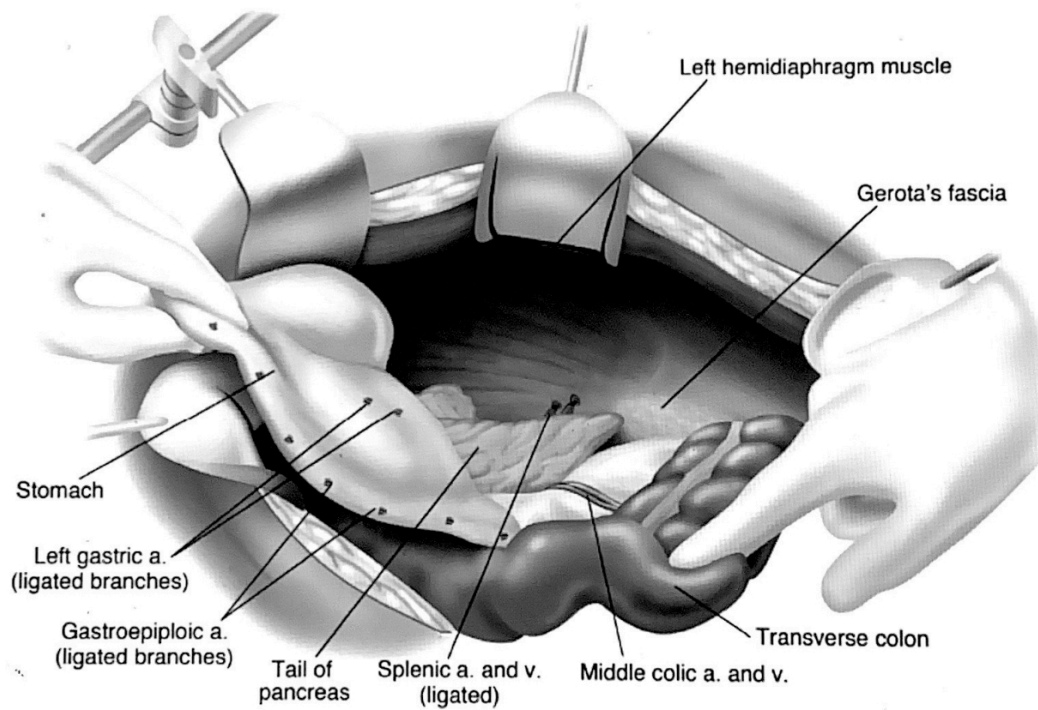
Εικόνα 5. Παρασκευή πλάγιου κοιλιακού τοιχωματικού περιτοναίου.



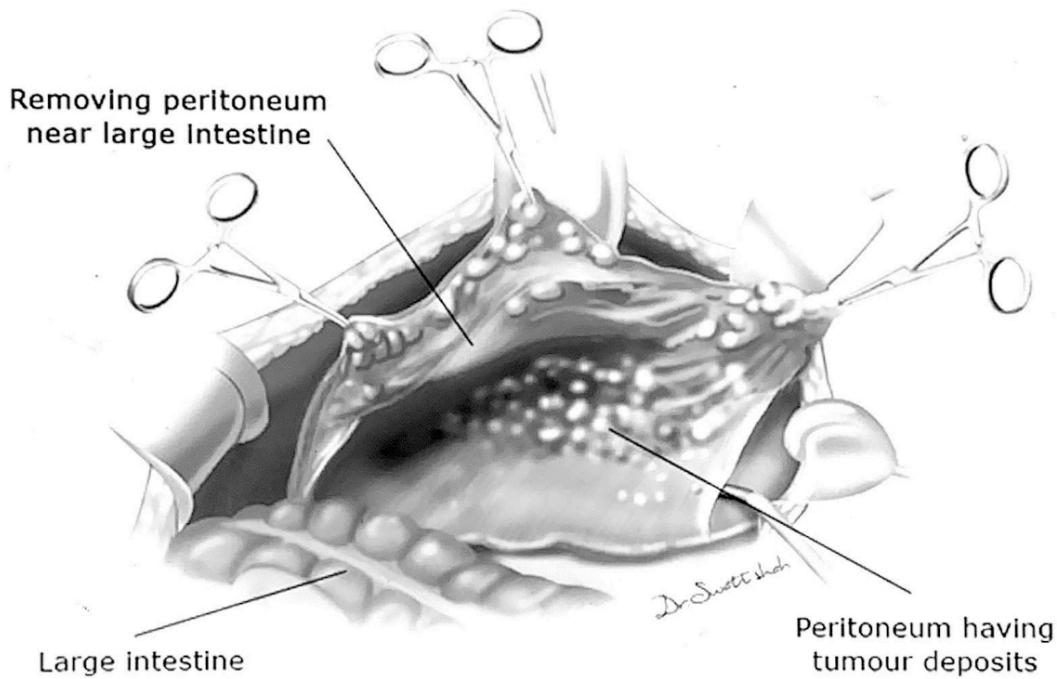
Εικόνα 6. Παρασκευή τοιχωματικού περιτοναίου αριστερού ημι-διαφράγματος.



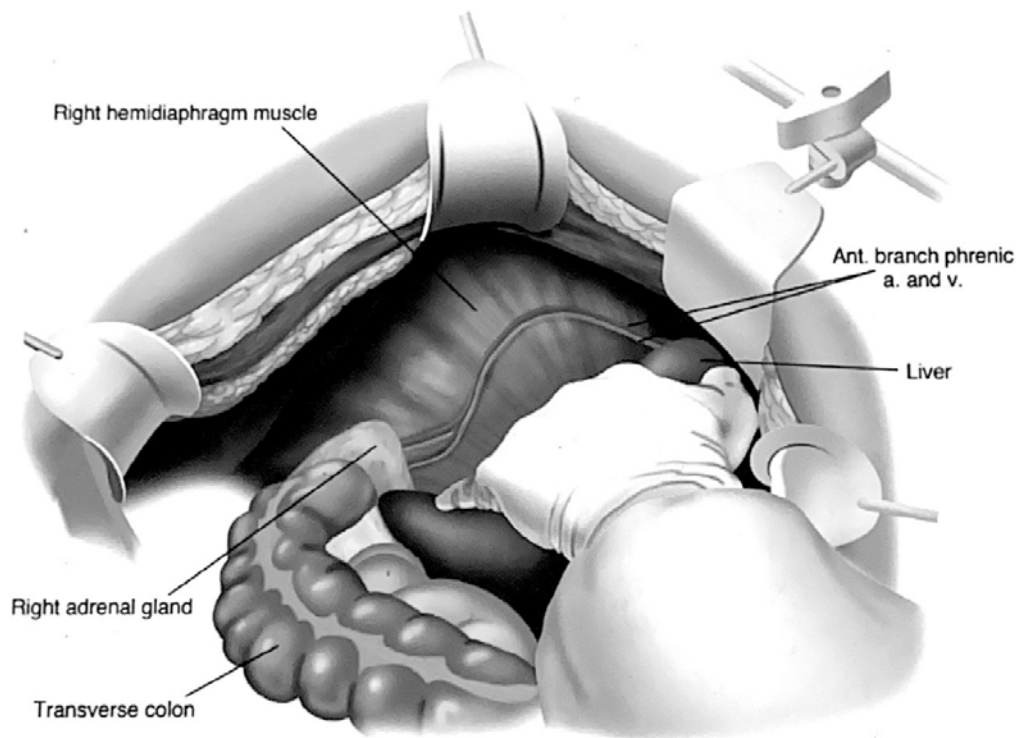
Εικόνα 7. Ολοκλήρωση αφαίρεσης τοιχωματικού περιτοναίου αριστερού ημι-διαφράγματος και σπληνεκτομή.



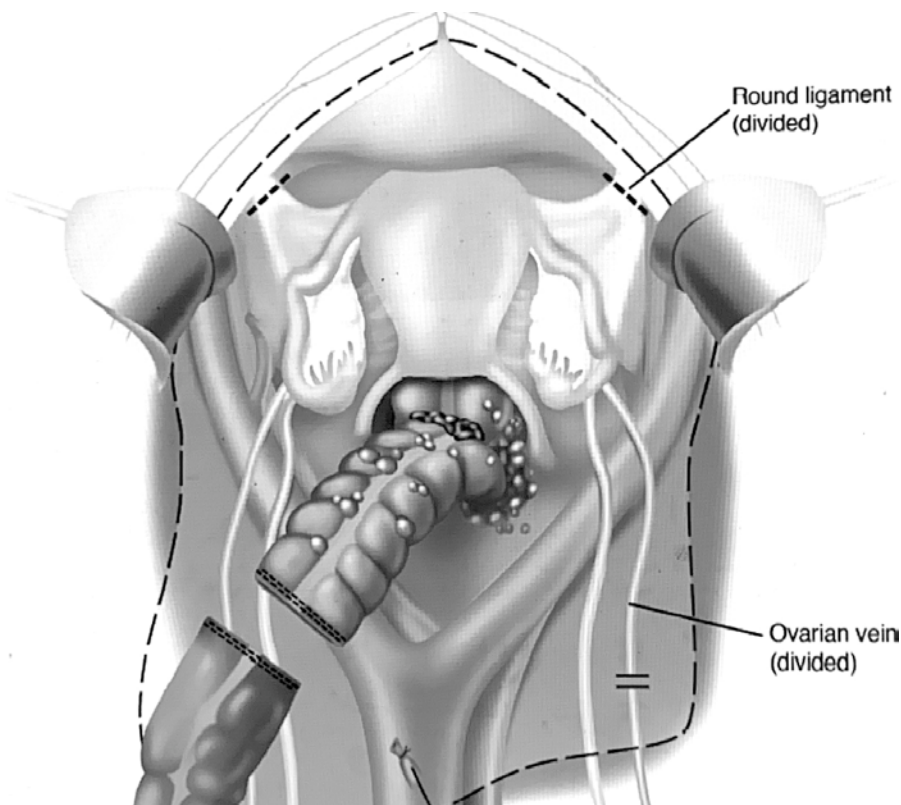
Εικόνα 8. Αφαίρεση κάψας Glisson.



Εικόνα 9. Ολοκληρωμένη αφαίρεση τοιχωματικού περιτοναίου δεξιού ημι-διαφράγματος.



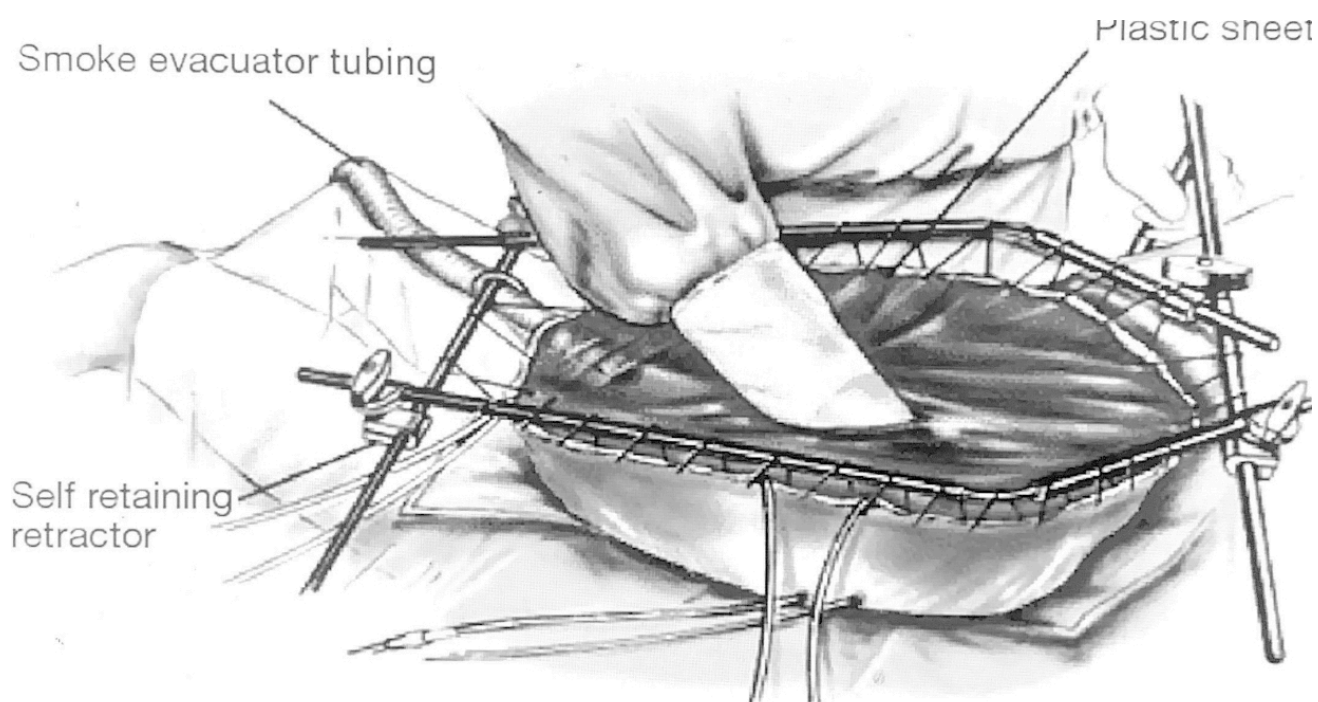
Εικόνα 10. Εκτομή τοιχωματικού πυελικού περιτοναίου.



Ανοικτή τεχνική “Κολοσσαίου” HIPEC

Μετά το τέλος της κυτταρομειωτικής φάσης, ένας διαστολέας-άγκιστρο σε σχήμα στεφάνης τοποθετείται 15-20 cm πάνω από την κοιλιακή επιφάνεια του ξαπλωμένου ασθενούς. Στη συνέχεια παρασκευάζεται το δέρμα στο χείλος της κοιλιακής τομής, ανασηκώνεται και καθλώνεται στον προαναφερθέντα διαστολέα – άγκιστρο. Ανασηκώνοντας όλη την περιφέρεια της κοιλιακής τομής, δημιουργείται μια τεράστια τσέπη της κοιλιάς, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια προσωρινή δεξαμενή για την χορήγηση του διαλύματος της χημειοθεραπείας. Η κοιλιακή και η πυελική κοιλότητα μπορούν να χωρέσουν από δύο έως τέσσερα λίτρα διαλύματος. Οι Sugarbaker et al. χρησιμοποίησαν ένα καθετήρα (Tenckhoff) εισροής και τέσσερις σωλήνες εκροής (κλειστές παροχετεύσεις αναρρόφησης) που τοποθετήθηκαν μέσω του πλάγιου κοιλιακού τοιχώματος στο τέλος της κυτταρομειωτικής φάσης. Ο αριθμός του καθετήρα εισροής, ο αριθμός του σωλήνα εκροής και η θέση των καθετήρων μπορούν να αλλάξουν ανάλογα με τις προτιμήσεις και τις ανάγκες του χειρουργού. Ο στόχος είναι ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας να ρέει σε όλη την κοιλιακή κοιλότητα, χωρίς απόκλιση ή διαρροή. Οι αισθητήρες θερμοκρασίας χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της ενδοκοιλιακής θερμοκρασίας. Ο αριθμός των ανιχνευτών θερμοκρασίας που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της HIPEC μπορεί να ποικίλλει, ένας ανιχνευτής θα πρέπει να μετράει τη θερμοκρασία της εισροής και ακόμη ένας πρέπει να βρίσκεται σε απόσταση από την πυελική κοιλότητα. Ωστόσο, εάν απαιτείται πιο εντατική παρακολούθηση της θερμοκρασίας, μπορεί να αυξηθεί ο αριθμός των ανιχνευτών. Οι άκρες των ανιχνευτών θερμοκρασίας στερεώνονται στην άκρη των αντίστοιχων παροχετεύσεων για αποφυγή απόκλισης. Στην συνέχεια ένα αδιαπέραστο φύλλο silastic μιας χρήσης επικαλύπτει ολόκληρο το χειρουργικό πεδίο για αποφυγή διαρροής του διαλύματος χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με την ανοικτή τεχνική, ο χειρουργός μπορεί να έχει πρόσβαση στην κοιλιακή κοιλότητα κάνοντας μια σταυρωτή τομή στη μέση του φύλλου. Επίσης, ο χειρουργός μπορεί να επέμβει στα κοιλιακά όργανα εισάγοντας το χέρι του στην κοιλιακή κοιλότητα μέσω της τομής του φύλλου και μπορεί να αποτρέψει την ανομοιομορφή χορήγηση των θερμαινόμενων κυτταροτοξικών φαρμάκων. Σε αυτή την φάση, ο χειρουργός θα πρέπει να φοράει διπλά γάντια και προστατευτικά γυαλιά. Μια αντλία χορηγεί το διάλυμα στην κοιλία μέσω του καθετήρα Tenckhoff και το παροχετεύει μέσω των σωλήνων εξόδου, με ρυθμό ροής περίπου 1 L/min. Ένας εναλλακτής θερμότητας διατηρεί τη θερμοκρασία του εγχυόμενου υγρού στους 43–45 °C, επομένως η ενδοκοιλιακή θερμοκρασία διατηρείται στους 41–43 °C. Το διάλυμα ξανα-θερμαίνεται όταν κυκλοφορεί μεταξύ του εναλλακτή θερμότητας και της δεξαμενής. Στη συνέχεια, το αντικαρκινικό φάρμακο αναμιγνύεται στο κύκλωμα και στη συνέχεια μετράτε ο χρόνος διάχυσης[37-41]. **Εικόνα 11.**

