

Multimodality treatment of colorectal peritoneal metastases

Citation for published version (APA):

Rovers, K. P. B. (2022). *Multimodality treatment of colorectal peritoneal metastases: Towards evidence-based practice*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220610kr>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220610kr](https://doi.org/10.26481/dis.20220610kr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

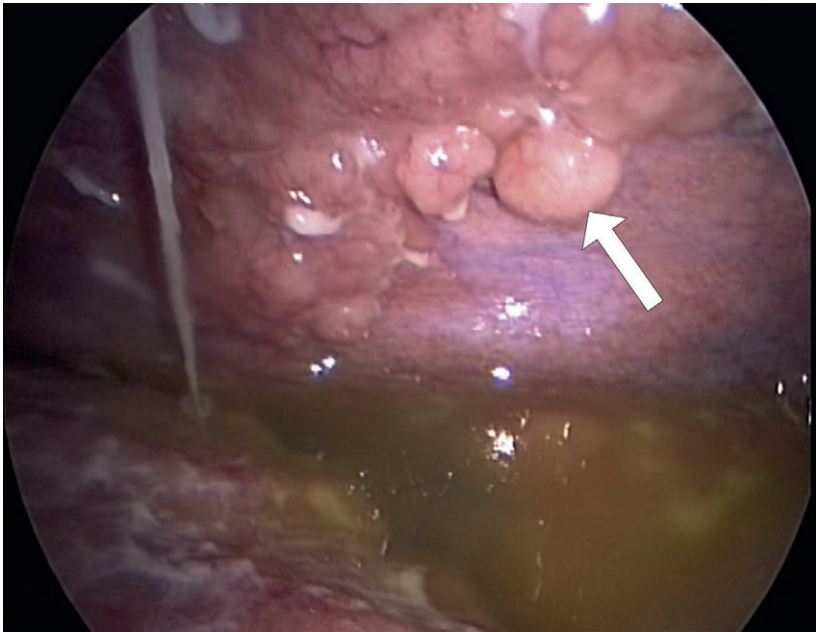
Appendix 4

Dutch lay summary
(Nederlandse lekensamenvatting)



