



Chirurgie cytoréductive et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale pour le traitement de la pathologie péritonéale maligne

REVUE SOMMAIRE DE LA LITTÉRATURE (08-18)

Sylvain L'Espérance, Ph.D.
Alice Nourissat, M.D., Ph.D.
Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P.
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

1. INTRODUCTION

Les tumeurs du péritoine regroupent les tumeurs du mésentère, de l'épiploon et de la séreuse péritonéale. Les tumeurs péritonéales primitives (p. ex. mésothéliomes) et les pseudomyxomes péritonéaux d'origine appendiculaire ou ovarienne sont rares [1]. Les tumeurs secondaires de la séreuse péritonéale, appelées carcinomatoses péritonéales (CP), sont plus fréquentes et compliquent l'évolution de la plupart des cancers intra-abdominaux (cancer colorectal, de l'appendice, de l'estomac, du pancréas ou de l'ovaire). Le pronostic de la pathologie maligne péritonéale est souvent réservé et dépend de l'origine de la tumeur et de son extension. Le traitement repose en général sur l'administration d'une chimiothérapie systémique ou d'une thérapie ciblée pouvant être associée à une chirurgie palliative. Pour certains patients sélectionnés, des traitements locorégionaux à visée curative ont également été développés en combinant la réalisation d'une chirurgie cytoréductive à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP). La première étape chirurgicale consiste en la résection complète des sites tumoraux visibles présents dans la cavité péritonéale et peut nécessiter des résections du péritoine pariétal, de certains organes (rate, utérus, vésicule biliaire) ou de segments digestifs (intestin grêle, côlon, rectum). La CHIP est en général administrée au bloc opératoire, abdomen ouvert ou fermé après l'intervention chirurgicale, par l'utilisation d'une pompe et d'un réchauffeur (voir figure en Annexe) [2]. L'hyperthermie (42 ou 43° Celsius) vise à obtenir une pénétration plus efficace et plus profonde des agents cytotoxiques (oxaliplatine ou mitomycine C le plus souvent) dans les tissus.

Le traitement par CHIP n'est actuellement pas offert au CHU de Québec. Chaque année, plusieurs patients du CHU de Québec sont référés et traités par chirurgie cytoréductive et CHIP à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal. Dans le but d'améliorer l'accessibilité aux soins appropriés pour la clientèle du CHU de Québec, l'équipe de chirurgie oncologique du CHU de Québec souhaite implanter prochainement un programme de chirurgie cytoréductive et de CHIP.

2. MÉTHODOLOGIE

Dans le cadre de l'évaluation de la pertinence d'introduire la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP au CHU de Québec, une revue sommaire de la littérature médicale portant sur les cinq dernières années a été réalisée. La recherche documentaire (voir stratégie en Annexe) visait à réviser les principales recommandations et conclusions des sociétés savantes ainsi que les données concernant l'efficacité et l'innocuité de la CHIP. Les indicateurs d'intérêt incluaient la survie, la mortalité, la morbidité, la qualité de vie et les aspects économiques. Les documents publiés du 1^{er} janvier 2013 au 15 juin 2018, en langue française ou anglaise, ont été considérés. La sélection des documents a été effectuée selon la hiérarchie des données probantes. Ainsi, à l'exclusion des études économiques, seuls les guides de pratique et les revues de synthèse avec ou sans méta-analyse ont été conservés. L'identification et la sélection des études ainsi que l'extraction des données ont été réalisées par un évaluateur. La qualité méthodologique des documents retenus n'a pas été évaluée.



3. RÉSULTATS

Douze guides de pratique clinique (GPC) [3-14], huit revues systématiques (RS) de la littérature [15-22] et deux études économiques [23, 24] ont été identifiés. Les documents portent sur le cancer de l'appendice et le pseudomyxome péritonéal (deux GPC) [3, 4], le cancer colorectal (huit GPC et deux RS) [3, 5-11, 15, 16], le mésothéliome péritonéal (une RS) [17], le cancer de l'ovaire (deux GPC et deux RS) [12, 13, 18, 21] et le cancer de l'estomac (un GPC et une RS) [14, 19]. Deux revues systématiques visant à déterminer l'impact de la CHIP sur la qualité de vie des patients ont également été retenues [20, 22].

3.1 Guides de pratique clinique

Douze GPC produits par 10 organisations différentes ont été recensées [3-14]. La majorité de celles-ci (n = 6) ont émis des recommandations cliniques pour le traitement de la CP chez les patients atteints d'un cancer colorectal [3, 5-11]. D'un point de vue méthodologique, la plupart des organisations décrivent leurs méthodes pour rechercher les preuves et appuyer leurs recommandations [3, 5-8, 10, 11, 13]. Les principales recommandations sont présentées au Tableau 1. Pour des patients sélectionnés ayant une CP secondaire à un cancer colorectal ou de l'appendice, la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP serait une option thérapeutique à considérer dans des centres avec des équipes expérimentées [3, 5-7, 9]. Différents critères d'admissibilité à la chirurgie cytoréductive et CHIP sont proposés dans ces GPC. Ceux-ci incluent notamment :

- ✓ Âge ≤ 65 ans [3], < 70 ans [4] ou < 75 ans [8, 12];
- ✓ Statut de performance de 0 ou 1 selon l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)¹ [3, 4, 8, 11];
- ✓ Indice de masse corporelle ≤ 35 [3];
- ✓ Adénocarcinome (appendice, colorectal) [3-11] ou mésothéliome de grade I ou II [3];
- ✓ Cytoréduction complète atteinte ou quasi-atteinte (score de degré de complétion de la cytoréduction ≤ 1, tumeur résiduelle ≤ 2,5 mm) [3, 5, 6, 8, 9, 11-13];
- ✓ Envahissement péritonéal limité [5-11];
- ✓ Absence de signe d'obstruction intestinale [3, 4];
- ✓ Absence de maladie extra-abdominale ou extrapéritonéale [3, 4, 8, 10, 11];

Des contre-indications relatives et absolues concernant l'utilisation de la CHIP pour le traitement de ces cancers ont également été mentionnées dans ces GPC. Celles-ci incluent, entre autres, un statut de performance ECOG plus grand que 2, des comorbidités empêchant une chirurgie extensive (p.ex. : insuffisance rénale, maladie cardiaque, maladie pulmonaire obstructive chronique, broncho-pneumopathie chronique obstructive, hydronéphrose bilatérale), maladie non admissible pour une résection de type R0 (marge de résection sans envahissement) ou R1 (marges de résection contenant des résidus microscopiques de la tumeur), des métastases hépatiques synchrones, une progression tumorale sous chimiothérapie [4].