Εικόνα 11. Ανοικτή μέθοδος HIPEC

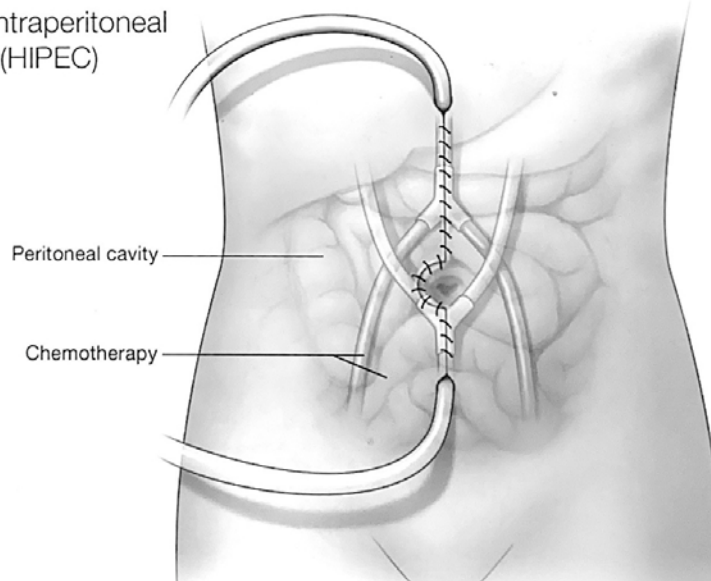


Κλειστή τεχνική HIPEC

Κατά την διάρκεια της κλειστής τεχνικής, η κυκλοφορία του διαλύματος γίνεται μετά το κλείσιμο της κοιλιάς. Δύο σωλήνες εκροής (ο ένας με συνδεδεμένο αισθητήρα θερμοκρασίας) συνδέονται με ένα σύνδεσμο Υ σε έναν μόνο σωλήνα εκροής και τοποθετούνται πίσω από το λεπτό έντερο και στην πύελο. Ο μονός σωλήνας βγαίνει από το άνω μέρος της τομής. Δύο σωλήνες εισροής (ο ένας με συνδεδεμένο αισθητήρα θερμοκρασίας) συνδέονται με ένα σύνδεσμο Υ σε έναν μόνο σωλήνα εισροής και τοποθετούνται πάνω από τον δεξιό λοβό του ήπατος και στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς. Ο μονός σωλήνας βγαίνει από το κάτω μέρος της τομής. Στη συνέχεια γίνεται σύγκλιση της κοιλιάς με ή χωρίς σύγκλιση της απονεύρωσης. Μετά το τέλος της υπέρθερμης χημειοθεραπείας, η κοιλιά ανοίγει ξανά και πραγματοποιούνται οι αναστομώσεις ή στομιά και τοποθέτηση παροχέτευσης. Ορισμένοι χειρουργοί προτιμούν την οριστική σύγκλιση της κοιλιάς. Οι αναστομώσεις και η στομιά διενεργούνται πριν από το κλείσιμο του κοιλιακού τοιχώματος και οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία παραμένουν ως παροχέτευσεις για την μετεγχειρητική φροντίδα[41]. **Εικόνα 12.**

Εικόνα 12. Κλειστή μέθοδος HIPEC

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)



Τόσο η ανοιχτή όσο και κλειστή μέθοδος HIPEC έχουν δυνατά και αδύνατα σημεία. Η ανοιχτή τεχνική επιτρέπει την ομοιόμορφη κατανομή της θερμοκρασίας και του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, και μειονεκτεί λόγω της ακούσιας διάχυσης θερμότητας και της διαρροής κυτταροτοξικών παραγόντων. Η κλειστή τεχνική δεν επιτρέπει την απώλεια θερμότητας και τη διαρροή φαρμάκου, βοηθώντας έτσι στη καλύτερη διείσδυση του φαρμάκου. Ωστόσο, αυτή η τεχνική δεν εγγυάται την ομοιογενή κυκλοφορία του διαλύματος και αυτό μπορεί να προκαλέσει αυξημένη συστηματική πρόσληψη και εστιακό τραύμα θερμότητας στους ιστούς και μετέπειτα άμεσο μετεγχειρητικό ειλεό, συρίγγιο και διάτρηση του εντέρου. Παρά τις πολλές μελέτες και ανασκοπήσεις που υπάρχουν στην βιβλιογραφία για τη HIPEC υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που συγκρίνουν τις δύο τεχνικές[33]. Οι Rodriguez et al και οι Halkia et al συμπέραναν ότι δεν υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα των δυο τεχνικών[39-40].

Ημίκλειστη τεχνική HIPEC

Στην ημίκλειστη τεχνική HIPEC, το κοιλιακό τοίχωμα παραμένει μερικώς κλειστό και καθλωμένο στο αυτόματο άγκιστρο, με μόνο το κεντρικό τμήμα της τομής να παραμένει ανοιχτό. Μέσα από αυτό το άνοιγμα, ο χειρουργός μπορεί να αναμίξει το διάλυμα διάχυσης και να εξετάσει την περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτό επιτρέπει την ομοιογενή κατανομή της θερμοκρασίας και των φαρμάκων, και μειώνει τον κίνδυνο διαρροής του φαρμάκου από την κοιλιακή κοιλότητα[42-43].

Λαπαροσκοπική τεχνική HIPEC

Όταν εκτελείται η λαπαροσκοπική τεχνική, η κυτταρομειωτική φάση διενεργείται επίσης λαπαροσκοπικά και σε περίπτωση ανάγκης μικρής λαπαροτομής κατά την διάρκεια της κυτταρομειωτικής φάσης, γίνεται σύγκλιση του δέρματος με συνεχόμενη ραφή για αποφυγή τυχόν διαρροής. Οι καθετήρες τοποθετούνται διαμέσου των τροκάρ υπο άμεση λαπαροσκοπική καθοδήγηση και συνδέονται με τους ανιχνευτές θερμοκρασίας. Τα υπόλοιπα βήματα της HIPEC διεξάγονται όπως έχουν περιγραφεί πιο πάνω. Μετά το τέλος της HIPEC, γίνεται λαπαροσκοπικός έλεγχος της κοιλιακής κοιλότητας για αποκλεισμό θερμικών βλαβών[44].

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα HIPEC

Στην βιβλιογραφία παρατηρείται ποικιλία στα φάρμακα και στα πρωτόκολλα HIPEC και μεγάλη διακύμανση στην δοσολογία. Δύο σχήματα είναι ευρέως πιο δημοφιλή: 1) μιτομυκίνη C, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και 2) οξαλιπλατίνη ± ιρινοτεκάνη με ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση 5-φθοροουρακίλης και φολινικού οξέος. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Zhang et al, οι συγγραφείς ανέφεραν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν HIPEC με βάση την οξαλιπλατίνη έναντι της HIPEC με βάση την μιτομυκίνη C[45]. Παρομοίως, μια αναδρομική συγκριτική μελέτη από τους Spiliotis et al, αναφέρει ότι η HIPEC με βάση την μιτομυκίνη C είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης (54 έναντι 26 μηνών), σε σύγκριση με τη HIPEC με βάση την οξαλιπλατίνη[46]. Αντίθετα οι Benzaquen et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η HIPEC με βάση την μιτομυκίνη C έναντι της HIPEC με βάση την οξαλιπλατίνη ήταν εξίσου ασφαλές, με παρόμοια προφίλ τοξικότητας και ογκολογικά οφέλη[47].

4.11 Σκοπός

Το 2003, η ογκολογική υπεροχή αυτής της προσέγγισης επιβεβαιώθηκε από μία ολλανδική τυχαιοποιημένη μελέτη των Verwaal et al, όπου τα αποτελέσματα της έδειξαν καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με CRS και HIPEC συνδυαστικά με συστηματική χημειοθεραπεία έναντι ασθενών που έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία (22,3 έναντι 12,6 μηνών)[30]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έχουν επιβεβαιωθεί από ακόμη 3 μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα όλα υπέρ της CRS και HIPEC σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία[48-50]. Επίσης, οι Verwaal et al παρουσίασαν τα αποτελέσματα τους μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης και τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα της CRS και HIPEC με 5ετής επιβίωση 45%[51]. Επιπρόσθετα, μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, open - label, phase 3 κλινική μελέτη (PRODIGE 7) έχει αμφισβητήσει την ευεργετική δράση της HIPEC. Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρης μακροσκοπική εκτομή ή εκτομή με υπολειπόμενο όγκο <1mm, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε κυτταρομειωτική χειρουργική με ή χωρίς HIPEC με βάση την οξαλιπλατίνη. Η οξαλιπλατίνη

χορηγήθηκε με κλειστές ή ανοιχτές τεχνικές HIPEC και η συστηματική χημειοθεραπεία (φθοριοουρακίλη και φολινικό οξύ) χορηγήθηκε ενδοφλεβίως 20 λεπτά πριν από τη HIPEC. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Δεν βρέθηκε όμως, σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση (41,7 μήνες με HIPEC έναντι 41,2 μήνες χωρίς HIPEC) και καμία σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς υποτροπή (13,1 έναντι 11,1 μηνών)[52].

Η εισαγωγή της CRS και HIPEC έχει αλλάξει την αντιμετώπιση των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Παρόλο που η κυτταρομειωτική χειρουργική έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών, υπάρχει έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με το ρόλο της HIPEC και αυτό οφείλεται στην έντονη ετερογένεια των πρωτοκόλλων, των φαρμάκων, των μεθόδων χορήγησης HIPEC και της ασυμφωνίας σχετικά με την καταλληλότητα των ασθενών. Λόγω της έλλειψης αρκετών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και των αντίστοιχων δεδομένων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα, αυτή η προσέγγιση παραμένει αμφιλεγόμενη. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η παροχή μιας συστηματικής ανασκόπησης και η περιγραφή της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας με στόχο την παροχή πληροφοριών για την ανάπτυξη μιας διεθνούς ομοφωνίας σχετικά με την χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Αυτή η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τα προτιμώμενα στοιχεία αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις (PRISMA)[53]. Το πρωτόκολλο για αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση καταχωρήθηκε στη βάση δεδομένων PROSPERO (CRD: 42023425570).

5.1.1 Βιβλιογραφικές πηγές και στρατηγική αναζήτηση

Στις 7 Φεβρουαρίου 2023 πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη στρατηγική αναζήτησης με την βοήθεια ενός ακαδημαϊκού βιβλιοθηκάρου. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline ALL (από το 1946), Embase (από το 1971), Web of science Core Collection (από το 1975), Cochrane Central Register of Controlled Trials (από το 1992) και Google Scholar. Οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά και συνώνυμοι όροι χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό: “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “cytoreductive surgery”, “HIPEC”, “CRS”, “colorectal cancer”, “colorectal neoplasm”, “colorectal tumor”, “colorectal malignancy”, “peritoneal metastasis”, “peritoneal dissemination”, “peritoneal carcinomatosis” και “peritoneal seeding”. Η ολοκληρωμένη

στρατηγική αναζήτησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Όλα τα διπλότυπα αφαιρέθηκαν πριν τον έλεγχο των μελετών.

Πίνακας 2. Στρατηγική αναζήτησης.

Database searched	Platform	Years of coverage	Search Terms	Records	Records after duplicates removed
Medline ALL	Ovid	1946 - Present	(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy/ OR Hyperthermia, Induced/ OR (Injections, Intraperitoneal/ AND (Consolidation Chemotherapy/ OR Induction Chemotherapy/ OR Chemotherapy, Adjuvant/ OR Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion/ OR exp Antineoplastic Agents /)) OR (HIPEC* OR PIC OR ((hypertherm*) ADJ3 (PIC OR chemo*)) OR ((intraperiton* OR intra-periton*) ADJ6 (chemo* OR hypertherm* OR antineoplas* OR antineoplas*))) .ab,ti,kf.) AND (exp Colorectal Neoplasms/ OR (((colorectal* OR colo-rect* OR rect* OR colon*) ADJ3 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* OR metasta* OR adenocarcinom* OR origin))) .ab,ti,kf.) AND ((exp Peritoneum/ AND (exp Neoplasm Metastasis /)) OR (((periton* OR oment*) ADJ3 (metast* OR carcinomatos* OR disseminat* OR seeding*))) .ab,ti,kf.) NOT (exp animals/ NOT humans/) AND english.la. NOT (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*) .pt.	1220	751
Embase	Embase.com	1971 - Present	('hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/de OR thermotherapy/de OR ('intraperitoneal drug administration'/de AND (chemotherapy/exp OR 'antineoplastic agent'/exp)) OR (HIPEC* OR PIC OR ((hypertherm*) NEAR/3 (PIC OR chemo*)) OR ((intraperiton* OR intra-periton*) NEAR/6 (chemo* OR hypertherm* OR antineoplas* OR antineoplas*))) .ab,ti,kw) AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal peritoneal metastasis'/de OR (((colorectal* OR colo-rect* OR rect* OR colon*) NEAR/3 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* OR metasta* OR adenocarcinom* OR origin))) .ab,ti,kw) AND ('peritoneum metastasis'/de OR 'colorectal peritoneal metastasis'/de OR 'carcinomatous peritonitis'/de OR (peritoneum/exp AND (carcinomatosis/de OR metastasis/exp)) OR (((periton* OR oment*) NEAR/3 (metast* OR carcinomatos* OR disseminat* OR seeding*))) .ab,ti,kw) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) AND [ENGLISH]/lim NOT ([Conference Abstract]/lim OR [Conference Review]/lim)	1569	777
Web of Science Core Collection*	Web of Knowledge	1975 - Present	TS=((HIPEC* OR PIC OR ((hypertherm*) NEAR/2 (PIC OR chemo*)) OR ((intraperiton* OR intra-periton*) NEAR/5 (chemo* OR hypertherm* OR antineoplas* OR anti-neoplas*))) AND (((colorectal* OR colo-rect* OR rect* OR colon*) NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* OR metasta* OR adenocarcinom* OR origin))) AND (((periton* OR oment*) NEAR/2 (metast* OR carcinomatos* OR disseminat* OR seeding*))) NOT ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR murine OR dog OR dogs OR canine OR cat OR cats OR feline OR rabbit OR cow OR cows OR bovine OR rodent* OR sheep OR ovine OR pig OR swine OR porcine OR veterinar* OR chick* OR zebrafish* OR baboon* OR nonhuman* OR primate* OR cattle* OR goose OR geese OR duck OR macaque* OR avian* OR bird* OR fish*) NOT (human* OR patient* OR women OR woman OR men OR man))) AND LA=(English) NOT DT=(Meeting Abstract OR Meeting Summary)	1768	711
Cochrane Central Register of Controlled Trials**	Wiley	1992 - Present	((HIPEC* OR PIC OR ((hypertherm*) NEAR/3 (PIC OR chemo*)) OR ((intraperiton* OR intra-periton*) NEAR/6 (chemo* OR hypertherm* OR antineoplas* OR anti-neoplas*))) .ab,ti) AND (((colorectal* OR colo-rect* OR rect* OR colon*) NEAR/3 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR malignan* OR carcinom* OR metasta* OR adenocarcinom* OR origin))) .ab,ti) AND (((periton* OR oment*) NEAR/3 (metast* OR carcinomatos* OR disseminat* OR seeding*))) .ab,ti) NOT "conference abstract":kw	131	91
Additional Search Engines: Google Scholar*** (200 top-ranked)			HIPEC "intraperitoneal chemotherapy hyperthermic" 'colorectal rectal colon colonic cancer tumor tumour neoplasm malignancy carcinoma metastasis adenocarcinoma origin" 'peritoneal peritoneum omentum metastasis metastases dissemination seeding" HIPEC "intraperitoneal chemotherapy hyperthermic" 'colorectal rectal colon colonic cancer tumor tumour neoplasm malignancy carcinoma metastasis adenocarcinoma origin' 'peritoneal peritoneum omentum metastasis metastases dissemination seeding'	200	63
Total				4888	2393