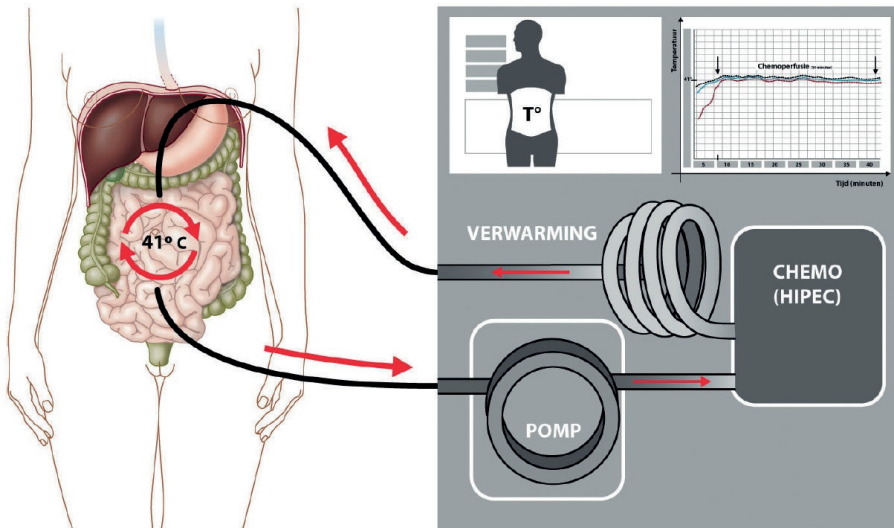
COLORECTALE BUIKVLIES-UITZAAIINGEN EN DE HIPEC-OPERATIE

Dit proefschrift gaat over de behandeling van dikkedarm- en endeldarmkanker met buikvlies-uitzaaiingen. In medische termen noemt men dikkedarm- en endeldarmkanker samen ook wel 'colorectale kanker'. Na borst- en longkanker is colorectale kanker de meest voorkomende vorm van kanker wereldwijd.¹ Het zorgt na longkanker voor de meeste sterfgevallen aan kanker wereldwijd: ongeveer een miljoen per jaar.¹ De meeste mensen overlijden door uitzaaiingen naar andere plaatsen in het lichaam. Colorectale kanker zaait het vaakst uit naar de lever, longen, en het buikvlies.^{2,3} Het buikvlies bekleedt de binnenkant van de buikholte en de buikorganen. Vroeger werden buikvlies-uitzaaiingen uit colorectale kanker, vanaf nu 'colorectale buikvlies-uitzaaiingen', beschouwd als een onbehandelbare laatste fase van de ziekte. Daarom werd er vaak niets meer gedaan: geen chemotherapie en geen operatie.^{4,7} De buikvlies-uitzaaiingen gaan dan groeien. Dit zorgt op den duur voor darmobstructie en ophoping van buikvocht (*Figuur 18.1*). Hierdoor kunnen patiënten niet meer eten of drinken en kan de darm zelfs scheuren. In bijna alle patiënten leidt dit tot overlijden binnen weken tot maanden.^{4,7}



Figuur 18.1 Foto van colorectale buikvlies-uitzaaiingen (witte pijl) en buikvocht.

In de afgelopen twintig jaar zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest in de behandeling van colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Artsen ontdekten dat het buikvlies vaak de enige plaats van uitzaaiingen was,^{8,9} dus zonder andere uitzaaiingen in bijvoorbeeld lever of longen. Daardoor dacht men dat colorectale buikvlies-uitzaaiingen op een andere manier ontstaan dan colorectale lever- of long-uitzaaiingen. Colorectale lever- en long-uitzaaiingen ontstaan uit kankercellen die losraken van de tumor en via het bloed in lever of longen terechtkomen. Colorectale buikvlies-uitzaaiingen ontstaan ofwel uit kankercellen die zich vanuit de tumor door de darmwand naar het buikvlies verplaatsen ofwel uit kankercellen die tijdens een operatie losraken van de tumor en op het buikvlies vallen.¹⁰ Daarom werden colorectale buikvlies-uitzaaiingen steeds meer gezien als lokale vorm van uitzaaiingen die ook lokaal (dus in de buik) behandeld moet worden. Dit leidde tot een op genezing gerichte lokale behandeling: de HIPEC-operatie.^{11,12} De HIPEC-operatie bestaat uit twee delen. Het eerste deel is het belangrijkste deel: een operatie waarbij de chirurg alle zichtbare kanker uit de buik weghaalt.¹¹ Daarna volgt het tweede deel van de operatie: de HIPEC.¹² HIPEC staat voor *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, oftewel een verhitte chemotherapie-spoeling van de buik. Het idee van de HIPEC is dat het onzichtbare achtergebleven kankercellen vernietigt. Zo hoopt men te voorkomen dat de buikvlies-uitzaaiingen terugkeren.¹² Na de HIPEC wordt de buik gesloten en de operatie beëindigd.



Figuur 18.2 Schematische weergave van HIPEC: een verhitte chemotherapie-spoeling van de buik.

De HIPEC-operatie is alleen op het buikvlies gericht. Daarom is deze behandeling alleen voor patiënten met colorectale buikvlies-uitzaaiingen zónder andere uitzaaiingen. Dit noemt men 'geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen'. De HIPEC-operatie heeft de levensverwachting van deze patiënten fors verbeterd.⁶ Het geeft patiënten met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen de enige kans op een langdurige levensverwachting of genezing. Na de HIPEC-operatie is de kans om na vijf jaar nog te leven $\pm 30\%$ en de genezingskans $\pm 20\%$.¹³⁻¹⁵ Ter vergelijking: met alléén chemotherapie via infuus en tabletten, ook wel 'systemische chemotherapie' genoemd, is de kans om na vijf jaar nog te leven $< 5\%$ zonder genezingskans.¹⁶ Daarom adviseren nagenoeg alle (inter)nationale richtlijnen de HIPEC-operatie voor geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen.¹⁷ De HIPEC-operatie wordt inmiddels wereldwijd uitgevoerd in honderden ziekenhuizen en duizenden patiënten met colorectale buikvlies-uitzaaiingen per jaar.¹⁸