Des recommandations moins consensuelles que celles concernant le cancer colorectal ont été émises concernant l'utilisation de la CHIP pour la CP secondaire à un cancer de l'ovaire [12, 13]. Le Centre fédéral d'expertise de soins de santé de Belgique (KCE) recommande de ne pas offrir de façon routinière une chimiothérapie intrapéritonéale ou une CHIP en première intention de traitement aux femmes atteintes d'un cancer ovarien de stade avancé, mais indique qu'elle pourrait toutefois être considérée chez des patientes sélectionnées ayant un risque de toxicité acceptable [13]. Un consensus d'experts de diverses associations médicales italiennes recommande d'utiliser une CHIP en combinaison avec une chirurgie secondaire pour les patientes ayant une récurrence de cancer de l'ovaire sensible aux platines et n'ayant pas de maladie résiduelle [12]. Ils précisent également que cette thérapie ne devrait pas être administrée chez les patientes âgées de 75 ans et plus, en combinaison avec une chirurgie cytoréductive de vérification (*second-look surgery*) ou chez des patientes ayant une maladie résiduelle macroscopiques (score CC-2 ou CC-3) lors d'une première manifestation de cancer ovarien avancé (stades FIGO III/IV) ou d'une récurrence péritonéale [12].

Concernant l'utilisation de la CHIP pour le traitement des CP secondaires à un cancer de l'estomac, le GPC de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) recommande de ne pas utiliser cette approche hors du contexte de recherche clinique [14].

¹ ECOG 0 : Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction.

ECOG 1 : Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires (p. ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives)

Tableau 1. Synthèse des recommandations de pratique clinique concernant l'usage de la chirurgie cytoréductive combinée à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pour le traitement de la carcinomatose péritonéale

Organismes [réf] (provenance)	Année	Recommandations	Références à l'appui
Cancer de l'appendice (incluant pseudomyxome péritonéal)			
Canadian HIPEC Collaborative Group (CHIGC) [3] (Canada) **CONSENSUS D'EXPERTS**	2015	<ul style="list-style-type: none"> - Les centres impliqués dans la CHIP au Canada devraient être reconnus et soutenus par les hôpitaux, universités, agences provinciales et organisations nationales - Équipe multidisciplinaire composée de chirurgiens oncologues, anesthésiologistes, perfusionnistes (option), pharmaciens, infirmières, professionnels de soins de support, fellows et résidents, pathologistes, intensivistes et professionnels de recherche - Un centre devrait effectuer environ 20 cas par an - Patients sélectionnés selon des critères stricts - Implication en recherche : base de données locale ou nationale 	[25-33]
British Columbia Cancer Agency (BCCA) [4] (Canada)	2013	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie cytoréductive avec chimiothérapie intrapéritonéale peut être considérée chez des patients sélectionnés dans des centres spécialisés. - Évaluation multidisciplinaire recommandée - Respecter les contre-indications de la CHIP 	NR
Cancer colorectal			
Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Korean Association for Clinical Oncology (KACO), Malaysian Oncological Society (MOS), Singapore Society of Oncology (SSO), Taiwan Oncology Society (TOS). [7] (Asie) **CONSENSUS D'EXPERTS**	2018	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie cytoréductive complète et CHIP peuvent être considérées pour les patients avec métastases péritonéales limitées dans des centres avec l'expérience en CHIP 	[9, 34]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [5, 6] (États-Unis)	2018	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie cytoréductive complète et CHIP peuvent être considérées dans des centres avec l'expérience pour les patients avec métastases péritonéales limitées et pour lesquels une résection complète peut être obtenue. - Besoin d'ECR pour évaluer les risques et bénéfices associés aux différentes modalités thérapeutiques 	[35-55]
European Society of Coloproctology (ESCP) [8] (Royaume-Uni)	2016	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie cytoréductive et CHIP constituent une option thérapeutique à visée curative pour des patients sélectionnés - Équipe multidisciplinaire - Besoin d'ECR pour obtenir un consensus international sur les stratégies thérapeutiques 	[27, 32, 37, 44, 56-60]
European Society for Medical Oncology (ESMO) [9] (Suisse)	2016	<ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie cytoréductive complète et CHIP peuvent être considérées pour les patients avec métastases péritonéales limitées dans des centres avec beaucoup d'expérience en CHIP 	[56, 57, 61-64]
Canadian HIPEC Collaborative Group (CHIGC) [3] (Canada)	2015	<ul style="list-style-type: none"> - Recommandations identiques que celles émises pour le cancer de l'appendice 	[25-33]



College of Oncology [10] (Belgique)	2014	- Chirurgie cytoréductive complète et CHIP peuvent être offertes à des patients hautement sélectionnés, avec métastases limitées à la cavité péritonéale - Utilisation uniquement avec mécanisme spécial pour l'obtention du consentement, gouvernance clinique appropriée, incluant audit ou contexte de recherche clinique (balance bénéfices-risques)	NR
NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Colorectal Services [11] (Royaume-Uni)	2013	- Chirurgie cytoréductive et CHIP peuvent être utilisées pour des patients avec carcinomatose péritonéale - Critères de sélection et d'exclusion des patients	[37, 40, 44, 57, 59, 65-72]
Cancer de l'ovaire			
Italian Society Of Clinical Oncology (SICO), Italian Society Of Obstetrics And Gynecology (ISOG), Italian Association Of Hospital Obstetricians And Gynecologists (IAHOG), Italian Association Of Medical Oncology (IAMO) [12] (Italie) **CONSENSUS D'EXPERTS**	2017	- Recommandations cliniques concernant l'évaluation des risques et bénéfices de la chirurgie cytoréductive et CHIP pour les patientes admissibles au traitement	NR
Centre fédéral d'expertise de soins de santé (KCE) [13] (Belgique)	2016	- La CHIP ne devraient pas être offerte de routine - Dans des centres avec expérience, la CHIP peut être considérée chez des patientes sélectionnées avec maladie résiduelle < 1 cm en fin de chirurgie si risque de toxicité acceptable	[73-76]
Cancer de l'estomac			
European Society for Medical Oncology (ESMO) [14] (Suisse)	2016	- Chirurgie cytoréductive et CHIP ne peuvent être recommandées en dehors d'un contexte de recherche clinique	[77-80]

CHIP: Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, GPC : guide de pratique clinique n : non, o: oui, RS : revue systématique


3.2 Résultats des revues systématiques concernant la survie et la morbidité par type de cancers

Huit revues systématiques ont été publiées depuis 2013 [15-22]. Ces dernières portent sur l'efficacité de la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pour la prise en charge des CP d'origine digestive (colorectal, estomac) (n = 3) [15, 16, 19], secondaire à une tumeur ovarienne (n = 2) [18, 21] ou pour le traitement du mésothéliome péritonéal (n = 1 [17]).