*Science Citation Index Expanded (1975-present) ; Social Sciences Citation Index (1975-present) ; Arts & Humanities Citation Index (1975-present) ; Conference Proceedings Citation Index- Science (1990-present) ; Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (1990-present) ; Emerging Sources Citation Index (2005-present)

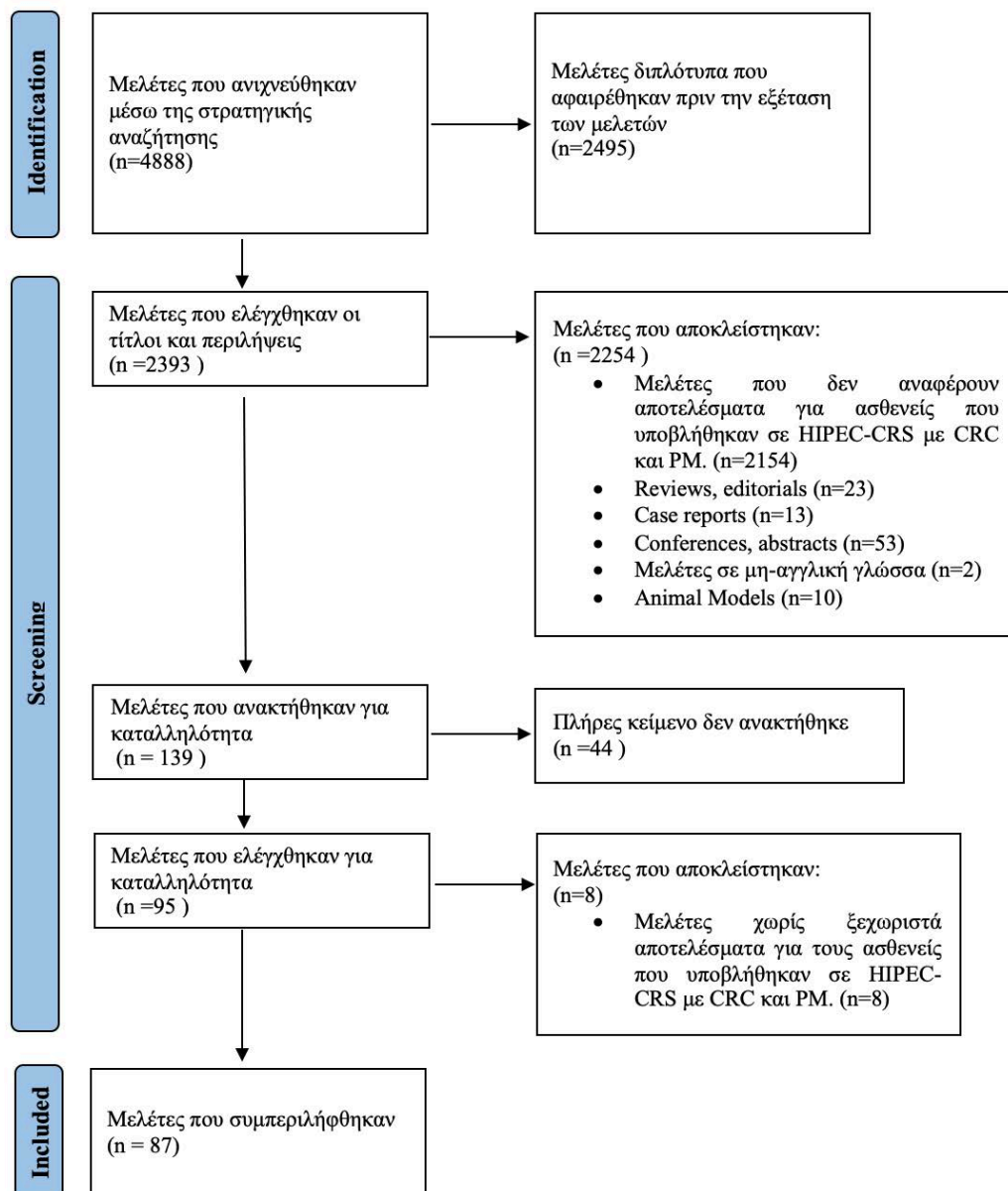
***Google Scholar was searched via "Publish or Perish" to download the results in EndNote.

5.1.2 Κριτήρια επιλογής μελετών

Ακολούθησε εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων των ανακτηθέντων μελετών για προσδιορισμό αυτών που τηρούν τα κριτήρια επιλογής: 1) μελέτες που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, 2) σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις, 3) και παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα τελικό αποτέλεσμα: α) ολική επιβίωση, β) επιβίωση χωρίς νόσο, γ) ποσοστά νοσηρότητας και δ) θνησιμότητας.

Μελέτες που παρουσίαζαν αποτελέσματα από κολο-ορθικούς και μη κολο-ορθικούς καρκίνους συμπεριλήφθηκαν μόνο όταν παρουσίαζαν τα αποτελέσματα των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο ξεχωριστά. Μελέτες που παρουσίαζαν αποτελέσματα περιστατικών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση μόνο από μη κολο-ορθικούς καρκίνους που αντιμετωπίστηκαν με CRS και HIPEC, ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πρόωμη μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία (Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy – EPIC) ή Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC), ανασκοπήσεις (reviews), αναφορές περιπτώσεων (case reports), περιλήψεις συνεδρίων (conference abstracts), συντακτικά άρθρα (editorials), άρθρα σε μη αγγλική γλώσσα και πειραματικές μελέτες σε ζώα (animal studies) δεν συμπεριλήφθηκαν. Το διάγραμμα ροής (PRISMA flow chart) επιλογής μελετών παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1**.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών (PRISMA flow chart).



5.1.3 Εξαγωγή και σύνθεση δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων περιλάμβανε τις ακόλουθες πληροφορίες: συγγραφέας (Author), χρονολογία δημοσίευσης (Year), χρονική περίοδος (Time period) και χώρα διεξαγωγής (Country) έρευνας, τύπος μελέτης (Type of study), αριθμός ασθενών (Number of patients), μέση ηλικία ασθενών (Median Age), μέση τιμή PCI score, σύγχρονες/μετάχρονες περιτοναϊκές μεταστάσεις (Synchronous/Metachronous - %), CC score, μέθοδος θεραπείας (Treatment), τεχνική HIPEC (HIPEC Technique), θερμοκρασία σε βαθμούς Κελσίου (Temperature - °C) και χρονική διάρκεια σε λεπτά (Treatment Duration - min) της HIPEC, θεραπευτικοί παράγοντες ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (Therapeutic agents), ολική επιβίωση (Overall Survival – OS), επιβίωση χωρίς νόσο (Disease Free Survival - DFS), ποσοστά νοσηρότητας (Morbidity - %) και θνησιμότητας (Mortality - %) και μέση χρονική διάρκεια επιτήρησης ασθενών σε μήνες (Follow up time - months). Η αξιολόγηση της ποιότητας και η μετα-ανάλυση των δεδομένων δεν ήταν εντός του πεδίου αυτής της εργασίας ή εφικτή λόγω μεγάλης ετερογένειας στις μελέτες.

5.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η βιβλιογραφική αναζήτηση αναγνώρισε συνολικά 4888 άρθρα. Μετά τον αποκλεισμό των διπλότυπων, 2393 άρθρα παρέμειναν για αξιολόγηση. Μετά την εξέταση των τίτλων και περιλήψεων, 2306 άρθρα αποκλείστηκαν και συνολικά 87 άρθρα συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την συστηματική ανασκόπηση. Παρατηρήθηκε εκτεταμένη ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, την επιλογή και τον πληθυσμό των ασθενών, την χειρουργική τεχνική της CRS και HIPEC, τις επικουρικές θεραπείες και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών παρουσιάζονται συνοπτικά στους **Πίνακες 3 και 4**.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών.

Author	Year	Time period	Country	Type of study	Number of patients	Median age	Median PCI score	Synchronous/ Metachronous (%)
Adileh et al[64]	2021	2010-2017	USA	Prospective	93	61	NR	35/65
Alzahrani et al[85]	2016	1996-2014	Australia	Prospective	205	54	17	NR
Assaf et al[86]	2022	2015-2020	Israel	Retrospective	161	59	NR	NR
Bakkers et al[3]	2020	2014-2017	Netherlands	Retrospective	297	63	NR	100/0
Baratti et al[87]	2020	2012-2018	Malaysia	Prospective	48	NR	NR	NR
Baratti et al[83]	2014	2004-2012	Italy	Prospective	101	NR	10	47.5/52.4
Beal et al[88]	2020	2000-2017	USA	Retrospective	298	54.1	12.9±8.2	NR
Birgisson et al[66]	2020	2004-2017	Sweden	Retrospective	157	63 vs 58	NR	NR
Bijelic et al[89]	2007	1981-2004	USA	Retrospective	70	44.5	15	50.7/49.3
Bong et al[90]	2017	2003-2015	Singapore	Retrospective	60	56	9	NR
Bretcha-Boix et al[91]	2010	2001-2008	Spain	Prospective	20	55.5	11	NR
Burnett et al[92]	2019	2004-2015	Canada	Retrospective	113	55	6	47/53

Cashin et al[93]	2012	1996-2010	Sweden	Prospective	67	55	NR	68/32
Cashin et al[94]	2014	2004-2010	Sweden	Prospective	67	55	17.6	64.1/35.8
Cavaliere et al[95]	2006	1996-2005	Italy	Retrospective	120	53	NR	23/77
Ceelen et al[77]	2014	2002-2012	Belgium	Prospective	166	60.2±10.3	NR	NR
Chua et al[96]	2010	-	Australia	Retrospective	56	53	NR	61/39
Devilee et al[97]	2016	2007-2014	Netherlands	Retrospective	91	62	NR	100/0
Dietz et al[68]	2022	2010-2020	Netherlands	Retrospective	179	64	NR	45.9/54.1
Elias et al[31]	2010	1970-2007	France, Belgium, Canada, Switzerland	Retrospective	443	NR	NR	35/65
Elias et al[50]	2009	1998 - 2003	France	Retrospective	48	46	NR	NR
Eveno et al[76]	2014	2004-2010	France	Retrospective	182	55	10	NR
Franko et al[98]	2010	2001-2007	USA	Retrospective	67	51	NR	NR
Giorgio et al[99]	2021	2015-2018	Italy	Retrospective	66	60	9	33.3/66.7
Glockzin et al[70]	2018	2010-2014	Germany	Prospective trial	26	52	16	73.1/19.2

Gervais et al[100]	2013	2004-2011	Canada	Retrospective	25	56.5	10	40/60
Glockzin et al[101]	2013	2004-2010	Germany	Retrospective	40	52 years OXA group 51 years MMC group	13 mean OXA group 14 mean MMC group	NR
Hompes et al[102]	2012	2004-2008	Belgium	Prospective	48	60	11	75/25
Hompes et al[103]	2014	2004-2010	Belgium	Prospective	56 MMC 39 OXA	62.2 OXA 58.4 MMC	NR	NR
Huang et al[104]	2014	2004-2013	China	Prospective	33	47	16	39.4/60.6
Huang et al[105]	2014	2005-2013	China	Prospective	60	NR	NR	40/60
Jansson et al[106]	2022	2012-2019	Sweden	Retrospective	106	66	NR	49.3/50.7
Kecmanovic et al[107]	2004	1996-2003	Serbia and Montenegro	Retrospective	18	50	NR	NR
Kelly et al[63]	2019	1992-2016	USA	Retrospective	115	Right sided tumor 56 Left sided tumor 49	9	NR
Kelly et al[108]	2021	2012-2020	Ireland	Retrospective	123	58	10	52.8/47.2
Kuijpers et al[109]	2014	2004-2012	Netherlands	Retrospective	73	NR	NR	45/55
Lee et al[110]	2022	2015-2019	Korea	Retrospective	305	No neutropenia 50.7±14.4 Mild neutropenia 53.3±12.5 Severe neutropenia 59.4±10.6	NR	NR

Lin et al[111]	2016	1999-2014	Taiwan	Retrospective	33	54.24	16.2	NR
Livin et al[112]	2022	2007-2020	Belgium	Retrospective	99	57	8	45.4/54.4
Ljunggren et al[113]	2021	2012-2019	Sweden	Retrospective	131	62	9	64/36
Lundy et al[114]	2022	1992-2021	USA	Retrospective	345	53.5	10.9	NR
Macri et al[43]	2019	2000-2014	Italy	Retrospective	172	56	11	NR
Mor et al[115]	2021	2015-2020	Israel	Retrospective	159 GA: Complete pathological response. GB: High pathological response. GC Low pathological response	GA 55.9 ±11.2 GB 59.7 ± 10.7 years GC 59.2 ± 14.3	GA 5.4 GB 6 GC 11	10/90
Mor et al[116]	2022	2014-2021	Israel	Retrospective	217 pelvic peritonectomy (PP) (n=63) to no pelvic peritonectomy n=154	60 in the PP groups and 62 in the non-PP group	PP group with a median PCI of 12 vs. 6 in the non-PP group	NR
Narasimhan et al[117]	2019	2011-2018	Australia	Retrospective	78	58.5	MMC group 7 OXA group 5	NR
Narasimhan et al[57]	2019	2009-2017	Australia	Retrospective	96	60	9	NR
Nikolic et al[118]	2014	2005-2012	Serbia	Retrospective	61	55	8	45.9/44.26
Park et al[119]	2022	1999-2017	Korea	Retrospective	34	58.3±11.7	NR	38.2/61.8
Pilati et al[120]	2003	1995-2001	Italy	Retrospective	34	50.1	NR	NR
Piso et al[121]	2018	2004-2014	Germany	Retrospective	28	NR	NR	71.4/28.6
Piso et al[122]	2007	2004-2006	Germany	Retrospective	16	50.6	NR	NR

Prada et al[84]	2014	2000-2012	Spain USA Australia Germany Italy Mexico France Greece	Retrospective	584 (418 MMC and 166 OXA)	55.7	NR	50.5/49.5
Prabhu et al[123]	2020	1994-2017	Japan	Retrospective	60	51.4	13.1	60.3/39.7
Qin et al[124]	2022	2012-2019	China	Retrospective	43	NR	4	100/0
Quenet et al[52]	2021	2008-2014	France	Randomized Control Trial	133	60	10	NR
Quenet et al[125]	2011	1998-2007	France	Prospective	146 (103 OXA- irinotecan) (43 OXA alone)	51.5	11	NR
Razenberg et al[126]	2015	2005-2012	Netherlands	Retrospective	297	NR	NR	100/0
Repullo et al[71]	2021	2008-2017	Belgium	Retrospective	125	58	6	NR
Rivard et al[127]	2014	2003-2011	Canada	Prospective	68	54.2	NR	NR
Roh et al[128]	2020	2009-2018	Korea	Retrospective	26	55.27 ± 11.06	8.73 ± 5.54	30.8/65.4
Rosa et al[129]	2021	2006-2015	Italy	Retrospective	67	57	7	95.5/4.4
Rouers et al[130]	2006	1998-2004	Belgium	Retrospective	21	56.5	8.28	NR
Simkens et al[131]	2016	2005-2013	Netherlands	Retrospective	245	60.2 ± 10.1	NR	58/41
Simkens et al[132]	2016	2005-2014	Netherlands	Prospective	29 rectal cancer (RC) 58 colon cancer (CC)	RC 59.4 CC 62.3	Re 9.3 Cc 9	RC 65.5/34.5 CC 53.4/46.6