Carcinomatose péritonéale d'origine colorectale

Huang et al. (2017)

Dans la revue systématique de Huang *et al.*, 76 études, soit un ECR (87 patients), 14 études prospectives contrôlées non-randomisées (3092 patients) et 61 séries de cas non contrôlées (6857 patients) ont été sélectionnées à la suite d'une recherche systématique de la littérature [15]. Une méta-analyse a été réalisée à partir des études contrôlées (n = 15). Comparativement à la chirurgie seule combinée à une chimiothérapie systémique ou une chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce, l'utilisation de la CHIP serait significativement associée à une amélioration de la survie globale (*Hazard Ratio* (HR)= 2,67; $p < 0,00001$). Des analyses de sensibilité ont été réalisées par les auteurs dans le but de vérifier l'effet de la taille d'échantillon, de l'année de publication, de la provenance de l'étude, du type de chimiothérapie intrapéritonéale administrée et du degré de résection tumorale sur l'estimation de la survie globale. Selon les résultats obtenus, aucune de ces variables semble être associée à un impact significatif sur l'estimation de survie globale. Par ailleurs, l'analyse des 76 études incluses indique une survie globale médiane de 29 mois qui serait, selon les auteurs, significativement plus longue que celle observée dans la littérature chez des patients recevant une chimiothérapie systémique (17,9 mois). Dans les 15 études contrôlées, les taux moyens de mortalité et de morbidité étaient de 4,3 % et 19,8 % dans le groupe CHIP comparativement à 6,2 % et 20,5 % dans le groupe contrôle, respectivement. Dans l'ensemble des études (n = 76), les taux moyens de mortalité et de morbidité chez les patients ayant reçu une CHIP étaient de 2,8 % et de 33 %, respectivement. Les auteurs ont conclu que l'utilisation d'une chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP constituait une stratégie thérapeutique associée à des bénéfices de survie, tout en ayant un profil de sécurité acceptable, pour des patients sélectionnés présentant une CP secondaire à un cancer colorectal. Les différentes



techniques concernant les modalités d'administration de la CHIP (ouverte ou fermée, protocole de chimiothérapie, température et durée) devraient être analysées dans de futures études.

Mirnezami et al. (2014)

La revue systématique de Mirnezami *et al.* visait à déterminer l'impact de la cytochirurgie combinée à la CHIP sur le taux de survie à deux et cinq ans chez des patients atteints d'une CP secondaire à un cancer colorectal, comparativement à la chimiothérapie systémique seule [16]. Quatre études comparatives incluant un ECR ont été intégrées dans cette revue systématique. Globalement, des taux de survie plus élevés à deux ans (40 à 80 % pour la CHIP versus 10 à 65% pour la chimiothérapie systémique; $p = 0,001$) et à cinq ans (19 à 51 % pour la CHIP versus 5 à 13% pour la chimiothérapie systémique; $p = 0,001$) ont été observés chez les patients traités par cytochirurgie combinée à la CHIP. Un taux de mortalité variant de 0 à 8 % a été rapporté dans deux des études incluses. Différentes complications ont été observées chez les patients ayant eu une CHIP. Ces dernières incluent des toxicités de grade 3 selon l'échelle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (p. ex. : leucopénie, insuffisance cardiaque, hémorragie, infections sous cathéter) et de grade 4 (p. ex. : fistule intestinale, hémorragie, insuffisance rénale, embolie pulmonaire massive). Bien que les études incluses soient de petite taille, hétérogènes et de qualité méthodologique variable, les auteurs de cette revue systématique ont conclu que la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pouvait avoir un impact positif sur la survie à moyen ou long terme chez des patients sélectionnés atteints d'une CP secondaire à un cancer colorectal.

Mésothéliome péritonéal malin

Helm et al. (2015)

La revue systématique d'Helm *et al.* avait comme objectif d'évaluer l'efficacité de la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pour le traitement des patients atteints d'un mésothéliome péritonéal malin [17]. Vingt études, principalement rétrospectives, ont été incluses. L'analyse des résultats indique que, après un suivi médian de 40,5 mois, la survie globale médiane des patients traités par une chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP varie de 19 à 92 mois. Des estimations de survie médiane sans progression ou sans récurrence ont été rapportées dans 10 des études incluses. Elles varient de 11 à 28 mois pour la survie médiane sans progression ($n = 6$ études) et de 7,2 à 40 mois pour la survie médiane sans récurrence ($n = 4$ études). Pour l'ensemble des études incluses, un taux de mortalité globale de 17 % ainsi qu'un taux de survie globale estimé à un an et cinq ans de 84 % et 42 %, respectivement, ont été rapportés. Des taux de mortalité pendant la chirurgie et de morbidité variant de 0 à 5 % et de 8,3 à 90 %, respectivement, ont été observés dans les études incluses. Malgré les résultats positifs, les auteurs mentionnent quelques limites, soit la présence d'hétérogénéité dans les interventions évaluées et les indicateurs de mesure ainsi qu'un haut risque de biais de publication. Toutefois, considérant l'ensemble de la preuve, les auteurs ont conclu que les données probantes existantes soutiennent l'utilisation de la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP dans des centres hospitaliers ayant l'expertise pour le traitement du mésothéliome péritonéal malin. Ils recommandent cependant que des études soient réalisées afin de mieux établir les meilleures pratiques à utiliser.

Carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer ovarien

Hotouras et al. (2016)

La revue systématique d'Hotouras *et al.* visait à évaluer les données probantes disponibles concernant l'utilisation de la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer ovarien récidivant [18]. Seize études (1168 patients), incluant un ECR, quatre études comparatives non randomisées et 11 études observationnelles ou séries de cas ont été incluses. Le cisplatine était l'agent néoplasique le plus souvent utilisé ($n = 11$ études). Cependant, les auteurs ont observé des variations entre les études concernant les modalités de son utilisation dans le cadre d'une CHIP (technique d'administration, température, durée des traitements). Dans l'ECR, une survie globale de 26,7 mois a été rapportée chez les patientes ayant eu une CHIP comparativement à 13,4 mois chez celles ayant eu un traitement conventionnel (valeur $p = 0,006$) [81]. Les taux de survie à cinq ans rapportés dans certaines études [81-87] variaient de 57 % à 79 % chez les patientes ayant eu une CHIP comparativement à 17 % à 43 % chez celles ayant eu un traitement standard. Pour l'ensemble des études incluses, les auteurs ont rapporté des données de survie sans récurrence variant de 8,5 mois à 48 mois ($n = 5$ études). Dans les études comparatives, la survie sans récurrence variaient de 15 à 48 mois avec la CHIP comparativement à six à 24 mois avec un traitement conventionnel ($n = 2$ études). Des taux de survie sans récurrence à trois ans rapportés dans deux études comparatives étaient d'environ 45 % avec la CHIP et de 0 % et 23 % sans CHIP. Des taux de morbidité variant de 13,6 % à 100 % ont été rapportés dans les études. Selon les auteurs, les études incluses suggèrent que l'administration d'une CHIP serait associée à une



amélioration de la survie globale et du taux de survie à cinq ans tout en ayant un taux de morbi-mortalité acceptable. Les auteurs mentionnent que leurs conclusions sont limitées par la faible qualité des études incluses et l'hétérogénéité des régimes thérapeutiques utilisés. Ils précisent toutefois que la CHIP devrait être considérée pour toutes les patientes atteintes d'un cancer ovarien récidivant, et ce, malgré les limites des données probantes répertoriées. La réalisation d'études prospectives pour déterminer l'efficacité réelle de la CHIP et pour identifier le régime thérapeutique optimal est également recommandée par les auteurs.