Simkens et al[133]	2016	2011-2014	Netherlands	Retrospective	43	66.2	NR	NR
Sipok et al[134]	2018	2001-2016	USA	Retrospective	48 GI 19 GII 29	53±10 y	GI 17 GII 13	GI 42/58 GII 38/62
Solaini et al[135]	2019	2005-2017	Italy	Retrospective	38	61	NR	36.8/63.2
Solomon et al[61]	2019	2007-2017	USA	Retrospective	98	51	9	51/49
Spiegelberg et al[136]	2020	2007-2019	Germany	Retrospective	102	57.2	9.4	NR
Spiliotis et al[46]	2021	2010-2018	Greece	Retrospective	114	58.3	15.3	NR
Teo et al[137]	2014	2001-2012	Singapore	Prospective	35	51	12	NR
Tonello et al[138]	2018	2004-2015	Spain	Retrospective	35	NR	10	41.7/58.3
Vaira et al[35]	2010	1997-2008	Italy	Retrospective	40	51.9	NR	NR
Van Eden et al[139]	2017	2010-2016	Netherlands	retrospective	177 104 MMC 73 OXA	59 MMC 63.7 OXA	NR	63.5/36.5
Van Oudheusden et al[62]	2015	2005-2013	Netherlands	Retrospective	268 252 other differentiation 16 signet ring	62.4 OD 58.8 SR	NR	OD 54/46 SG 87.5/12.5
Van Oudheusden et al[140]	2014	2005-2013	Netherlands	Prospective	149	62	NR	100/0

Verwaal et al[30]	2003	1998-2001	Netherlands	Randomized Control Trial	54	53	NR	NR
Verwaal et al[54]	2004	1995-2002	Netherlands	Prospective	102	53	NR	58.8/41.1
Votanopoulos et al[65]	2013	1993-2011	USA	Retrospective	217 13 Rectal cancer (RC) 204 Colon cancer(CC)	RC 48.8 CC 53.2	NR	NR
Witkamp et al[141]	2001	1995-1997	Netherlands	Prospective	29	49	NR	NR
Yan et al[142]	2008	1997-2007	Australia	Prospective	50	55	12	NR
Yonemura et al[67]	2013	2004-2012	Japan	Prospective	142	NR	NR	41.5/58.5
Yu et al[143]	2021	2002-2018	Taiwan	Retrospective	78 Colon cancer(CC) 10 Rectal cancer(RC)	NR	CC 15.6 RC 6.6	NR
Zanon et al[144]	2006	1998-2004	Italy	Prospective	25	62	NR	NR
Zager et al[145]	2020	2009-2017	Israel	Retrospective	98	59.2 ± 12.8	4	NR
Zhou et al[146]	2021	2017-2019	China	Retrospective	52 20 (neo-adjuvant chemotherapy) NAC 32 non-NAC	100/0	11.9 ± 5.6	100/0
Zhou et al[147]	2023	2017-2019	China	Retrospective	46 (≤50 y) 94(>50y)	54.5± 11.6	11.1±6.0	60/40

NR; Not Reported, MMC; Mitomycin C, OXA; Oxaliplatin

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών – θεραπευτική προσέγγιση και αποτελέσματα.

Author	CC score (%)	Treatment	HIPEC technique	T °C	Treatment duration (min)	Therapeutic agents	Median overall (OS) survival & Disease free survival (DFS)	Morbidity & mortality rates (%)	Median Follow up time (months)
Adileh et al[64]	CC0 100	+ neo-adjuvant FOLFOX or FOLFIRI	NR	NR	100	MMC 40mg	OS RT 36.6 months OS LT 83.3 months	NR	28
Alzahrani et al[85]	NR	NR	Open Coliseum	41.5	30-90	5 FU + OXA OR Cisplatin + Doxorubicin + MMC	OS 28 months 2y OS 56% 5y OS 24%	Mortality 1.21	NR
Assaf et al[86]	CC0 100	Systemic chemotherapy	Open Coliseum	42	90	MMC 20mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + Leucovorin 20mg/m ² before infusion	OS 35.7 months	NR	15.27
Bakkers et al[3]	NR	NR	NR	NR	NR	MMC OR OXA	OS 33.2 months	NR	NR
Baratti et al[87]	CC0 66.6 CC1 27 CC2 6.25	+neo-adjuvant oxaliplatin/irinotecan based chemotherapy	Closed	42.5	60	MMC (3.3 mg/m ² /L) + Cisplatin (25ml/m ² /L) OR MMC alone (35mg/m ²)	OS 34.8 months	NR	39.9
Baratti et al[83]	CC0 86 CC1 11 CC2 1.9	+/- neo- or adjuvant systemic chemotherapy	Closed	42.4	60	Cisplatin (25ml/m ² /L) + MMC (3.3 mg/m ² /L)	5y DFS (+C)14.3% 5y DFS (-C) 52.3% 5y OS (+C) 11.7% 5y OS (-C) 58.8%	Mortality 3 Morbidity 23.8	44.9
Beal et al[88]	CC0 71.1 CC1 16.40 CC>2 12.4	+/- neo- or adjuvant chemotherapy(FORFOX or FORFIRI or Xeloda or FOLFOXIRI +/- bevacizumab) or radiation	NR	NR	30-120	MMC OR OXA	OS 22 months	Morbidity (NAC) 22 Morbidity (SF) 16.7 Mortality (NAC) 1.5 Mortality (SF) 2.9	18.6
Birgisson et al[66]	CC0 95(PCI<20) CC1 4 (PCI<20) CC0 72 (PCI<20) CC1 23 (PCI>20)	+/- neo- or adjuvant chemotherapy	NR	42	30	OXA 460mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + calcium folinate 30mg/m ²	OS(PCI>20) 20 months OS (PCI<20) 33 months	Mortality (PCI<20) 1 Mortality (>20) 4	NR
Bijelic et al[89]	CC0 7.1 CC1 92.8	NR	Open Coliseum	42-43	NR	MMC + 5FU	OS 30 months 5y OS 17%	NR	29.5
Bong et al[90]	CC0 86.7 CC1 11.7 CC2 0 CC3 1.6	NR	Closed	41-42	60	MMC 10mg/m ²	OS 36 months 5y OS 40.5%	NR	NR

Bretcha-Boix et al[91]	CC0 75 CC1 5 CC2 20	NR	Open Coliseum	42	40-90	MMC 10-12.5 mg/m ² OR OXA 360 mg/m ² + postoperative IV 5FU 650mg/m ² per day for 5 days	5y OS 36%	Morbidity 40	18
Burnett et al[92]	CC0 98.9 CC1 1.1 CC2 0	+ neo-adjuvant chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI +/-bevacizumab	Closed	41-42	30	OXA 460 mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² and leucovorin 20 mg/m ² 1 h prior to HIPEC.	OS 63 months 3y OS 50% 5y OS 23%	Morbidity 11 Mortality 1.1	NR
Cashin et al[93]	CC0 83.5 CC1 5.9 CC2 7.4 CC3 2.9	+/- neo- or adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum	41-42	90 Or 30	MMC 30mg/m ² OR OXA 460mg/m ² + 5FU 450-500 mg/m ² and calcium folinate 60mg/m ²	5y OS 40% 5 y DFS 32% OS 34 months	NR	49
Cashin et al[94]	CC0 64.6 CC1-3 36	+/- neo-adjuvant chemotherapy oxaliplatin/5-FU or Irinotecan/5-FU or FU/capecitabine or Irradiation + bevacizumab or cetuximab	Open Coliseum	41-42	NR	MMC 35 mg/m ² OR OXA +/- irinotecan plus IV 5FU + calcium folinate	OS 28 months 5y OS (LPCI) 31% 5y OS (HPCI)21%	Morbidity 39 Mortality 4	NR
Cavaliere et al[95]	CC0 85.2 CC1 7.4	+ adjuvant chemotherapy 5FU + leucovorin + cisplatin, leucovorin, mitomycin-C, oxaliplatin + irinotecan, alone or in various combinations	Open Coliseum or closed	41.5-43	60-90 or 30	MMC OR OXA	OS 19 months 3y OS 25.8%	Morbidity 22.5 Mortality 3.3	16
Ceelen et al[77]	CC0 47.5 CC1 39.8 CC2 12.7	+/- neo-adjuvant chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI +/- bevacizumab	Open coliseum	41	30-90	OXA 200-460 mg/m ² OR MMC 35mg/m ²	OS 27 months	Mortality 2.4 Morbidity 35	18
Chua et al[96]	CC0 100	NR	NR	42	90	MMC 10-20mg/m ²	OS 38 months 1y OS 85% 2y OS 66% 3y OS 48 %	Mortality 34	20
Devilee et al[97]	NR	+/- neo- or adjuvant systemic chemotherapy FOLFOX or CAPOX +/- bevacizumab	Open Coliseum	NR	NR	NR	OS 38.6 months	NR	(AS) 28 (PS) 33.7
Dietz et al[68]	CC1 97.4 CC>2 2.5	+ neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	NR	NR	MMC OR OXA	DFS 9 months OS 28 months	Morbidity 33	26
Elias et al[31]	CC0 84 CC1 53 CC2 22	+/- neo- or adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum or Closed	40-43	30-90	MMC 30-50 mg/m ² +/- Cisplatin 50-100 mg/m ² OR OXA 360-460 mg/m ² +/- irinotecan 200mg/m ² plus IV 5FU + leucovorin	5y OS 27% DFS 10%	Mortality 3 Morbidity 31	45
Elias et al[50]	NR	+ neo-adjuvant chemotherapy	Open Coliseum	43	30	OXA 460 mg/m ² OR OXA + irinotecan	2y OS 81% 5y OS 51% OS 62.7 months	NR	65

Eveno et al[76]	CC0 94.9 CC1 2.85 CC2 2.2 CC3 2.2	Neoadjuvant chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI +/- bevacizumab	Open Coliseum or Closed	42-43	30-90	OXA 460 mg/m ² + IC 20 mg/m ² leucovorin and 400 mg/m ² 5FU OR OXA + irinotecan 360 mg/ m ² OR MMC 30-50mg/m ²	NR	Morbidity (- bevacizumab) 18.6 Morbidity (+bevacizumab) 33.8	NR
Franko et al[98]	NR	Systemic chemotherapy 5FU + irinotecan	Closed	NR	100	MMC 30 mg for the first hour followed by an additional 10 mg for 40min using a roller-pump heat exchanger perfusion machine	OS 34.7 months	NR	NR
Giorgio et al[99]	CC0 100	+/- neo-adjuvant chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin +/- anti- EGFR or anti-VEGF treatment	Closed	NR	NR	MMC OR OXA	DFS 20 months OS 36 months 3y OS 43%	Morbidity 8	NR
Glockzin et al[70]	CC0/1 61.9	+neo- and adjuvant systemic chemotherapy FOLFOX, FOLFIRI, capecitabine +irinotecan + cetuximab	NR	40-42	30	OXA 300mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + folinic acid 20mg/m ²	DFS 14.9	Morbidity 64 Mortality 0	NR
Gervais et al[100]	CC0 40 CC1 60	+ neo-adjuvant systemic chemotherapy 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, and/or irinotecan +/-bevacizumab	Open Coliseum	43	30	OXA 460 mg/m ²	3y OS 61% 5y OS 36% 3y DFS 22%	Morbidity 20 Mortality 4	22.8
Glockzin et al[101]	CC0/1 92.5 (OXA) CC0/1 8- (MMC)	+/-systemic chemotherapy	Closed	41-43	30-60	OXA 300 mg/m ² +/- IV 5FU 400 mg/m ² + 20mg/m ² folinic acid OR MMC 20mg/m ² + Doxorubicin 15 mg/m ²	NR	Morbidity (OX) 42.5 Morbidity (MMC) 37.5 Mortality (OX) 2.5 Mortality (MMC) 5	NR
Hompes et al[102]	CC0 100	NR	NR	41-42	30	OXA 460 mg/m ² +1h before HIPEC IV folinic acid 20mg/m ² and 5FU 400 mg/m ²	1y OS 97.9% 2y OS 88.7% 1y DFS 65.8% 2y DFS 45.5%	Mortality 0 Morbidity 52.1	22.7
Hompes et al[103]	CC0 100	NR	NR	41-42	90 MMC 30 OXA	MMC 35 mg/m ² OR OXA 460 mg/m ² +1h before HIPEC IV folinic acid 20mg/m ² and 5FU 400 mg/m ²	OS (OXA) 37.1 OS (MMC) 26.5 months	Morbidity (OXA) 59 Morbidity (MCC) 75	(OXA) 2.8 years (MMC) 5.1 years
Huang et al[104]	C0-1 42.4 CC 2-3 57.6	+adjuvant chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI or periop- intraperitoneal chemotherapy with docetaxel and carboplatin	Open Coliseum	43+- 0.5	90	MMC 30mg + Cisplatin 120mg	OS 13.7 months 1y OS 63.6% 2y OS 20% 3y OS 16%	Serious adverse events 28.6	36.6

Huang et al[105]	CC0 28 CC1 25 CC2-3 47	+adjuvant chemotherapy FOLFOX or FOLFIRI or perioperative intraperitoneal chemotherapy with docetaxel and carboplatin	Open Coliseum	43 +- 0.5	90	MMC 30mg + Cisplatin 120mg	OS 16 months 1y OS 70.5% 2y OS 34.2% 3y OS 22% 5y OS 22%	Mortality 0 Morbidity 30.2	29.9
Jansson et al[106]	CC0 71.6 CC1 7.4 CC2 0.7 CC3 19.6	+/- adjuvant chemotherapy	Open Coliseum	41- 43	30 OXA or irinotecan 90 MMC	OXA 460 mg/m ² OR Irinotecan 460mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + 60 mg/m ² folinic acid 30 min before HIPEC OR MMC 30mg/m ²	NR	Morbidity 25 Mortality 0	NR
Kecmanovic et al[107]	CC0 72.2 CC1 22.2 CC2 5.5	NR	NR	42	120	MMC 12.5mg/m ²	OS 15 months	Morbidity 44.4 Mortality 0	21
Kelly et al[63]	CC0 83 CC1 13	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	NR	NR	MMC	OS 40 months OS (RT) 36 months DFS (RT) 14 months OS (LT) 69 months DFS (LT) 16 months	NR	22
Kelly et al[108]	CC0/1 84.5	NR	Open Coliseum or Closed	41- 43	60	MMC 10mg/m ²	OS 50 months	Morbidity 11.4 Mortality 0.8	NR
Kuijpers et al[109]	NR	+ neo-or adjuvant chemotherapy	Open Coliseum	41- 42	90	MMC 35 mg/m ²	OS (-Ch) 14 months 3y OS (-Ch) 16 % OS (+Ch) 30 months 3y OS (+Ch) 45%	Morbidity 30 – 35	47
Lee et al[110]	CC0 88.1 CC1 9 CC2 4.3	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum	41- 43	90	MMC 35mg/m ²	NR	Morbidity (-N) 6.5 Morbidity (mildN) 6.7 Morbidity (severeN) 8.3	NR
Lin et al[111]	CC0 54.5 CC1 9 CC2 31.3 CC3 15.2	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	42- 43	60	MMC + cisplatin	2y OS 57% 5y OS 38%	Morbidity 21	NR
Livin et al[112]	NR	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy	Closed	41- 42	30 OXA 90 MMC	OXA 360 mg/m ² OR MMC 35mg/m ²	2 y OS 80.1% 5y OS 54.4%	Mortality 2 Morbidity 28.3	34
Ljunggren et al[113]	CC0/1 100	+/- adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum	42	30	OXA 460 mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² or irinotecan 500mg/m ²	OS 40.3 months DFS 12.5 months	Mortality 1	NR
Lundy et al[114]	NR	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	40- 43	120	MMC	OS (+Neoadj) 1.69 years OS (- Neoadj) 1.81 years	Morbidity 29.4	NR