Huo *et al.* (2015)

La revue systématique de Huo *et al.* avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la CHIP pour le traitement du cancer de l'ovaire [21]. Au total, 37 études, incluant neuf études comparatives et 28 études de cohortes, ont été incluses. Les résultats de ces études suggèrent que, comparativement à une cytochirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante, l'ajout de la CHIP serait associé à une amélioration significative de la survie globale après un an et jusqu'à huit ans de suivi (un an : RC = 4,24; $p < 0,001$; huit ans : RC = 2,42; $p = 0,002$). Les résultats suggèrent que l'effet de la CHIP sur la survie à long terme pourrait être influencé par le stade de la maladie (cancer primaire ou récidivant) et la séquence selon laquelle la CHIP est administrée (cytochirurgie et CHIP suivies d'une chimiothérapie versus cytochirurgie et chimiothérapie suivies d'une CHIP) et le degré de complétion de la chirurgie cytoréductrice. À partir de l'ensemble des études répertoriées, des survies médianes de 46,1 mois et de 35,8 mois ont été rapportées pour les patientes atteintes respectivement d'un cancer ovarien primaire ou récidivant et traitées à l'aide d'une CHIP. La survie médiane sans récurrence suivant un traitement avec une CHIP a été estimée à 19,2 mois chez les patientes ayant un cancer primaire de l'ovaire et à 17,8 mois chez les patientes ayant un cancer récidivant. Le taux de mortalité médian à 30 jours post-CHIP a été estimé à 1,8 %. Les données issues des différentes études ont permis également d'estimer un taux médian de morbidité grave (morbidité de grade III-IV) suivant l'administration d'une CHIP à environ 30 %. Le risque d'être admis à l'unité de soins intensifs semble également plus élevé chez les patientes qui ont reçu une CHIP. Considérant l'ensemble des résultats, les auteurs de cette méta-analyse concluent que l'addition de la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire primaire ou récidivant permet d'améliorer la survie globale des patientes. Toutefois, ils mentionnent que les résultats de leurs analyses devraient être interprétés à la lumière des différentes limites, entre autres la présence d'hétérogénéité dans les études, la petitesse des tailles d'échantillon, le peu d'information sur la survie sans récurrence et la faiblesse de la preuve. L'importance d'atteindre une cytoréduction complète a été identifiée comme étant un facteur essentiel à l'amélioration de la survie globale des patientes, et ce, même si une CHIP est administrée. Des études sont nécessaires pour clarifier le rôle de la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé ou récidivant.

Carcinomatose péritonéale secondaire à un cancer de l'estomac

Desiderio *et al.* (2017)

La revue systématique de Desiderio *et al.* avait comme objectif d'évaluer le rôle de la CHIP dans la prise en charge du cancer de l'estomac et de clarifier son efficacité pour la prévention et le traitement de la CP [19]. Au total, 32 études incluant 11 ECR et 21 études comparatives non-randomisées (ECNR) ont été incluses (2520 patients). Dix-huit études ont porté sur l'utilisation de la CHIP en prévention d'une CP chez des patients ayant un cancer de l'estomac avancé (neuf ECR et neuf ECNR ; 1810 patients) et 14 études ont porté sur l'utilisation de la CHIP pour le traitement d'une CP (deux ECR et 12 ECNR; 620 patients). Chez les patients sans CP, les taux de survie globale étaient significativement supérieurs dans le groupe HIPEC comparativement au groupe contrôle à trois ou cinq ans (RR = 0,82; $p = 0,01$). Chez les patients avec CP, il n'y avait pas de différence significative de la survie globale à trois ans ($n = 4$ études, RR = 0,99; $p = 0,85$). Toutefois, une différence de survie médiane de quatre mois a été observée en faveur de la CHIP (11 mois versus 7 mois). Un risque significativement plus élevé de complications a été rapporté chez les patients ayant eu une CHIP avec CP (RR = 2,15; $p < 0,01$) et sans CP (RR = 2,17; $p < 0,01$). Les données suggèrent que la CHIP serait associée à un risque plus élevé de développer une insuffisance respiratoire ou une insuffisance rénale. Pour le traitement de la CP, les auteurs soulignent l'importance d'atteindre une cytoréduction complète afin d'assurer des bénéfices en lien avec l'administration d'une CHIP. Ils rapportent également l'importance de bien évaluer les risques et les bénéfices avant de proposer cette option thérapeutique car, malgré l'observation d'une amélioration de la survie médiane, un risque plus élevé de complications serait associé à ce traitement. La sélection des patients pourrait jouer un rôle clé pour démontrer les bénéfices potentiels de la CHIP. Différentes limites sont rapportées par les auteurs dont l'origine majoritairement asiatique des études. Des essais cliniques européens sont toutefois en cours, les résultats qui seront disponibles au cours des prochaines années devraient apporter un éclairage supplémentaire. Les auteurs concluent que plus de 30 ans après l'initiation des traitements de la CP secondaire à un cancer gastrique par CHIP, ce dernier n'a pas été implanté dans la pratique courante. Dans ce contexte, la stratégie thérapeutique devrait être développée dans le cadre d'études de recherche clinique.



3.3 Résultats des revues systématiques concernant la qualité de vie

Deux revues systématiques visant à évaluer l'impact de la chirurgie cytoréductive et de la CHIP sur la qualité de vie des patients ont été considérées [20, 22].