Macri et al[43]	CC0 77.3 CC1 9.3 CC2 9.9 CC3 3.5	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum or Semi-closed or Closed	41-43	30-120	MMC OR OXA + 5 FU OR OXA OR MMC+ cisplatin	NR	Morbidity 31 Mortality 2.3	NR
Mor et al[115]	CC0 100	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	42	90	MMC 20 mg/m ² +IV 5FU 400 mg/m ² +20 mg/m ²	DFS (GC) 9.1 months DFS (GB) 14.9 months DFS (GA) 0 OS (GC) 35 months OS (GBA) 0	Morbidity (GC) 65.2 Morbidity (GB) 42.8 Morbidity (GA) 55	(GA) 22.97 (GB) 14.27 (GC) 13.13
Mor et al[116]	CC0 100	+/- systemic chemotherapy	Closed	42	90	MMC 20 mg/m ² OR OXA 300 mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + leucovorin 20 mg/m ²	3y DFS (PP) 7.3% 3y OS (PP) 46.3% 3y DFS (non-PP) 28.2% 3y OS (non-PP) 87.8% OS (PP) 35.7 months OS (non-PP) 75.6 months	Morbidity (PP) 28.5 Morbidity (non-PP) 22.1	NR
Narasimhan et al[117]	CC0/1 100	+ neo-or adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum	41-43	30 OXA 90 MMC	MMC 15 mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + folinic acid 20 mg/m ² OR OXA 350 mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + folinic acid 20 mg/m ²	OS 40 months DFS 14 months	Mortality 1.3 Morbidity 32.1	22
Narasimhan et al[57]	CC0/1 75.2 CC2/3 24.8	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Open Coliseum	NR	NR	MMC OR OXA	OS 32 months 3y OS 38%	Morbidity 25.7	13
Nikolic et al[118]	NR	+adjuvant FOLFOX	Closed	41	30-60	OXA 410 mg/m ²	OS 51 months DFS 23 months 1y OS 78.6% 2y OS 58.7% 6y OS 50.5%	Morbidity 13.11	22
Park et al[119]	CC0/1 97.1 CC2/3 2.9	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy	NR	42-43	90	MMC 35 mg/m ²	OS 30 months	Morbidity 14.7	25.5
Pilati et al[120]	NR	No preoperative chemo	Open Coliseum or Closed	41.5	90	MMC + cisplatin	OS 18 months 2y OS 31%	Morbidity 35	14.5
Piso et al[121]	NR	NR	NR	NR	MMC 60 OXA 30	MMC OR OXA	OS 41.6 months 2y OS 79.2% 5y OS 23.5%	NR	53.8

Piso et al[122]	NR	NR	Closed	41-42	60	MMC 20 mg/m ² + doxorubicin 15 mg/m ²	1y OS 96%	Morbidity 34 Mortality 0.77	12
Prada et al[84]	CC0/1 93.7	NR	Open Coliseum or Closed	42	30 OXA 90 MMC	MMC 40mg OXA 460mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + leucovorin 20mg/m ²	OS 32.6 months	NR	NR
Prabhu et al[123]	CC0 61.7 CC1 5 CC2 13.3 CC3 20	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy	Open coliseum	43	40	MMC + cisplatin OR OXA + 5FU OR MMC OR Taxotere+CDDP OR Oxaliplatin	OS 14.4 months	Morbidity 25 Mortality 1.7	15.2
Qin et al[124]	NR	NR	Closed	42	60	OXA + 5FU	5y OS 66.8%	NR	46
Quenet et al[52]	CC0 89 CC1 11	Systemic chemotherapy	Open Coliseum or Closed	43	30	OXA 460 mg/m ² (open) or 360 mg/m ² (closed) + IV 400 mg/m ² 5FU + 20 mg/m ² folinic acid 20 min before infusion	OS 41.7 months	Mortality 2 Morbidity 42	63.8
Quenet et al[125]	CC0 90.4 CC1 8.2 CC2 1.37	NR	Open Coliseum	43	30	OXA 460 mg/m ² OR OXA 300 mg/m ² + irinotecan 200mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + Leucovorin 20 mg/m ²	OS 41 months	Mortality 4.1 Morbidity 47.2	48.5
Razenberg et al[126]	NR	+/- systemic chemotherapy	NR	NR	NR	NR	OS 32.3 months	NR	NR

Repullo et al[71]	NR	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy (PCTp/PCT-)	Open Coliseum or Closed	42	30	OXA 460 mg/m ²	1y OS (+PCT) 98% 3y OS(+PCT) 59% 5y OS (+PCT) 35% 1y OS (-PCT) 97% 3y OS(-PCT) 77% 5y OS (-PCT) 56% 1y DFS (+PCT) 47% 3y DFS(+PCT) 13% 5y DFS (+PCT) 6% 1y DFS (-PCT) 58% 3y DFS(-PCT) 29% 5y DFS (-PCT) 26%	Morbidity 20	54±5
Rivard et al[127]	CC0 100	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy	NR	NR	NR	NR	3y OS 30.8 months 3y DFS 10.9 months	Morbidity 23.5	30.3
Roh et al[128]	CC0 96.2 CC1 3.8	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	NR	42-43	90	MMC 15 mg/m ²	DFS 27.8 months OS 56.0 months	Morbidity 23.1 Mortality 0	15
Rosa et al[129]	CC0 97 CC2 1.5 CC3 1.5	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy irinotecan or OXA	Open Coliseum or Closed	41-42	90	MMC 15 mg/m ²	OS 41 months 3y OS 43%	Mortality 0 Morbidity 8.9	21
Rouers et al[130]	NR	NR	Open Coliseum	41-42.5	30 OXA 90 MMC	MMC 10 mg/m ² OR OXA 460 mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + calcium folinate 32mg/m ²	5y DFS 36.6% OS 34 months	Morbidity 33.3 Mortality 4.7	24.9
Simkens et al[131]	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1y DFS 17.5 months 1y OS 43.2 months	Mortality 4.9	23.3
Simkens et al[132]	NR	+/- neo-or adjuvant systemic chemotherapy	NR	NR	30 OXA 90 MMC	MMC 35 mg/m ² OR OXA 460mg/m ² + IV leucovorin/5FU 20/400mg/m ²	DFS RC 13.5 months DFS CC 13.6 months 2y OS 54% RC 2y OS 61% CC 5y OS RC 32% 5y OS CC 24%	Morbidity RC 27.6 Morbidity CC 34.5%	RC 21.8 CC 21.3
Simkens et al[133]	NR	+/- neo-adjuvant chemotherapy	NR	NR	30 OXA 90 MMC	MMC 35 mg/m ² OR OXA 460mg/m ² + IV leucovorin/5FU 20/400mg/m ²	NR	Morbidity 70	NR

Sipok et al[134]	CC0/1 100	+/- neo-or adjuvant chemotherapy	Closed	41-42	90	GI Melphalan 50mg/m ² OR GII MMC 40mg	OS (GI) 36 months OS (GII)28 months DFS (GI) 10 months DFS (GII) 20 months	NR	38±13 months in group I and 57±11 months in group II
Solaini et al[135]	CC0 100	+/- neo-or adjuvant chemotherapy	Open Coliseum	41.5	30	OXA 400mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ²	OS 60 months DFS 16 months	Mortality 13.1	115
Solomon et al[61]	CC0 56.1 CC1 36.7 CC2 7.1	+/- neo-adjuvant chemotherapy	Closed	41-43	90	MMC 40mg	OS 28 months DFS 13 months	Morbidity 52	42
Spiegelberg et al[136]	CC0 87 CC1 8 CC2/3 5	+/- neo-or adjuvant chemotherapy	Closed	42	30 OXA 90 MMC	MMC 30 mg/m ² OR OXA 300 mg/m ² + IV 5FU 400 mg/m ² + leucovorin 20 mg/m ² .	NR	Mortality 5	23.3
Spiliotis et al[46]	CC0/1 80.7 CC2 19	+/- neo-adjuvant chemotherapy	Closed	42	60-90	MMC 15mg/m ² OR OXA 360mg/m ²	OS (MMC) 54 months OS (OXA) 26 months	NR	28.2
Teo et al[137]	CC0 94	+/- adjuvant chemotherapy	Closed	42	60	MMC	DFS 9.4 months 1y DFS 43.8% 3y DFS 22.3% 5y DFS 22.3% Os 27.1 months 1y OS 83.7% 3y OS 38.2% 5y OS 19.1%	Mortality 0	24.7
Tonello et al[138]	CC0 88.6 CC1 11.4	+/- neo-adjuvant chemotherapy	NR	NR	NR	MMC OR OXA	OS 40.52 months 3y OS 60% 5y OS 34% DFS 15.71 months 3y DFS 6%	Morbidity 19.4 Mortality 8.3	NR
Vaira et al[35]	CC0 77.5 CC2 22.5	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Semi-closed	40.5-42	30-60	MMC 16mg/m ² + cisplatinum 100 mg/m ² OR OXA 460mg/m ² + IV 5FU OR MMC 35mg/m ²	OS 43 months	Morbidity 55 Mortality 2.5	NR
Van Eden et al[139]	NR	+/- systemic chemotherapy	Open Coliseum	42	30 OXA 90 MMC	OXA 460mg/m ² + IV 5FU 400mg/m ² + leucovorin 20 mg/m ² Or MMC 35 mg/m ²	DFS (MMC) 12.5 months DFS (OXA) 29.4 months	Mortality (MMC) 1.9 Mortality (OXA) 0	32.7

Van Oudheusden et al[62]	NR	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Open coliseum	41.1	90	MMC 35mg/m ²	OS SR 14.1 months OS OD 35.1 months 3 y OS SR 0% 3Y OS OD 44%	Mortality OD 1.2 Mortality SR 0	12.7
Van Oudheusden et al[140]	NR	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Open coliseum	41-42	90	MMC	OS 32.1 months	Morbidity 22.9 Mortality 1.8	16.2
Verwaal et al[30]	NR	Systemic chemotherapy 5 FU and leucovorin	NR	40	90	MMC max dose 70mg	OS 22.3 months	Mortality 8	21.6
Verwaal et al[54]	CC0 49 CC1/2 50	Systemic chemotherapy 5 FU and leucovorin	NR	41-42	90	MMC 15-35 mg/m ² max dose 70mg	OS 49.9 months	NR	41.6
Votanopoulos et al[65]	NR	+/- neo-adjuvant chemotherapy or radiation	NR	NR	NR	NR	OS RC 14.6 months OS CC 17.3 months 3y OS RC 28.2% 3y OS CC 25.1 %.	Mortality CC 5 Mortality RC 0 Morbidity CC 57 Morbidity RC 46	RC 40.1 CC 88.1
Witkamp et al[141]	NR	+ adjuvant chemotherapy 5FU/leucovorin	Closed	40-41	90	MMC 35 mg/m ²	2y OS 45% 3y OS 23%	Morbidity 38 Mortality 3	38
Yan et al[142]	CC0 82 CC1 6 CC2 8 CC3 4	NR	Open coliseum	42	90	MMC 10 - 12.5 mg/m ²	OS 29 months 3y OS 39%	Mortality 0	14
Yonemura et al[67]	CC0 76.1	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy FOLFOX(+bevacizumab) or FOLFIRI (+BV or +cetuxima) or Xeloda	Closed	42-43	60	MMC C 20 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ²	OS 24.4 months	Morbidity 42.9 Mortality 0,7	NR

Yu et al[143]	CC0/1 56.9	+ adjuvant chemotherapy	Closed	42	60	MMC 20mg/m ² OR OXA + 5FU	OS CC 34.0 ± 7.8 months OS RC 20.8 ± 13.2 months 1y OS CC 79% 2Y OS CC 68% 3Y OS CC 63% 4Y OS CC 68% 5Y OS CC 50% 1Y OS RC 51% 2Y OS RC 44% 3Y OS RC 10% 4Y OS RC 44% 5Y OS RC 0%	Morbidity 21.6	NR
Zanon et al[144]	CC1/2 88	+/- neo- adjuvant chemotherapy	Closed	42	60	MMC 15 mg/m ²	OS 30.3 months OS 1y 64% OS 2y 40%	Mortality 4 Morbidity 24	NR
Zager et al[145]	NR	NR	NR	NR	NR	MMC	OS 37.1 months DFS 10 months	Morbidity 12.4	28.3
Zhou et al[146]	CC0/1 59.6 CC2/3 40.4	+/- neo-adjuvant chemotherapy	Closed	42- 43	60	OXA 200 mg/m ² + raltitrexed 3 mg/m ² +/- lobaplatin 50 mg/ m ²	OS 24 months 1y OS 65% 2y OS 42.1%	Mortality 0 Morbidity NAC 40 Morbidity non- NAC 31.3	18.5
Zhou et al[147]	CC0/1 68.6 CC2/3 31.4	+/- neo-adjuvant systemic chemotherapy	Closed	43	60	OXA 200 mg/ m ² + raltitrexed 4 mg/m ² +/- lobaplatin 50 mg/m ²	OS 1y 81.3% OS 2y 58.0% OS 3y 42.9%	Mortality 0 Morbidity 24.3	26

NR; Not Reported, MMC; Mitomycin C, OXA; Oxaliplatin, 5FU; 5 Fluorouracil

5.2.1 Χαρακτηριστικά μελετών

Οι 87 επιλεγμένες μελέτες δημοσιεύτηκαν μεταξύ της χρονολογίας 2001 και 2023 και διεξήχθησαν μεταξύ της χρονολογίας 1992 και 2021. Το 72% (n=63) των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δημοσιεύθηκαν μεταξύ της χρονολογίας 2014 και 2023, υπογραμμίζοντας έτσι τη σταθερή αύξηση τα τελευταία σχεδόν 10 χρόνια. Είκοσι χώρες διεξήγαγαν τις επιλεγμένες μελέτες σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα στην Ευρώπη, Αμερική, Νοτιοανατολική και Δυτική Ασία και Αυστραλία. Πρώτη σε συχνότητα η Ολλανδία με 14 δημοσιευμένες μελέτες και ακολούθησαν οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (n=9), Ιταλία (n=9), Βέλγιο (n=6), Αυστραλία (n=5), Σουηδία (n=5), Γαλλία (n=5), Κίνα (n=5), Γερμανία (n=5), Ισραήλ(n=4), Καναδάς (n=3), Ισπανία (n=3), Κορέα (n=3) , Ταιβάν (n=2), Σιγκαπούρη (n=2), Σερβία (n=2), Ιαπωνία (n=2), Ελλάδα (n=1), Μαλαισία (n=1) και Ιρλανδία (n=1). Περίπου το 71% (n=62) των μελετών που επιλέγηκαν ήταν αναδρομικές μελέτες (retrospective) και το 25.2% (n=22) προοπτικές μελέτες κοόρτης (prospective). Μόνο 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Randomized Control Trials - RCTs) από τους Verwaal et al και Quenet et al (PRODIGE 7) συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση[30,52].

5.2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών

Συνολικά 9.791 ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις (σύγχρονες ή/και μετάχρονες) υποβλήθηκαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική και υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Σχεδόν 50% των μελετών (n=46) ανέφεραν τον τύπο της νόσου με βάση την έναρξη. Η σύγχρονη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αναφέρθηκε σε ποσοστό 49% των μελετών, ενώ η μετάχρονη νόσος 42,6 %. Το μέγεθος του δείγματος των ασθενών που παρουσίασαν οι μελέτες κυμαίνονταν από 18 έως 584 ασθενείς και η μέση ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 44.5 έως 66 έτη. Η έκταση του κολο-ορθικού καρκίνου με περιτοναϊκή συμμετοχή βαθμολογήθηκε διεγχειρητικά σε όλες τις μελέτες σύμφωνα με το PCI score. Η μέση τιμή του PCI score αναφέρθηκε σε 54% (n=47) των μελετών και κυμάνθηκε από 4 έως 17.6.