Shan *et al.* (2014)

La revue systématique de Shan *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'effet de la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP sur la qualité de vie des patients atteints d'une CP primitive ou secondaire [20]. À l'issue d'une recherche systématique de la littérature, 15 études ont été incluses. Les patients ont été suivis sur une période s'échelonnant entre deux mois et 5,8 ans après le traitement. La qualité de vie était évaluée à l'aide de différentes grilles d'évaluation génériques (p. ex. : questionnaires SF-36 ou CES-D) ou fonctionnelles (p. ex. : questionnaires FACT-C, FACT-G, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-CR38). Les résultats suggèrent que le niveau de qualité de vie globale diminuerait durant les quatre premiers mois suivant le traitement pour s'améliorer par la suite et atteindre un niveau similaire ou meilleur au niveau initial préopératoire. L'analyse des données provenant des études qui ont évalué la qualité de vie avec les grilles FACT-C ou EORTC indique que, comparativement au niveau de base, les patients ayant eu une cytochirurgie combinée à une CHIP ont une amélioration statistiquement significative de 28 % de leur qualité de vie globale à un an post-traitement et de 38 % de leur qualité de vie émotionnelle. Aucune différence significative n'a été observée pour la qualité de vie physique, sociale ou fonctionnelle. Considérant l'ensemble des résultats, les auteurs de cette revue systématique ont conclu que la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP permet d'apporter des bénéfices aux patients atteints de CP en termes d'amélioration de la qualité de vie. Les auteurs soulignent cependant la présence d'hétérogénéité statistique et méthodologique dans les données probantes qu'ils ont analysées.

Seretis et Youssef (2014)

L'objectif principal de la revue systématique de Seretis et Youssef était d'évaluer l'impact de la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP sur la qualité de vie des patients ayant une CP. Un total de 20 études incluant entre 10 et 216 patients atteints d'une CP d'origine variée et ayant évalué la qualité de vie à l'aide de différentes grilles (grilles de la gamme FACT, SF-36, EORTC-QLQ-C30) a été inclus. L'analyse des résultats suggère que la qualité de vie des patients diminuerait durant les trois premiers mois post-traitement. Par la suite, en raison du processus de guérison suivant la chirurgie, les auteurs observent généralement une amélioration de la qualité de vie des patients pour atteindre 80 à 100 % de leur niveau initial avant traitement (n = 4 études). Également, après un suivi de six mois, des bénéfices globaux sur la qualité de vie semblent être observables dans les études révisées (n = 14 études). Les résultats indiquent également qu'entre 74 et 94 % des patients traités sont capables de reprendre leurs activités usuelles un an après le traitement (n = 3 études). Dans l'ensemble, les auteurs de cette revue systématique concluent que la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP serait associée à des bénéfices pour le patient en termes de qualité de vie trois à six mois après le traitement. La présence d'hétérogénéité entre les études incluses constitue la principale limite rapportée par les auteurs. La réalisation d'études cliniques évaluant la qualité de vie est encouragée.

3.3 Résultats des études économiques

Deux études économiques ont été identifiées dans la présente évaluation sommaire de la littérature [23, 24]. Dans la première étude provenant de Singapour et publiée en 2018, le rapport entre les coûts et l'efficacité de la chirurgie cytoréductive combinée à une CHIP a été comparé à celui d'une chimiothérapie palliative pour le traitement de la CP secondaire à un cancer colorectal [23]. Les données de 53 patients ayant eu une CHIP et de 21 ayant eu une chimiothérapie palliative ont été utilisées pour l'analyse. Les résultats de cette étude indiquent que le coût par patient associé à la CHIP est estimé à 83 630 \$\$ (80 601 \$CAD²) pour une survie médiane de 47 mois tandis que le coût par patient associé à chimiothérapie palliative est estimé à 44 479 \$\$ (42 842 \$CAD) pour une survie médiane de neuf mois. Le coût par année de vie (coût par patient / survie médiane en année) s'élève respectivement à 21 365 \$\$ (20 579 \$CAD) et 59 305 \$\$ (57 123 \$CAD) pour la CHIP et la chimiothérapie palliative. Sur la base de ces résultats, les auteurs de cette analyse ont conclu que la cytochirurgie combinée à la CHIP constituait une option de traitement coût-efficace pour le traitement de la CP secondaire à un cancer colorectal. Dans la seconde étude publiée par une équipe australienne, la survie et les coûts de soins de santé associés à la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pour le traitement de la CP ont été évalués. Les données de 136 procédures de CHIP ont été utilisées à cette fin. Les résultats de cette étude suggèrent que la CHIP serait associée à des coûts par année de vie variant de

² Conversion 1 \$ CAD = 1,04 \$\$ (Banque du Canada, taux du 3 juillet 2018)



20 521 \$AUD (19 934 \$CAD³) à 37 737 \$AUD (36 658 \$CAD) selon l'origine de la tumeur primaire (appendice, colorectal, pseudomyxome péritonéal, mésothéliome péritonéal, autre). Pour certains cancers, les coûts de traitement ainsi que des données de survie médiane étaient disponibles pour les traitements standards. En comparant ces données à celles de leurs analyses pour la CHIP, les auteurs de cette étude ont conclu que la cytochirurgie combinée à CHIP pourrait constituer une stratégie potentiellement coût-efficace qui peut donner un espoir de guérison ou une survie à long terme pour les patients.

4. Synthèse des résultats

Au cours des cinq dernières années, plusieurs guides de pratique [3-14] et revues systématiques [15-22] ont évalué la pertinence de la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pour le traitement du mésothéliome péritonéal, du pseudomyxome péritonéal et de la carcinomatose péritonéale secondaire à une tumeur de l'appendice, du côlon-rectum, de l'ovaire et de l'estomac. Dans l'ensemble, les guides de pratique recommandent que l'utilisation de cette stratégie thérapeutique soit réservée à des patients hautement sélectionnés notamment en fonction de l'origine de la carcinomatose péritonéale, de l'extension de la maladie, de leur âge et de leur état général de santé. Il est également recommandé que l'intervention soit effectuée dans un centre d'expertise bénéficiant d'une équipe multidisciplinaire avec une expérience et un bassin de recrutement suffisants. Il est suggéré que la pratique soit bien encadrée avec la mise en place d'un suivi prospectif de l'efficacité, de l'innocuité et de la qualité par la réalisation d'audit ou de recueil de données notamment dans le cadre de projets de recherche clinique.