5.2.3 Θεραπευτική προσέγγιση

Εξήντα ένα μελέτες (70.1%) αναφέρθηκαν στην πληρότητα της χειρουργικής επέμβασης και βαθμολόγησαν σύμφωνα με το CC score. CC0, CC1 και CC2 εκτελέστηκε σε 80.8 %, 20.7% και 8.8% των ασθενών αντίστοιχα. Εβδομήντα μελέτες (80,4%) χορήγησαν συνδυαστικά συστηματική θεραπεία στους ασθενείς (προεχειρητική ή/και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία). Παρατηρήθηκε ποικιλομορφία στα πρωτόκολλα θεραπείας, ειδικότερα στο χρονοδιάγραμμα και στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν: FOLFOX; folinic acid (leucovorin) + 5 fluorouracil + oxaliplatin ή FOLFIRI; folinic acid + 5 fluorouracil + irinotecan ή FOLFOXIRI; folinic acid + 5 fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan ή XELODA; capecitabine ή CAPOX; capecitabine +

oxaliplatin, +/- BEVACIZUMAB (anti-VEGF) ή CETUXIMAB (anti-EGFR). Η χειρουργική τεχνική της HIPEC διενεργήθηκε με την ανοικτή μέθοδο Κολοσσαίου σε ποσοστό 28.7%, ενώ η κλειστή μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε ποσοστό 26.4%. Δέκα μελέτες (11.4%) ανέφεραν την χρήση και των δύο τεχνικών, 1 μελέτη (1.1%) χρησιμοποίησε την ημίκλειστη μέθοδο και 28 μελέτες (32,1%) δεν αναφέρθηκαν στην τεχνική. Η ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με βάση τη Μιτομυκίνη C (mitomycin C – MMC) παρατηρήθηκε πιο συχνά με ποσοστό 41.3% (n=36), είτε μόνη (61.1%), είτε σε συνδυασμό (38.9%) με ενδοφλέβια 5-φθορουρακίλη (5 fluorouracil – 5FU με δόση 400mg/m²) και λευκοβορίνη – φολινικό οξύ (leucovorin – folinic acid με δόση μεταξύ 20-80mg/m²), ή σισπλατίνη (cisplatin με δόση μεταξύ 50-120mg/m²) ή δοξορουβικίνη (doxorubicin με δόση 15 mg/m²). Παρατηρήθηκε ετερογένεια στις μελέτες σχετικά με την θεραπευτική δόση της Μιτομυκίνης, η οποία κυμάνθηκε μεταξύ 10-70 mg/m². Δύο μελέτες από τους Verwaal et al χορήγησαν την MMC κλασματικά, σε 3 στάδια με αρχική δόση 15mg/m² και μέγιστη δόση 70mg, 50% σε χρόνο μηδέν, 25% μετά από 30 λεπτά και 25% μετά από 60 λεπτά[30,54]. Η Οξαλιπλατίνη (oxaliplatin – OXA) παρατηρήθηκε ως πρωτόκολλο ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας στο 16% των μελετών (n=14), είτε μόνη (21.5%), είτε σε συνδυασμό (78.5%) με ενδοφλέβια 5FU(με δόση μεταξύ 400 - 650mg/m²) και leucovorin (με δόση μεταξύ 20 - 60 mg/m²), ή/και irinotecan (με δόση μεταξύ 200-500mg/m²), ή raltitrexed (με δόση 4 mg/m²) +/- lobarplatin (με δόση 50 mg/m²). Η δόση του φαρμάκου της οξαλιπλατίνης κυμάνθηκε μεταξύ 200-460 mg/m² και παρουσίασε μεγαλύτερη ομοιογένεια σε σύγκριση με την MMC. Η δόση 460 mg/m² παρατηρήθηκε πιο συχνά με ποσοστό 64.2%. Τριάντα-δύο μελέτες (36.7%) ανέφεραν την χρήση και των δυο φαρμάκων και 5 (5.7%) μελέτες δεν ανέφεραν τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποίησαν. Η χρονική διάρκεια της HIPEC αναφέρθηκε σε 73 μελέτες (83.9%) και κυμάνθηκε μεταξύ 30 έως 120 λεπτά. Η διάρκεια της HIPEC εξαρτήθηκε από τον θεραπευτικό παράγοντα: 30 λεπτά για την Oxaliplatin based HIPEC και 90 λεπτά για την MMC based HIPEC. Εξήντα-εννέα μελέτες (79.3%) ανέφεραν την ενδοκοιλιακή θερμοκρασία (40 - 43.5°C) κατά την διάρκεια της HIPEC. Η θερμοκρασία 42°C χρησιμοποιήθηκε πιο συχνά (46.7%).

5.2.4 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

Εξήντα μελέτες (68.9%) αναφέρθηκαν στην χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, 12 έως 115 μήνες. Η μέση συνολική επιβίωση αναφέρθηκε σε ογδόντα μελέτες (91.9%) και κυμάνθηκε από 13.7 έως 83.3 μήνες με μέσο όρο 31.3 μήνες. Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης 1,2,3 και 5 ετών κυμαίνονταν μεταξύ 63.6-98%, 20-88.7%, 10-87.8% και 0-66.8%, αντίστοιχα. Η συνολική διάρκεια επιβίωσης ελεύθερης νόσου αναφέρθηκε σε 25 μελέτες (28,7%) και κυμάνθηκε από 0 έως 29.4 μήνες με μέσο όρο 15.1 μήνες. Τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου 1,3 και 5 ετών κυμάνθηκαν μεταξύ 17.5 – 65.8 %, 6-29% και 6-52.3%, αντίστοιχα. Εξήντα-οκτώ μελέτες (78.1%) παρουσίασαν αποτελέσματα συνολικής νοσηρότητας ή/και θνησιμότητας. Η συνολική νοσηρότητα μετά από CRS

και HIPEC κυμάνθηκε μεταξύ 6.5 έως 75%. Οι πιο συχνές επιπλοκές που σημειώθηκαν στις μελέτες περιλάμβαναν την αναστοματική διαφυγή, τον μετεγχειρητικό ειλεδό, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, την φλεγμονή ή διάσπαση του τραύματος, την διάτρηση εντέρου, παγκρεατικό συρίγγιο και το ενδοκοιλιακό απόστημα. Η θνησιμότητα κυμάνθηκε από 0% έως 34%.

5.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.3.1 Προγνωστικοί παράγοντες

Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν εντοπίσει διάφορους κλινικο-παθολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα των ασθενών. Θετικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες αποτελούν η ηλικία μικρότερη των 65 ετών, οι χαμηλοί δείκτες περιτοναϊκής καρκινώματος (PCIs), η πλήρης ή σχεδόν πλήρης κυτταρομείωση (CCscore), η χαμηλή τιμή καρκινικού εμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας. Αρνητικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η κακή ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις, η πρωτοπαθής νόσος στο ορθό, η περιεγχειρητική νοσηρότητα, η νέο-επικουρική χημειοθεραπεία και οι ηπατικές μεταστάσεις[55-60].

Ο πληθυσμός των ασθενών στις περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν είτε μέσης ηλικίας είτε ηλικιωμένοι. Ωστόσο, μια αναδρομική μελέτη από τους Solomon et al κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι νεότεροι ασθενείς με CRC παρουσίαζαν συχνότερα PM κατά τη διάγνωση και παρά τα παρόμοια περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά, οι νεότεροι ασθενείς επέδειξαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία[61]. Οι Van Oudheusden et al, έδειξαν ότι οι ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από αυτή των ασθενών με κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα (35.1 μήνες έναντι 14.1 μήνες, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα βρήκαν ότι ασθενείς με όγκους από το δεξιό κόλο φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους όγκους που ξεκινούν από το αριστερό κόλο[62]. Οι Kelly et al, παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο από το δεξιό κόλο ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και πιο συχνά παρουσίαζαν ιστολογία όγκου με signet ring cell. Η μέση συνολική επιβίωση αυτών των ασθενών ήταν χειρότερη σε σύγκριση με την μέση συνολική επιβίωση στους ασθενείς με καρκίνο από το αριστερό κόλο (36 μήνες έναντι 69 μήνες, αντίστοιχα)[63]. Οι Adileh et al, παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα: μέση συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο στο δεξιό κόλο 36.6 μήνες και 83.3 μήνες σε ασθενείς με καρκίνο στο αριστερό κόλο[64]. Επιπρόσθετα, οι Votanopoulos et al, παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα μέσης επιβίωσης και ποσοστό 3ετής επιβίωσης σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο στο κόλο σε σύγκριση με τους ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο στο ορθό (17.3 μήνες έναντι 14.6 μήνες και 25.1% έναντι 28.2%, αντίστοιχα). Ο καρκίνος του ορθού δίνει λιγότερο συχνά περιτοναϊκές μεταστάσεις σε σύγκριση με τον

καρκίνο του παχέος εντέρου. Ωστόσο, όταν ο ορθικός καρκίνος διεισδύει στο περιτόναιο τότε σχετίζεται με πιο προχωρημένη νόσο, επιθετική βιολογία καρκίνου και πιθανότητα μη ανιχνεύσιμη μικρομεταστατική νόσο[65]. Το PCI score>20 θεωρείται συχνά αντένδειξη για CRS και HIPEC. Οι Birgisson et al, παρουσίασαν τα αποτελέσματα από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CRS και HIPEC με PCI >20 και PCI<20. Οι ασθενείς με PCI>20 είχαν μέση συνολική επιβίωση 20 μήνες και 7% 5ετή επιβίωση, ενώ οι ασθενείς με PCI<20 είχαν μέση συνολική επιβίωση 33 μήνες και 23% 5ετή επιβίωση[66]. Οι Yonemura et al, παρουσίασαν αποτελέσματα 142 ασθενών με CRC και PM που υποβλήθηκαν σε CRS και HIPEC. Πλήρης κυτταρομείωση (CC0) παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με PCI score<10. Επιπλέον οι ασθενείς με CC0 είχαν καλύτερη μέση επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με CC1, 25.9 μήνες έναντι 8 μήνες[67]. Η έναρξη της περιτοναϊκής νόσου και η επίπτωση στην επιβίωση δεν έχει περιγραφεί επαρκώς στην βιβλιογραφία. Ωστόσο, οι Dietz et al, θεωρούν την σύγχρονη περιτοναϊκή νόσο πιο επιθετική σε σύγκριση με την μετάχρονη αλλά δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών[68]. Η νόσος με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις θεωρήθηκε αρχικά μη εξαιρέσιμη κατάσταση λόγω κακής πρόγνωσης. Την τελευταία δεκαετία, αρκετές δημοσιεύσεις έχουν δείξει βελτίωση της επιβίωσης μετά από σύγχρονη εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων χωρίς προσθήκη νοσηρότητας. Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον αριθμό των ηπατικών μεταστάσεων που περιορίζει την ένδειξη για CRS και HIPEC εφόσον μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρης εκτομή. Η παρουσία της ηπατικής μεταστατικής νόσου με PM, δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για CRS και HIPEC[4].

5.3.2 Συστηματική χημειοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της νέο-επικουρικής και επικουρικής συστηματικής χημειοθεραπείας για ασθενείς με CRC και PM παραμένει αμφιλεγόμενη μεταξύ διαφορετικών δημοσιεύσεων. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία αντιμετωπίζει τυχόν επιμένον μικρο-μεταστατική νόσο και μειώνει την πιθανότητα τοπο-περιοχικής υποτροπής. Μια τρέχουσα τυχαιοποιημένη μελέτη CAIRO6 σκοπεύει να αξιολογήσει τον ρόλο της περιεγχειρητικής συστηματικής χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με CRS και HIPEC σε σύγκριση με την upfront CRS και HIPEC[69]. Οι Glockzin et al, δημοσίευσαν μια αναδρομική πολυκεντρική open-label, single-arm, single-stage phase 2 COMPATAC κλινική δοκιμή όπου οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία + cetuximab και CRS + HIPEC σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία + cetuximab. Βρήκαν ότι από όλα τα συμβάντα νοσηρότητας, το 36,4% σχετιζόταν με την συστηματική χημειοθεραπεία και το 22,7% με την χειρουργική επέμβαση, ενώ το 40,9% δεν σχετιζόταν άμεσα[70]. Οι Repullo et al, σε μια αναδρομική μελέτη, σύγκριναν τα αποτελέσματα ασθενών που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και CRS και HIPEC (PCT+ group) με τα αποτελέσματα ασθενών που έλαβαν CRS και HIPEC μόνο (PCT-group). Τα ποσοστά 1,3,5ετής συνολικής επιβίωσης στο PCT+ group ήταν 98%, 59% και 35%

αντίστοιχα, ενώ στο PCT- group αντιστοιχούσαν σε 97%, 77% και 56%. Τα ποσοστά 1,3,5ετής ελεύθερης νόσου στο PCT+ group ήταν 47%, 13% και 6% αντίστοιχα ενώ στο PCT- group αντιστοιχούσαν σε 58%, 29% και 26%. Τα αποτελέσματα αυτά δεν έδειξαν ξεκάθαρο όφελος της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας[71].

Σύμφωνα με την νεότερη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι δεν μπορούν να αποδοθούν οφέλη επιβίωσης στη χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας στους ασθενείς με CRC και PM. Η νέο-επικουρική θεραπεία έχει δείξει βελτίωση επιβίωσης σε μερικές δημοσιεύσεις, ενώ σε δύο άλλες εργασίες αναφέρθηκε χειρότερη πρόγνωση όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε νέο-επικουρική χημειοθεραπεία[72-75]. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της χειρουργικής επέμβασης μετά από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, όπως το bevacizumab – αναστολέας του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF (vascular endothelial growth factor) που έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για αναστομωτικές διαφυγές λόγω της επίδρασης του στην αναγέννηση των ιστών. Η αναδρομική μελέτη των Eveno et al, έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της μείζονος νοσηρότητας (κυρίως λόγω ενδοκοιλιακών αποστημάτων) όταν το bevacizumab συμπεριλήφθηκε στη νέο-επικουρική θεραπεία[76]. Επιπρόσθετα, οι Ceelen et al, δημοσίευσαν την εμπειρία τους χρησιμοποιώντας νέο-επικουρικά σχήματα bevacizumab και διαπίστωσαν επιδείνωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας αλλά ευεργετική επίδραση στη συνολική επιβίωση[77].

Η νεότερη βιβλιογραφία υποστηρίζει θετική επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας στη συνολική επιβίωση, παρά την ετερογένεια των μελετών. Η κλινική αξία των βιολογικών παραγόντων παραμένει αβέβαιη. Η θεωρία του αποκλεισμού της αγγειογένεσης ήταν ένα νέο υποσχόμενο εργαλείο για τον μεταστατικό CRC και είχε κερδίσει δημοτικότητα τα τελευταία χρόνια. Προηγούμενες δημοσιεύσεις δεν περιέγραψαν αύξηση στην επιβίωση χρησιμοποιώντας αυτούς τους παράγοντες μετά από την εκτομή ή σε ανεγχείρητη νόσο[8]. Αντίθετα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση για τα διάφορα είδη των θεραπειών με συνδυασμό αντι-VEGF παράγοντα έχει δείξει σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη, στην συνολική επιβίωση και στο ποσοστό ανταπόκρισης[78]. Ο αριθμός των κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας δεν φαίνεται να έχει σαφή σχέση με την επιβίωση. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη που περιλαμβάνει έξι δοκιμές φάσης III που αξιολογούν τη μη κατωτερότητα της χορήγησης 3 έναντι 6 μηνών επικουρικής σύγχρονης χημειοθεραπείας με FOLFOX ή CAPOX, έδειξε ότι η βμνη διάρκεια της θεραπείας με FOLFOX αύξησε το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο, ιδιαίτερα μεταξύ ασθενών με υψηλού κινδύνου καρκίνους (T4, N2 ή και τα δύο). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε και στους 3 μήνες χημειοθεραπείας για ασθενείς χαμηλού κινδύνου για το σχήμα CAPOX[79]. Ο σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας για καλύτερη επιβίωση είναι η ριζική εκτομή

του όγκου με θεραπευτικό σκοπό, έτσι η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση του όγκου και την πληρότητα της κυτταρομείωσης[8].

5.3.3 Ο ρόλος της CRS και HIPEC

Οι αρχικές ανησυχίες σχετικά με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της επέμβασης έχουν επιλυθεί από πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια που έχουν δείξει βελτιωμένα αποτελέσματα ασθενών[55,56,80]. Σε όλες τις σειρές ασθενών, η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα προσδιορίστηκαν κυρίως από παράγοντες που σχετίστηκαν με τη χειρουργική επέμβαση, όπως ο αριθμός των αναστομών, οι επεμβάσεις περιτονεκτομής ή η απώλεια αίματος. Ωστόσο, η τοξικότητα που αποδίδεται στη θεραπεία με HIPEC ήταν σχετικά σπάνια[5]. Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση από τους Yan et al διαπίστωσε ότι το συνολικό ποσοστό νοσηρότητας κυμαινόταν από 23% έως 44% και το ποσοστό θνησιμότητας κυμαινόταν από 0% έως 12% , οι οποίες είναι συγκρίσιμες με άλλες μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις[81]. Επιπλέον, μια μελέτη των Foster et al βρήκε ότι η CRS και η HIPEC είχε χαμηλότερο κίνδυνο 30 -day θνητότητας, σε σχέση με άλλες μείζον ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις (Whipple, ηπατεκτομή, οισοφαγεκτομή) [82]. Οι Baratti et al, παρουσίασαν τα αποτελέσματα της θνητότητας και των μείζον επιπλοκών 101 ασθενών που υποβλήθηκαν σε CRS και mitomycin-C plus cisplatin-HIPEC. Η θνητότητα εκτιμήθηκε 3% και η νοσηρότητα 23.8%. Τα ποσοστά 5ετής ελεύθερης νόσου επιβίωσης και της 5ετής συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς που είχαν μείζον επιπλοκές ήταν χειρότερα, 14.3% και 11.7% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν μείζον επιπλοκές, 52.3% και 58.8% αντίστοιχα. Επιπρόσθετα παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με μείζονες επιπλοκές και χειρότερη επιβίωση είχαν PCI score>19, χαμηλό performance status και ηπατικές μεταστάσεις. Οι μείζον επιπλοκές που περιγράφηκαν περιλάμβαναν την αναστομωτική διαφυγή και διάτρηση εντέρου, το ενδοκοιλιακό απόστημα, το παγκρεατικό συρίγγιο, την παγκρεατίτιδα, το ουρητηρικό συρίγγιο, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, την πλευριτική συλλογή, την αναπνευστική ανεπάρκεια, την σήψη, την νεφρική ανεπάρκεια και την ηπατοτοξικότητα[83]. Αν και υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν την προσθήκη της HIPEC στο CRS, τα πλείστα είναι χαμηλού επιπέδου και κακής ποιότητας. Η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική μελέτη PRODIGE-7, έδειξε ότι η προσθήκη της HIPEC με βάση την οξαλιπλατίνη στο CRS δεν επηρέασε σημαντικά τη συνολική επιβίωση ή την επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με το CRS μόνο. Ωστόσο, ένα πολύ προσεκτικά επιλεγμένο σύνολο ασθενών, μπορεί επωφεληθεί από την HIPEC, ειδικά οι ασθενείς με χαμηλότερο φορτίο περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης PCI 10-15[52].

Οι 87 επιλεγμένες μελέτες που περιγράφουν την χρήση της CRS και HIPEC σε ασθενείς με CRC και PM παρουσίασαν ετερογένεια και στερούνται ομοιομορφίας, όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, τους ασθενείς, την χειρουργική μέθοδο της CRS και HIPEC, τις επικουρικές θεραπείες και την

αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει μια απλοποιημένη επισκόπηση της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας που σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά και την επιλογή των ασθενών, τα πρωτόκολλα και την τεχνική της HIPEC και τα αποτελέσματα. Περισσότερες από τις μισές μελέτες είχαν αναδρομικό χαρακτήρα και διεξήχθησαν στην Ευρώπη. Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CRS και HIPEC έλαβαν συστηματική χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοικτή μέθοδο Κολοσσαίου ή κλειστή μέθοδο HIPEC. Η MMC based HIPEC για 90 λεπτά και η oxaliplatin based HIPEC για 30 λεπτά, σε ενδοκοιλιακή θερμοκρασία 42 °C χρησιμοποιήθηκαν πιο συχνά ως πρωτόκολλα ενδοπεριτοναϊκής θεραπείας. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν χαμηλή θνησιμότητα, αποδεκτή νοσηρότητα και βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με κολορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Παρά τα 20 χρόνια χρήσης της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας και κυτταρομειωτικής χειρουργικής, τα πρωτόκολλα HIPEC στερούνται τυποποίησης, δεδομένου του μικρού αριθμού ιατρικών κέντρων και των εξειδικευμένων χειρουργών παγκοσμίως που την παρέχουν. Η CRS και HIPEC είναι χειρουργικά απαιτητική τεχνική με σχετικά υψηλή καμπύλη εκμάθησης. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση διενεργήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια και ιατρικά κέντρα, από χειρουργικές ομάδες με διαφορετικά επίπεδα εμπειρίας και είχαν διαφορετική μετεγχειρητική παρακολούθηση και επιτήρηση.

Αυτή η μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς, που αποδίδονται κυρίως στις διαφορές των συμπεριλαμβανομένων μελετών, όπως τα μεταβλητά μεγέθη δείγματος πληθυσμού, την μεθοδολογία και το σφάλμα επιλογής (selection bias) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CRS και HIPEC. Η καταχώρηση και αφομοίωση των δεδομένων σε αυτή την ανασκόπηση ήταν αρκετά απαιτητική λόγω της σημαντικής ετερογένειας που παρατηρήθηκε μεταξύ των μελετών. Μόνο δυο ολοκληρωμένα RCT συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση και αυτό αντικατοπτρίζει την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων τυχαιοποιημένων μελετών προκειμένου να λάβουμε καλύτερα evidence based level αποτελέσματα και συμπεράσματα.

5.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία προτείνει ότι η CRS και η HIPEC προσφέρει καλύτερη επιβίωση στους ασθενείς με CRC και PM σε σύγκριση με του ασθενείς που λαμβάνουν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία. Αν και έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι ο συνδυασμός της CRS και HIPEC σχετίζεται με χαμηλή θνησιμότητα, αποδεκτή νοσηρότητα και βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης, η χρήση της HIPEC παραμένει αμφιλεγόμενη, ειδικότερα μετά τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής PRODIGE-7 που δεν υποστήριξε την προσθήκη της HIPEC. Ο σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας για καλύτερη επιβίωση είναι η ριζική εκτομή του όγκου με θεραπευτικό σκοπό, έτσι η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση του όγκου

και την πληρότητα της κυτταρομείωσης. Περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες μπορούν να βοηθήσουν στον ομοιόμορφο καθορισμό σχετικά με την επιλογή ασθενών και την τεχνική CRS και HIPEC. Αυτή η ανασκόπηση είναι μοναδική, καθώς συμπεριλαμβάνει τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών σε συστηματική ανασκόπηση που έχει δημοσιευθεί έως σήμερα στην βιβλιογραφία και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανάπτυξη μιας διεθνούς συναίνεσης σχετικά με την χρήση της CRS και HIPEC σε ασθενείς με CRC και PM.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization. <https://www.iarc.who.int/cancer-type/colorectal-cancer>
2. Rosa F, Galiandro F, Ricci R, Di Miceli D, Quero G, Fiorillo C, Cina C, Alfieri S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal metastases: analysis of short- and long-term outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 Dec;406(8):2797-2805.
3. Bakkers C, van Erning FN, Rovers KP, Nienhuijs SW, Burger JW, Lemmens VE, Aalbers AG, Kok NF, Boerma D, Brandt AR, Hemmer PH, van Grevenstein WM, de Reuver PR, Tanis PJ, Tuynman JB, de Hingh IH. Long-term survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using mitomycin C or oxaliplatin in colorectal cancer patients with synchronous peritoneal metastases: A nationwide comparative study. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Oct;46(10 Pt A):1902-1907.
4. Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, Briceño-Delgado J. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019 Jul 21;25(27):3484-3502.
5. Massalou D, Benizri E, Chevallier A, Duranton-Tanneur V, Pedeutour F, Benchimol D, Béréder JM. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: Novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg* 2017; 213: 377-387.
6. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis Markers* 2004; 20: 199-206.
7. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: Results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 126-132.
8. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Kim C, Kim JH, Heo SJ, Park HS, Kim JH, Kim NK, Min BS, Kim H, Koom WS, Shin SJ. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016; 115: 25-33.
9. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e47054.
10. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: Genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel)* 2018; 6.
11. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, Tie J, Padbury R, Price T, Wong R, Shapiro J, Nott L, Lee M, Chua YJ, Craft P, Piantadosi C, Sorich M, Gibbs P, Yip D. The survival outcome of patients

- with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Acta Oncol* 2018; 57: 1438-1444.
12. Chen KH, Lin YL, Liao JY, Tsai JH, Tseng LH, Lin LI, Liang JT, Lin BR, Hung JS, Chang YL, Yeh KH, Cheng AL. BRAF mutation may have different prognostic implications in early- and late-stage colorectal cancer. *Med Oncol* 2016; 33: 39.
 13. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Haigis KM, Fuchs CS, Ogino S. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4753-4763.
 14. Schneider MA, Eden J, Pache B, Laminger F, Lopez-Lopez V, Steffen T, Hübner M, Kober F, Roka S, Campos PC, Roth L, Gupta A, Siebenhüner A, Kepenekian V, Passot G, Gertsch P, Glehen O, Lehmann K. Mutations of RAS/RAF Proto-oncogenes Impair Survival After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Metastasis of Colorectal Origin. *Ann Surg* 2018; 268: 845-853.
 15. Harper MM, Kim J, Pandalai PK. Current Trends in Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Disease from Appendiceal and Colorectal Malignancies. *J Clin Med*. 2022 May 18;11(10):2840.
 16. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7692-707.
 17. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocyto-chemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1993; 142: 981-986
 18. Pocard M, Debryne P, Bras-Gonçalves R, Mareel M, Dutrillaux B, Poupon MF. Single alteration of p53 or E-cadherin genes can alter the surgical resection benefit in an experimental model of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1106-1112.
 19. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res* 2007; 67: 8223-8228.
 20. Khawar IA, Kim JH, Kuh HJ. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. *J Control Release* 2015; 201: 78-89.
 21. Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995; 130: 387-393.
 22. Flood M, Narasimhan V, Waters P, Ramsay R, Michael M, Warriar S, Heriot A. Survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal

- metastases: A systematic review and discussion of latest controversies. *Surgeon*. 2021 Oct;19(5):310-320.
23. Koumpa FS, Xylas D, Konopka M, Galea D, Veselkov K, Antoniou A, Mehta A, Mirnezami R. Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review of Current and Emerging Trends in Clinical and Translational Research. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Apr 1;2019:5180895.
 24. Lloyd JM, McIver CM, Stephenson SA, Hewett PJ, Rieger N, Hardingham JE. Identification of early-stage colorectal cancer patients at risk of relapse post-resection by immunobead reverse transcription-PCR analysis of peritoneal lavage fluid for malignant cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 417-423.
 25. Altomare DF, Tedeschi M, Rotelli MT, Bocale D, Piscitelli D, Rinaldi M. Lack of prognostic role of pre- and postoperative peritoneal cytology and cytokeratin PCR-expression on local recurrence after curative anterior resection for mid-low rectal cancer. *Updates Surg* 2011; 63: 109-113.
 26. Bae SJ, Shin US, Ki YJ, Cho SS, Moon SM, Park SH. Role of peritoneal lavage cytology and prediction of prognosis and peritoneal recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 266-273.
 27. Klaver CE, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tanis PJ; research committee of the European Society of Coloproctology. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: A systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 2017; 19: 224-236.
 28. Dohan A, Hobeika C, Najah H, Pocard M, Rousset P, Eveno C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg*. 2018 Sep;155(4):293-303.
 29. Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 114-119.
 30. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. 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 Oct 15;21(20):3737-43.
 31. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63-68.

32. Yano H. Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020 Nov;33(6):372-376.
33. Ammerata G, Filippo R, Laface C, Memeo R, Solaini L, Cavaliere D, Navarra G, Ranieri G, Currò G, Ammendola M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and colorectal cancer: From physiology to surgery. *World J Clin Cases.* 2022 Oct 26;10(30):10852-10861.
34. Crezee J, Franken NAP, Oei AL. Hyperthermia-Based Anti-Cancer Treatments. *Cancers (Basel)* Mar 12;13(6):1240.
35. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S, de Marco G, D'Alessandro M, Fiorentini G, De Simone M. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo.* 2010 Jan-Feb;24(1):79-84.
36. Bushati M, Rovers KP, Sommariva A, Sugarbaker PH, Morris DL, Yonemura Y, Quadros CA, Somashekhar SP, Ceelen W, Dubé P, Li Y, Verwaal VJ, Glehen O, Piso P, Spiliotis J, Teo MCC, González-Moreno S, Cashin PH, Lehmann K, Deraco M, Moran B, de Hingh IHJT. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2018 Dec;44(12):1942-1948.
37. Sugarbaker PH, Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. Grand Rapids, Michigan. 2005:12-24.
38. Ha HI, Lim MC. How do we perform hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer? -a narrative review. *Gland Surg.* 2021 Mar;10(3):1235-1243.
39. González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: methodology and safety considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:543-5
40. Rodríguez Silva C, Moreno Ruiz FJ, Bellido Estévez I, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017;15:51.
41. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol* 2015;2015:610597
42. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S, de Marco G, D'Alessandro M, Fiorentini G, De Simone M. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo.* 2010 Jan-Feb;24(1):79-84.

43. Macrì A, Arcoraci V, Belgrano V, Caldana M, Carbonari L, Cioppa T, De Cian F, De Manzoni G, De Simone M, Giardina C, Muffatti F, Orsenigo E, Robella M, Roviello F, Saladino E, Sammartino P, Vaira M. Short-term outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy used as treatment of colo-rectal carcinomatosis: a multicentric study. *Updates Surg.* 2020 Mar;72(1):163-170.
44. Sommariva A, Valle M, Gelmini R, Tonello M, Carboni F, De Manzoni G, Sorrentino L, Pasqual EM, Bacchetti S, Sassaroli C, Di Giorgio A, Framarini M, Marrelli D, Casella F, Federici O. Laparoscopic Cytoreduction Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Peritoneal Surface Malignancies (PSM): Italian PSM Oncoteam Evidence and Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 31;15(1):279.
45. Zhang X, Wu Q, Wei M, Deng X, Gu C, Wang Z. Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(10):1831-1839.
46. Spiliotis J, Kalles V, Prodromidou A, Raptis A, Ferfelis M, Christopoulou A, Tsiatas M. Mitomycin-C versus oxaliplatin during cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases secondary to colorectal carcinoma: a retrospective analysis. *J BUON.* 2021 Jul-Aug;26(4):1260-1265.
47. Benzaquen E, Wang Y, Wiseman S, Rosenfeld V, Sideris L, Dubé P, et al. Morbidity associated with the use of oxaliplatin versus mitomycin C in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal or appendiceal origin: a multi-institutional comparative study. *Can J Surg.* 2021;64(2):E111-E118
48. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010; 116:3756-62.
49. Chua TC, Morris DL, Saxena A, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1560-7.
50. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):681-5.
51. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 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;15:2426–32.

52. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, Facy O, Arvieux C, Lorimier G, Pezet D, Marchal F, Loi V, Meeus P, Juzyna B, de Forges H, Paineau J, Glehen O; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):256-266
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
54. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2004 Jun;91(6):739-46.
55. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006;243:212–222.
56. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg.* 2004;91:747–754.
57. Narasimhan V, Britto M, Pham T, et al Evolution of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: 8-Year Single-Institutional Experience. *Dis Colon Rectum.* 2019 Oct;62(10):1195-1203.
58. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;263:1102–1111.
59. Rodríguez Silva C, Moreno Ruiz FJ, Bellido Estévez I, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2017;15:51.
60. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99:699–705.
61. Solomon D, DeNicola NL, Feferman Y, Bekhor E, Reppucci ML, Feingold D, Aycart SN, Magge DR, Golas BJ, Labow DM, Sarpel U. More Synchronous Peritoneal Disease but Longer Survival in Younger Patients with Carcinomatosis from Colorectal Cancer Undergoing

- Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Mar;26(3):845-851.
62. van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Luyer P, de Hingh IH. Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *J Surg Oncol*. 2015 Feb;111(2):237-42.
63. Kelly KJ, Alsayadnasser M, Vaida F, Veerapong J, Baumgartner JM, Patel S, Ahmad S, Barone R, Lowy AM. Does Primary Tumor Side Matter in Patients with Metastatic Colon Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2019 May;26(5):1421-1427.
64. Adileh M, Yuval JB, Walch HS, Chatila WK, Yaeger R, Garcia-Aguilar J, Schultz N, Paty PB, Cercek A, Nash GM. Primary Tumor Location and Outcomes After Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases of Colorectal Origin. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):1109-1117.
65. Votanopoulos KI, Swett K, Blackham AU, Ihemelandu C, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1088-92.
66. Birgisson H, Enblad M, Artursson S, Ghanipour L, Cashin P, Graf W. Patients with colorectal peritoneal metastases and high peritoneal cancer index may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Dec;46(12):2283-2291.
67. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *ScientificWorldJournal*. 2013 Apr 18;2013:978394.
68. Dietz MV, van Kooten JP, Said I, Brandt-Kerkhof ARM, Verhoef C, Bremers AJA, de Wilt JHW, de Reuver PR, Madsen EVE. Survival Outcomes After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Synchronous Versus Metachronous Onset of Peritoneal Metastases of Colorectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct;29(11):6566-6576.
69. Rovers KP, Bakkers C, Simkens GAAM, Burger JWA, Nienhuijs SW, Creemers GM, Thijs AMJ, Brandt-Kerkhof ARM, Madsen EVE, Ayez N, de Boer NL, van Meerten E, Tuynman JB, Kusters M, Sluiter NR, Verheul HMW, van der Vliet HJ, Wiezer MJ, Boerma D, Wassenaar ECE, Los M, Hunting CB, Aalbers AGJ, Kok NFM, Kuhlmann KFD, Boot H, Chalabi M, Kruijff S, Been LB, van Ginkel RJ, de Groot DJA, Fehrmann RSN, de Wilt JHW, Bremers AJA, de Reuver PR, Radema SA, Herbschleb KH, van Grevenstein WMU, Witkamp AJ, Koopman M, Haj Mohammad N, van Duyn EB, Mastboom WJB, Mekenkamp LJM, Nederend

- J, Lahaye MJ, Snaebjornsson P, Verhoef C, van Laarhoven HWM, Zwinderman AH, Bouma JM, Kranenburg O, van 't Erve I, Fijneman RJA, Dijkgraaf MGW, Hemmer PHJ, Punt CJA, Tanis PJ, de Hingh IHJT; Dutch Peritoneal Oncology Group (DPOG); Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer*. 2019 Apr 25;19(1):390.
70. Glockzin G, Zeman F, Croner RS, Königsrainer A, Pelz J, Ströhlein MA, Rau B, Arnold D, Koller M, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17(4):285-296.
71. Repullo DJ, Barbois S, Leonard D, Bohlok A, Van den Audenaeren ET, Hendlisz A, Van den Eynde M, Donckier V, Kartheuser A, Liberale G. The absence of benefit of perioperative chemotherapy in initially resectable peritoneal metastases of colorectal cancer origin treated with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jul;47(7):1661-1667.
72. Waite K, Youssef H. The Role of Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Chemotherapy with Cytoreductive Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 705-720.
73. Gilly FN; International Registry of Colorectal Carcinomatosis. Phase II studies: International registry of colorectal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 648-654.
74. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, GomezPortilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-3292.
75. Hompes D, Aalbers A, Boot H, van Velthuysen ML, Vogel W, Prevoo W, van Tinteren H, Verwaal V. A prospective pilot study to assess neoadjuvant chemotherapy for unresectable peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: O264-O272.
76. Eveno C, Passot G, Goéré D, Soyer P, Gayat E, Glehen O, Elias D, Pocard M. Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jun;21(6):1792-800.

77. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte DV, Pattyn P. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Sep;21(9):3023-8.
78. Xu R, Xu C, Liu C, Cui C, Zhu J. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8605-8621.
79. Shi Q, Sobrero A, Shields A, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Sougklakos I, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt J, Bonnetain F, Watanabe T, Boukovinas I, Renfro L, Grothey A, Niedzwiecki D, Torri V, Andre T, Sargent D, Iveson T. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2017; 35.
80. Elias D, Delpero JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cyto-reductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:518–521.
81. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4011–4019.
82. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, Bartlett D, Smith L. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e186847.
83. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A, Virzi S, Leo E, Deraco M. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jul;57(7):858-68.
84. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G, Glehen O, Gomez-Portilla A, González-Moreno S, Goodman M, Halkia E, Kusamura S, Moller M, Passot G, Pocard M, Salti G, Sardi A, Senthil M, Spiliotis J, Torres-Melero J, Turaga K, Trout R. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*. 2014 Dec;110(7):779-85.

85. Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, Liauw W, Chua T, Morris DL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia. *ANZ J Surg.* 2016 Nov;86(11):937-941.
86. Assaf D, Mor E, Laks S, Zohar N, Benvenisti H, Hazzan D, Segev L, Akopyan OK, Shacham-Shmueli E, Margalit O, Halpern N, Boursi B, Ben-Yaacov A, Nissan A, Adileh M. The pattern of peritoneal colorectal metastasis predicts survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jan;48(1):197-203.
87. Baratti D, Kusamura S, Azmi N, Guaglio M, Montenovo M, Deraco M. Colorectal Peritoneal Metastases Treated by Perioperative Systemic Chemotherapy and Cytoreductive Surgery With or Without Mitomycin C-Based HIPEC: A Comparative Study Using the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS). *Ann Surg Oncol.* 2020 Jan;27(1):98-106.
88. Beal EW, Suarez-Kelly LP, Kimbrough CW, Johnston FM, Greer J, Abbott DE, Pokrzywa C, Raoof M, Lee B, Grotz TE, Leiting JL, Fournier K, Lee AJ, Dineen SP, Powers B, Veerapong J, Baumgartner JM, Clarke C, Mogal H, Russell MC, Zaidi MY, Patel SH, Dhar V, Lambert L, Hendrix RJ, Hays J, Abdel-Misih S, Cloyd JM. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Multi-Institutional Retrospective Review. *J Clin Med.* 2020 Mar 10;9(3):748.
89. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Aug;14(8):2281-8.
90. Bong TSH, Tan GHC, Chia C, Soo KC, Teo MCC. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker and superior to carcinoembryonic antigen in colorectal peritoneal carcinomatosis patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2017 Jun;22(3):511-518.
91. Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, Sureda M, Dussan C, Pérez Ruixo JJ, Brugarolas Masllorens A. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years' experience of a new center for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jun;12(6):437-42.
92. Burnett A, Lecompte MA, Trabulsi N, Dubé P, Gervais MK, Trilling B, Cloutier AS, Sideris L. Peritoneal carcinomatosis index predicts survival in colorectal patients undergoing HIPEC using oxaliplatin: a retrospective single-arm cohort study. *World J Surg Oncol.* 2019 May 15;17(1):83.

93. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Jun;38(6):509-15.
94. Cashin PH, Dranichnikov F, Mahteme H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: cohort analysis of high volume disease and cure rate. *J Surg Oncol.* 2014 Aug;110(2):203-6.
95. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, Verzi S, Giannarelli D, Perri P, Pilati PL, Vaira M, Di Filippo S, Garofalo A. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo.* 2006 Nov-Dec;20(6A):747-50.
96. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010 May;17(5):1330-6.
97. Devilee RA, Simkens GA, van Oudheusden TR, Rutten HJ, Creemers GJ, Ten Tije AJ, de Hingh IH. Increased Survival of Patients with Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy Before Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Sep;23(9):2841-8
98. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3756-62.
99. Di Giorgio A, Santullo F, Attalla El Halabieh M, Lodoli C, Abatini C, Calegari MA, Martini M, Rotolo S, Pacelli F. Clinical and Molecular Features in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinosis from Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2021 Oct;25(10):2649-2659.
100. Gervais MK, Dubé P, McConnell Y, Drolet P, Mitchell A, Sideris L. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2013 Dec;108(7):438-43.
101. Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. *J Surg Oncol.* 2013 May;107(6):574-8.
102. Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, Fieuws S, Ceelen W, Peeters M, Van der Speeten K, Bertrand C, Legendre H, Kerger J. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative

- chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul;19(7):2186-94.
103. Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A, Fieuws S, Mirck B, Bruin S, Verwaal V. The use of Oxaliplatin or Mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*. 2014 May;109(6):527-32.
104. Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a case-control study from a Chinese center. *J Surg Oncol*. 2014 Jun;109(7):730-9.
105. Huang CQ, Yang XJ, Yu Y, Wu HT, Liu Y, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study from a Chinese center. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108509.
106. Jansson Y, Graf W, Ghanipour L. The prognostic impact of lead times in colorectal cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *World J Surg Oncol*. 2022 Sep 19;20(1):300.
107. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Sepetkovski AV, Kovacevic PA, Stamenkovic AB. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Mar;31(2):147-52.
108. Kelly ME, Murphy E, Keyes AM, Khan MF, Bolger JC, Grundy J, Conneely J, MacHale J, McCaffrey J, Cahill R, Moran B, Shields C, Mulsow J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: outcomes from a national centre in the current era. *Ir J Med Sci*. 2021 Nov;190(4):1373-1377.
109. Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H, van Leerdam ME, Hauptmann M, Aalbers AG, Verwaal VJ. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014 Apr;25(4):864-869.
110. Lee SJ, Jeon Y, Lee HW, Kang J, Baik SH, Park EJ. Impact of Mitomycin-C-Induced Neutropenia after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Cytoreductive Surgery in Colorectal Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2022 Mar;29(3):2077-2086.
111. Lin EK, Hsieh MC, Chen CH, Lu YJ, Wu SY. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer with peritoneal metastasis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5522.

112. Livin M, Leonard D, Bachmann R, Remue C, Barbois S, Cotte E, Van Den Eynde M, De Cuyper A, Sinapi I, Van Maanen A, Kartheuser A. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a 13 years-retrospective monocentric study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022 Oct-Dec;85(4):573-579.
113. Ljunggren M, Nordenvall C, Palmer G. Direct surgery with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Nov;47(11):2865-2872.
114. Lundy ME, Moaven O, Perry KC, Mangieri CW, Valenzuela CD, Russell GB, Bordelon R, Shen P, Votanopoulos KI, Levine EA. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Management of Colorectal Cancer with Peritoneal Dissemination: 30 Years of Experience at a Single Institution. *J Am Coll Surg.* 2022 Apr 1;234(4):546-556.
115. Mor E, Assaf D, Laks S, Benvenisti H, Schtrechman G, Hazzan D, Segev L, Yaka R, Shacham-Shmueli E, Margalit O, Halpern N, Perelson D, Kaufmann MI, Ben-Yaacov A, Nissan A, Adileh M. Ratio of Pathological Response to Preoperative Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer Correlates with Survival. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec;28(13):9138-9147.
116. Mor E, Assaf D, Laks S, Gilat EK, Hazzan D, Shacham-Shmueli E, Margalit O, Halpern N, Beller T, Boursi B, Purim O, Perelson D, Zippel D, Adileh M, Nissan A, Ben-Yaacov A. Pelvic Peritonectomy Poorly Affects Outcomes in Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2023 Jan;27(1):131-140.
117. Narasimhan V, Warriar S, Michael M, Ramsay R, Heriot A. Oxaliplatin versus Mitomycin C following complete cytoreduction for colorectal peritoneal metastases: a comparative study. *J Gastrointest Surg.* 2020 Sep;24(9):2104-2112.
118. Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M, Djuricic I, Gavrilovic D, Vojinovic V, Kocic M, Santrac N, Radlovic P, Radosavljevic D, Pupic G, Martinovic A. Survival prognostic factors in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single institution experience. *J BUON.* 2014 Jan-Mar;19(1):66-74.
119. Park SY, Park JS, Kim HJ, Kim JG, Kang BW, Baek JH, Kim HR, Kim CH, Kim YJ, Choi GS. Oncological impact of intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for patients with colorectal peritoneal metastasis: A bi-institutional retrospective analysis. *J Surg Oncol.* 2023 Mar;127(4):668-677.

120. Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D, Lise M. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jun;10(5):508-13.
121. Piso P, Stierstorfer K, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M. Benefit of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with isolated peritoneal metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Nov;33(11):1559-1567.
122. Piso P, Dahlke MH, Ghali N, Iesalnieks I, Loss M, Popp F, von Breitenbuch P, Agha A, Lang SA, Kullmann F, Schlitt HJ. Multimodality treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: first results of a new German centre for peritoneal surface malignancies. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Nov;22(11):1295-300.
123. Prabhu A, Brandl A, Wakama S, Sako S, Ishibashi H, Mizumoto A, Takao N, Noguchi K, Motoi S, Ichinose M, Liu Y, Yonemura Y. Retrospective Analysis of Patients with Signet Ring Subtype of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastasis Treated with CRS & HIPEC. *Cancers*. 2020; 12(9):2536.
124. Qin X, Siyad Mohamed M, Zhang Y, Chen Y, Wu Z, Luo R, Yi L, Wang H, Wang H. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following up-front cytoreductive surgery versus cytoreductive surgery alone for isolated synchronous colorectal peritoneal metastases: A retrospective, observational study. *Front Oncol*. 2022 Oct 18;12:959514.
125. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, Saint-Aubert B, Elias D. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2011 Aug;254(2):294-301.
126. Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ, Verwaal VJ, Lemmens VE, de Hingh IH. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Apr;41(4):466-71.
127. Rivard JD, McConnell YJ, Temple WJ, Mack LA. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):104-9
128. Roh SJ, Park SC, Choi J, Lee JS, Lee DW, Hong CW, Han KS, Park HC, Sohn DK, Oh JH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Mitomycin C Used for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Coloproctol*. 2020 Feb;36(1):22-29.
129. Rosa F, Galiandro F, Ricci R, Di Miceli D, Quero G, Fiorillo C, Cina C, Alfieri S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal

- peritoneal metastases: analysis of short- and long-term outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2021 Dec;406(8):2797-2805.
130. Rouers A, Laurent S, Detroz B, Meurisse M. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: higher complication rate for oxaliplatin compared to Mitomycin C. *Acta Chir Belg*. 2006 May-Jun;106(3):302-6.
 131. Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Treatment-Related Mortality After Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis is Underestimated by Conventional Parameters. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):99-105.
 132. Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, Wiezer MJ, Nienhuijs SW, Rutten HJ, van Ramshorst B, de Hingh IH. Cytoreductive surgery and HIPEC offers similar outcomes in patients with rectal peritoneal metastases compared to colon cancer patients: a matched case control study. *J Surg Oncol*. 2016 Apr;113(5):548-53.
 133. Simkens GA, Verwaal VJ, Lemmens VE, Rutten HJ, de Hingh IH. Short-term outcome in patients treated with cytoreduction and HIPEC compared to conventional colon cancer surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5111.
 134. Sipok A, Sardi A, Nieroda C, King MC, Sittig M, Gushchin V. Comparison of Survival in Patients with Isolated Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer Treated with Cytoreduction and Melphalan or Mitomycin-C as Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Agent. *Int J Surg Oncol*. 2018 Dec 13;2018:1920276.
 135. Solaini L, D'Acapito F, Passardi A, Framarini M, Tauceri F, Di Pietrantonio D, Frassinetti GL, Casadei Gardini A, Cucchetti A, Cavaliere D, Ercolani G. Cytoreduction plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: a single-center cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019 Mar 27;17(1):58.
 136. Spiegelberg J, Neeff H, Holzner P, Runkel M, Fichtner-Feigl S, Glatz T. Comparison of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy regimens for treatment of peritoneal-metastasized colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Aug 15;12(8):903-917.
 137. Teo MC, Ching Tan GH, Lim C, Chia CS, Tham CK, Soo KC. Colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: the experience of a tertiary Asian center. *Asian J Surg*. 2015 Apr;38(2):65-73.
 138. Tonello M, Ortega-Perez G, Alonso-Casado O, Torres-Mesa P, Guíñez G, Gonzalez-Moreno S. Peritoneal carcinomatosis arising from rectal or colonic adenocarcinoma treated with cytoreductive surgery (CRS) hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): two different diseases. *Clin Transl Oncol*. 2018 Oct;20(10):1268-1273.

139. van Eden WJ, Kok NFM, Woensdregt K, Huitema ADR, Boot H, Aalbers AGJ. Safety of intraperitoneal Mitomycin C versus intraperitoneal oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Feb;44(2):220-227.
140. van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Luyer MD, Lemmens VE, de Hingh IH. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a feasible and effective option for colorectal cancer patients after emergency surgery in the presence of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug;21(8):2621-6.
141. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer.* 2001 May;37(8):979-84.
142. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg.* 2008 Nov;248(5):829-35.
143. Yu HH, Hsieh MC, Su BC. Comparison of survival outcomes using cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colon versus rectal cancer with peritoneal carcinomatosis in an asian medical center. *J Cancer Res Pract* 2022;9:59-64.
144. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I, Simone P, Bruno F, Gaglia P, Airoidi M, Deriu L, Mashiah A. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg.* 2006 Nov;30(11):2025-32.
145. Zager Y, Hoffman A, Dreznik Y, Jacoby H, Cordoba M, Horesh N, Nevler A, Gutman M, Berger Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: The prognostic impact of baseline neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios. *Surg Oncol.* 2020 Dec;35:321-327.
146. Zhou S, Jiang Y, Liang J, Pei W, Zhou Z. Neoadjuvant chemotherapy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal metastasis: a retrospective study of its safety and efficacy. *World J Surg Oncol.* 2021 May 17;19(1):151.
147. Zhou S, Chen H, Jiang Y, Xu J, Pei W, Liang J. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Young Patients With Peritoneal Metastasis of Colorectal Cancer-An Asian Experience. *J Surg Res.* 2023 Jan;281:97-103.