L'analyse des revues systématiques récentes suggère que la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP permettrait d'accroître la durée de vie médiane des patients atteints d'un mésothéliome péritonéal ou d'une CP secondaire à un cancer colorectal ou ovarien. Les résultats sont plus controversés en ce qui concerne le cancer de l'estomac. Les risques de mortalité et de morbidité associés à l'intervention ne sont pas négligeables et varient selon les études, les indicateurs choisis mais également selon la localisation de la tumeur primitive et les caractéristiques du patients. Toutefois, les résultats des études suggèrent que les risques liés à la CHIP ne seraient pas significativement supérieurs à ceux des groupes contrôles, à l'exception du contexte de CP secondaire à un cancer gastrique. La qualité de vie est également un autre indicateur d'intérêt à considérer. Bien qu'elle ait été moins évaluée, les résultats de deux revues systématiques semblent indiquer que, après une période d'altération de trois à six mois, la qualité de vie serait par la suite équivalente voire supérieure à la mesure préopératoire. Plusieurs limites pour l'interprétation des données ont toutefois été soulevées par les auteurs des revues de synthèse. En effet, les analyses effectuées reposent souvent sur des études de faible niveau de preuve, peu d'ECR étant disponibles sur le sujet. De plus, les modalités de réalisation de l'intervention (technique chirurgicale, agents cytotoxiques, température et durée de la CHIP) sont variables selon les études. L'hétérogénéité des groupes contrôles utilisés (p.ex. chimiothérapie systémique combinée ou non à la chirurgie, chirurgie seule) complexifie également l'interprétation et l'évaluation de la valeur ajoutée de la CHIP lorsqu'associée à une cytoréduction complète. Au plan économique, les données de deux études suggèrent que la cytochirurgie combinée à la CHIP constituerait une option de traitement coût-efficace pour le traitement de la pathologie maligne péritonéale. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, ces études ayant été menées dans des pays avec des contextes de soins différents, limitant ainsi leur généralisation.

La présente recherche documentaire réalisée dans le cadre d'une revue sommaire de littérature avait pour objectif de réviser les recommandations et les résultats des revues de synthèse publiées au cours des cinq dernières années. Toutefois, on ne peut ignorer que plusieurs autres organisations reconnues internationalement et au Québec se sont également prononcées sur la place de la chirurgie cytoréductive combinée à la CHIP pour le traitement de la pathologie maligne péritonéale. En 2006, le Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction de la lutte contre le cancer du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec avait publié une évaluation dont l'objectif était de déterminer la valeur clinique de la cytoréduction chirurgicale suivie d'une CHIP peropératoire pour le traitement de la carcinomatose péritonéale secondaire aux cancers colorectaux, de l'appendice, de l'estomac ainsi qu'au pseudomyxome et au mésothéliome du péritoine [2]. Considérant les données probantes disponibles lors de la réalisation de ce document, le CEPO recommandait que la CHIP soit utilisée en contexte de recherche clinique seulement, et ce, que dans des centres spécialisés ayant l'expertise et les ressources techniques pour le faire [2]. En 2010, l'organisation *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) s'était également prononcée sur l'utilisation de la chirurgie cytoréductive suivie par une CHIP pour le traitement de la carcinose péritonéale [88]. Le NICE mentionnait dans ses recommandations que les données probantes suggéraient une certaine amélioration de la survie chez des patients sélectionnés avec métastases colorectales, mais que les preuves étaient limitées pour les autres types de cancer. Il était également précisé que le risque significatif de mortalité et de morbidité associées à l'intervention devait être mis en balance par rapport aux bénéfices attendus pour chaque patient. En ce sens, la procédure devrait uniquement être utilisée avec des dispositions spéciales de

³ Conversion 1 \$ CAD = 1,03\$ AUD (Banque du Canada, taux du 3 juillet 2018)



gouvernance clinique, de consentement, d'audit et de recherche. Enfin, on peut également constater que l'évaluation de la CHIP pour le traitement de CP est un domaine recherche actuellement très actif, de nouveaux ECR ayant été récemment publiés [89-91]. De plus, de nombreuses études en cours de réalisation sont enregistrées sur le registre des études cliniques *Clinicaltrial.gov*. Les résultats attendus de ces nouvelles études devraient apporter des éclairages supplémentaires pour préciser les indications, perfectionner les modalités thérapeutiques et améliorer la prise en charge des patients en considérant l'ensemble des alternatives thérapeutiques disponibles.

ANNEXE

MÉTHODES D'ADMINISTRATION DE LA CHIP



Approche abdominale ouverte



Approche abdominale fermée

Figures tirées de Wademan *et al.* (2012) [2]



SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE ET DE RAPPORTS D'ÉVALUATION :

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), Canada, <http://www.cadth.ca/fr>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), États-Unis, <http://www.ahrq.gov>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), États-Unis, <http://www.asco.org>
- British Association of Surgical Oncology (BASO)- The Association for Cancer Surgery, Royaume-Uni, <https://baso.org.uk/>
- British Columbia Cancer Agency (BCCA), Canada, <http://www.bccancer.bc.ca>
- Canadian Association of Medical Oncologists (CAMO), Canada, <https://camo-acom.ca>
- Canadian Society of surgical oncology (CSSO), Canada, <http://cos.ca/csso/>
- Cancer Australia, Australie, <http://canceraustralia.gov.au>
- Cancer Care Ontario (CCO), Canada, <http://www.cancercare.on.ca>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique, <https://kce.fgov.be/fr/home-fr>
- Choosing wisely Australia, Australie, www.choosingwisely.org.au/
- Choosing wisely Canada, Canada, <https://choosingwiselycanada.org/>
- Choosing wisely USA, États-Unis, www.choosingwisely.org/
- European Society for Medical Oncology (ESMO), Europe, <http://www.esmo.org>
- European Society of Surgical Oncology (ESSO), Europe, <https://www.essoweb.org/>
- Guidelines International Network, Europe, www.g-i-n.net
- Haute Autorité de Santé (HAS), France, <http://www.has-sante.fr/>
- Health Quality Ontario (HQO), <http://www.hqontario.ca>
- Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux (INESSS), Canada, <http://www.inesss.qc.ca/>
- Institut national du cancer, France, <http://www.e-cancer.fr>
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment, International, <http://www.inahta.org>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), États-Unis, <http://www.nccn.org>
- National Guidelines Clearinghouse (NGC), États-Unis, <http://www.guidelines.gov/>
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande, <http://www.health.govt.nz>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Royaume-Uni, <http://www.nice.org.uk>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse, <http://www.sign.ac.uk/>
- Society of Surgical Oncology (SSO), États-Unis, <http://www.surgonc.org>

25 documents répertoriés après retrait des doublons, recherche effectuée le 18 juin 2018

STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

MEDLINE (Pubmed)

Recherche	Stratégies
#1	("Peritoneal Neoplasms"[Mesh] OR "Peritoneal Surface Malignancy"[tiab] OR "peritoneal carcinomatosis"[tiab] OR "psms"[tiab])
#2	("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[tiab] OR "debulking surgical procedures"[tiab] OR "debulking"[tiab] OR "cytoreductive surgery"[tiab] OR "cytoreduction"[tiab])
#3	("Hyperthermia, Induced"[Mesh] OR "Therapeutic Hyperthermia"[tiab] OR "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy"[tiab] OR "Intraperitoneal Chemotherapy"[tiab] OR "hyperthermic"[tiab] OR "chemohyperthermia"[tiab] OR "CHIP"[tiab] OR "HIPEC"[tiab])
#4	(#2 AND #3)
#5	(#1 AND #4)
#6	#7 AND (("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR French[lang]))

- 801 documents répertoriés, recherche effectuée le 15 juin 2018

EMBASE

Recherche	Stratégies
#1	('carcinomatous peritonitis'/exp OR 'carcinomatous peritonitis':ab,ti OR 'peritoneal neoplasm':ab,ti OR 'peritoneal surface malignancy':ab,ti OR 'peritoneal carcinomatosis':ab,ti OR 'psms':ab,ti)
#2	('cytoreductive surgery'/exp OR 'cytoreduction surgical procedure':ab,ti OR 'cytoreductive surgical procedure':ab,ti OR 'debulking procedure':ab,ti OR 'debulking surgery':ab,ti OR 'debulking surgical procedure':ab,ti OR 'debulking':ab,ti OR 'cytoreduction':ab,ti)
#3	('hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/exp OR 'hipec':ab,ti OR 'intraperitoneal drug administration'/exp OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy':ab,ti OR 'intraperitoneal chemotherapy':ab,ti OR 'chemohyperthermia':ab,ti OR 'chip':ab,ti)
#4	(#2 AND #3)
#5	(#1 AND #4)
#6	#5 AND ((([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2013-2018]/py)

- 335 documents répertoriés, recherche effectuée le 15 juin 2018

Librairie Cochrane

Recherche	Stratégies
#1	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
#2	("peritoneal surface malignancy" OR "peritoneal carcinomatosis" OR "psms")
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Cytoreduction Surgical Procedures] explode all trees
#5	("cytoreduction surgical procedure" OR "debulking surgical procedure" OR "debulking" OR "cytoreductive surgery" OR "cytoreduction")
#6	#4 OR #5
#7	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees
#8	("therapeutic hyperthermia" OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR "intraperitoneal chemotherapy" OR "hyperthermic" OR "chemohyperthermia" OR "HIPEC" OR "CHIP")
#9	#7 OR #8
#10	#6 AND #9
#11	#3 AND #10 Publication Year from 2013 to 2018, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

- 10 documents répertoriés, recherche effectuée le 15 juin 2018



Centre for Review and Dissemination

Recherche	Stratégies
#1	MeSH DESCRIPTOR Peritoneal Neoplasms EXPLODE ALL TREES
#2	((("peritoneal surface malignancy" OR "peritoneal carcinomatosis" OR "psms")) FROM 2013 TO 2018
#3	#1 OR #2
#4	MeSH DESCRIPTOR Cytoreduction Surgical Procedures EXPLODE ALL TREES
#5	((("cytoreduction surgical procedure" OR "debulking surgical procedure" OR "debulking" OR "cytoreductive surgery" OR "cytoreduction")) FROM 2013 TO 2018
#6	#4 OR #5
#7	MeSH DESCRIPTOR Hyperthermia, Induced EXPLODE ALL TREES
#8	((("therapeutic hyperthermia" OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR "intraperitoneal chemotherapy" OR "hyperthermic" OR "chemohyperthermia" OR "HIPEC" OR "CHIP")) FROM 2013 TO 2018
#9	#7 OR #8
#10	#6 AND #9
#11	#3 AND #10


- 9 documents répertoriés, recherche effectuée le 15 juin 2018

RÉFÉRENCES

- [1] Glehen O, Passot G, Cotte E, Bakrin N. Peritoneal surface diseases. *Hepato-Gastro et Oncologie Digestive*. 2014; 21(8): 630-41.
- [2] Wademan M, Ha J, Singh H, Markan Y, Sharma Pea. Current Indications, Techniques and Results of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Intra-Abdominal Malignancies. . *Surgery Curr Res* 2012 2: 125 - 9.
- [3] Dube P, Sideris L, Law C, Mack L, Haase E, Giacomantonio C, et al. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2015; 22(2): e100-12.
- [4] British Columbia Cancer Agency. Cancer management guidelines. Appendix. 2013.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. Version 2.2018. 2018.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. Version 1.2018. 2018.
- [7] Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018; 29(1): 44-70.
- [8] Klaver CE, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tanis PJ. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2017; 19(3): 224-36.
- [9] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016; 27(8): 1386-422.
- [10] Peeters M, Leroy R, Robays J, Veereman G, Bielen D, Ceelen W, et al. Colon Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up – Summary. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian. 2014.
- [11] NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Colorectal Services. Clinical Commissioning Policy: Cytoreduction surgery for patients with peritoneal carcinomatosis April 2013 Reference : NHSCB/A08/P/a.
- [12] Cavaliere D, Cirocchi R, Coccolini F, Fagotti A, Fambrini M, Federici O, et al. 1st Evidence-based Italian consensus conference on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis from ovarian cancer. *Tumori*. 2017; 103(6): 525-36.
- [13] Vergote I, Vlayen J, Heus P, Hoogendam J.P, Damen J.A.A.G, van de Wetering F t, van der Baan F.H, Bourgain C, De Grève J, Debruyne D, Fastrez M, Goffin F, Huizing M, Kerger J, Kridelka F, Stroobants S, Tjalma W, Van Dam P, Van de Caveye V, Villeirs G, Vuylsteke P, Fairon N, Zweemer R.P, Hooft L, Scholten R.J.P.M, Verleye L. Ovarian cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 268. D/2016/10.273/49.
- [14] Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016; 27(suppl 5): v38-v49.
- [15] Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget*. 2017; 8(33): 55657-83.
- [16] Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran BJ, Carr N, et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *British journal of cancer*. 2014; 111(8): 1500-8.
- [17] Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2015; 22(5): 1686-93.
- [18] Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPEritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016; 26(4): 661-70.
- [19] Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017; 79: 1-14.
- [20] Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surgical oncology*. 2014; 23(4): 199-210.
- [21] Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015; 41(12): 1578-89.
- [22] Seretis C, Youssef H. Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014; 40(12): 1605-13.
- [23] Lee ZJ, Chia SL, Tan G, Soo KC, Teo CCM. Cost Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Management of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of surgical oncology*. 2018; 25(8): 2340-6.
- [24] Chua TC, Martin S, Saxena A, Liauw W, Yan TD, Zhao J, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (peritonectomy) at the St George Hospital peritoneal surface malignancy program. *Annals of surgery*. 2010; 251(2): 323-9.

- [25] Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, Manai M, Cavalcanti A, et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepato-gastroenterology*. 1999; 46(25): 360-3.
- [26] Hribaschek A, Pross M, Kuhn R, Kruger S, Ridwelski K, Halangk W, et al. Prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis in experimental investigations with CPT-11 and oxaliplatin. *Anti-cancer drugs*. 2002; 13(6): 605-14.
- [27] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang MJ, Sarpel U, et al. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. *Surgical oncology*. 2013; 22(3): 184-9.
- [28] Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G, Ihemelandu C, Shen P, Stewart JH, et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Annals of surgical oncology*. 2013; 20(11): 3497-503.
- [29] McPartland SJ, Goodman MD. The effect of elevated body mass index on outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2014; 21(5): 1463-7.
- [30] Votanopoulos KI, Swords DS, Swett KR, Randle RW, Shen P, Stewart JH, et al. Obesity and peritoneal surface disease: outcomes after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal and colon primary tumors. *Annals of surgical oncology*. 2013; 20(12): 3899-904.
- [31] Dromain C, Bisdorff A, Elias D, Antoun S, Boige V, Lasser P, et al. Computed tomographic features of peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal chemohyperthermia. *J Comput Assist Tomogr*. 2003; 27(3): 327-32.
- [32] Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006; 32(6): 632-6.
- [33] Van Sweringen HL, Hanseman DJ, Ahmad SA, Edwards MJ, Sussman JJ. Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgery*. 2012; 152(4): 617-24; discussion 24-5.
- [34] Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *TheScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 978394.
- [35] Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016; 100: 209-22.
- [36] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20): 2449-56.
- [37] Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. 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(1): 63-8.
- [38] Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Annals of surgical oncology*. 2007; 14(1): 128-33.
- [39] Goere D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Annals of surgery*. 2013; 257(6): 1065-71.
- [40] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010; 116(24): 5608-18.
- [41] Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, Yang MJ, Romanoff A, Hiotis S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014; 18(5): 1024-31.
- [42] 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(24): 4011-9.
- [43] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(20): 3737-43.
- [44] 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. *Annals of surgical oncology*. 2008; 15(9): 2426-32.
- [45] Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol*. 2012; 13(8): e362-9.
- [46] El Halabi H, Gushchin V, Francis J, Athas N, Macdonald R, Nieroda C, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19(1): 110-4.
- [47] Shaib WL, Martin LK, Choi M, Chen Z, Krishna K, Kim S, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Following Cytoreductive Surgery Improves Outcome in Patients With Primary Appendiceal Mucinous Adenocarcinoma: A Pooled Analysis From Three Tertiary Care Centers. *The oncologist*. 2015; 20(8): 907-14.

- [48] Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. *Current treatment options in oncology*. 2013; 14(3): 365-73.
- [49] Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, Rutten HJ, Bleichrodt RP, de Hingh IH. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Annals of surgery*. 2011; 254(1): 125-30.
- [50] Cashin PH, Mahteme H, Spang N, Syk I, Frodin JE, Torkzad M, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016; 53: 155-62.
- [51] van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, Lemmens VE, Rutten HJ, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015; 41(10): 1269-77.
- [52] Esquivel J. Colorectal Cancer With Peritoneal Metastases: A Plea for Cooperation Between Medical and Surgical Oncologists. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2015; 29(7): 521-2.
- [53] Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal Cancers With Peritoneal Carcinomatosis: Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2015; 29(7): 515-21.
- [54] McRee AJ, O'Neil BH. The Role of HIPEC in Gastrointestinal Malignancies: Controversies and Conclusions. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2015; 29(7): 523-4, C3.
- [55] O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of Treatments for Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2122-3.
- [56] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 681-5.
- [57] Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of surgical oncology*. 2009; 16(8): 2152-65.
- [58] Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *Journal of surgical oncology*. 2009; 99(1): 9-15.
- [59] 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. *The British journal of surgery*. 2004; 91(6): 739-46.
- [60] Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Coloproctol*. 2005; 9(2): 95-103.
- [61] Cotte E, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. *Cancer J*. 2009; 15(3): 243-8.
- [62] Elias D, Mariani A, Cloutier AS, Blot F, Goere D, Dumont F, et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014; 40(11): 1467-73.
- [63] Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Annals of surgical oncology*. 2014; 21(5): 1501-5.
- [64] Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, et al. 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. *Journal of surgical oncology*. 2014; 110(7): 779-85.
- [65] Li Y, Yang X, Yang G. et al. An evaluation of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on patients with peritoneal carcinomatosis: Final results of a phase II prospective and randomized clinical trial. . *J Clin Oncol 2011*; (Conference).
- [66] Quenet F, Goere D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Annals of surgery*. 2011; 254(2): 294-301.
- [67] 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; 116(16): 3756-62.
- [68] Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(6): 1560-7.
- [69] Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *Journal of surgical oncology*. 2010; 102(6): 565-70.
- [70] Goere D, Tzanis D, Gava VG. Can patients be cured after cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis? . *J Clin Oncol 2011*; (Conference).
- [71] Ripley RT, Davis JL, Kemp CD, Steinberg SM, Toomey MA, Avital I. Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases. *Trials*. 2010; 11: 62.
- [72] Brucher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest*. 2012; 30(3): 209-24.

- 
- [73] Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 2011(issue 11,): Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.
- [74] von Gruenigen VE, Huang HQ, Gil KM, Frasur HE, Armstrong DK, Wenzel LB. The association between quality of life domains and overall survival in ovarian cancer patients during adjuvant chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 2012; 124(3): 379-82.
- [75] Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, et al. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. *Journal of gynecologic oncology*. 2013; 24(4): 359-66.
- [76] Havrilesky LJ, Alvarez Secord A, Ehrisman JA, Berchuck A, Valea FA, Lee PS, et al. Patient preferences in advanced or recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 2014; 120(23): 3651-9.
- [77] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 1999; 85(3): 529-34.
- [78] Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirano Y, Sahara H, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World journal of surgery*. 1994; 18(1): 150-5.
- [79] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(6): 1575-81.
- [80] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(9): 2370-7.
- [81] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Annals of surgical oncology*. 2015; 22(5): 1570-5.
- [82] Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecologic oncology*. 2012; 127(3): 502-5.
- [83] Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, Denys H, Pattyn P. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19(7): 2352-9.
- [84] Safra T, Grisaru D, Inbar M, Abu-Abeid S, Dayan D, Matcseyevsky D, et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients- a case-control study. *Journal of surgical oncology*. 2014; 110(6): 661-5.
- [85] Deraco M, Virzi S, Iusco DR, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG*. 2012; 119(7): 800-9.
- [86] Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *Journal of surgical oncology*. 2010; 102(6): 663-70.
- [87] Munoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ, Diaz CJ, Diaz R, Casado A, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2009; 11(11): 753-9.
- [88] The National Institute for Health and Care Excellence. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Guidance IPG331. 2010.
- [89] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3): 230-40.
- [90] Topal B, Demey K, Topal H, Jaekers J, Van Cutsem E, Vandecaveye V, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy with Cisplatin for gastric peritoneal Carcinomatosis Monocentric phase-2 nonrandomized prospective clinical trial. *BMC cancer*. 2017; 17(1): 771.
- [91] Malgras B, Gayat E, Aoun O, Lo Dico R, Eveno C, Pautrat K, et al. Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. *Annals of surgical oncology*. 2018.