DEEL 1 VAN DIT PROEFSCHRIFT DE HUIDIGE PRAKTIJK

De HIPEC-operatie is een grote en complexe operatie met een hoge kans op complicaties.¹⁹ Daarom wordt de HIPEC-operatie in Nederland en veel andere landen alleen uitgevoerd in gespecialiseerde ziekenhuizen. In Nederland zijn dit acht ziekenhuizen: de HIPEC-ziekenhuizen. Patiënten krijgen de diagnose colorectale buikvlies-uitzaaiingen echter in elk Nederlands ziekenhuis. Idealiter heeft het ziekenhuis van diagnose met colorectale buikvlies-uitzaaiingen geen invloed op de kans op de op genezing gerichte HIPEC-operatie. Een enquête liet echter zien dat de HIPEC-operatie niet als standaardbehandeling wordt gezien voor geïsoleerde, operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen door een derde van alle Nederlandse chirurgen en oncologen; vooral niet door chirurgen uit oncologen uit perifere streekziekenhuizen. Dit kan tot verschillen tussen Nederlandse ziekenhuizen leiden in het aantal patiënten dat zij verwijzen voor de HIPEC-operatie. Hierdoor krijgen sommige patiënten misschien geen op genezing gerichte behandeling, terwijl zij hier wel recht op hebben. Om dit mogelijke probleem te onderzoeken, beschrijft **hoofdstuk 2** een studie die de relatie onderzoekt tussen het ziekenhuis van diagnose met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen en de kans op het ondergaan van de HIPEC-operatie enerzijds en levensverwachting anderzijds.

Voor deze studie werden alle Nederlandse patiënten geïdentificeerd die tussen 2005 en 2015 werden gediagnosticeerd met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Het percentage patiënten dat de HIPEC-operatie onderging bleek enorm te variëren tussen verschillende ziekenhuizen van diagnose: van 0% in de zes 'laagste' ziekenhuizen tot 50% in het 'hoogste' ziekenhuis. Patiënten gediagnosticeerd in gespecialiseerde

HIPEC-ziekenhuizen hadden een 3,5x hogere kans op de HIPEC-operatie en een betere levensverwachting dan patiënten gediagnosticeerd in de andere ziekenhuizen. Patiënten gediagnosticeerd in perifere streekziekenhuizen hadden een 1,5x lagere kans op de HIPEC-operatie en een slechtere levensverwachting dan patiënten gediagnosticeerd in topklinische of academische ziekenhuizen. Patiënten gediagnosticeerd in ziekenhuizen met een hogere kans op de HIPEC-operatie hadden een betere levensverwachting dan patiënten gediagnosticeerd in ziekenhuizen met een lagere kans op de HIPEC-operatie. Uit deze studie werd geconcludeerd dat het ziekenhuis van diagnose met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen van invloed is op de kans op de op genezing gerichte HIPEC-operatie én op de levensverwachting. Deze resultaten waren onwenselijk en onverwacht. Ze zijn waarschijnlijk ook van toepassing op andere landen waar de HIPEC-operatie alleen in gespecialiseerde ziekenhuizen wordt uitgevoerd. Dit moedigt aan tot oplossingen die iedere patiënt met colorectale buikvlies-uitzaaiingen een gelijke kans geeft op het ondergaan van de HIPEC-operatie, ongeacht het ziekenhuis van diagnose.

De *peritoneal surface oncology group international* (PSOGI) is een internationale groep gespecialiseerde HIPEC-chirurgen die de behandeling van colorectale buikvlies-uitzaaiingen wereldwijd probeert te standaardiseren en verbeteren.¹⁹ Dit doen ze door medisch-wetenschappelijk onderzoek en tweejaarlijkse internationale congressen voor betrokken specialisten.²⁰ Als voorbereiding op het internationale congres van 2018 werden 19 zeer ervaren HIPEC-chirurgen uit 19 verschillende landen gevraagd een enquête in te vullen. Het eerste doel van de enquête was het in kaart brengen van de huidige chirurgisch-oncologische behandeling van colorectale buikvlies-uitzaaiingen wereldwijd. Het tweede doel was het achterhalen van aspecten van de behandeling waar overeenstemming en geen overeenstemming over is. Het laatste doel was het identificeren van thema's voor toekomstig onderzoek. De vragen aan de deelnemers van de enquête hadden drie thema's: de integratie van de HIPEC-operatie in de zorg in hun land, de behandelprotocollen voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen in hun ziekenhuis, en hun mening over controversiële onderwerpen binnen de behandeling van colorectale buikvlies-uitzaaiingen. De resultaten van deze enquête zijn beschreven in **hoofdstuk 3**.

Er bleken onder andere grote verschillen tussen landen te bestaan in het aantal HIPEC-ziekenhuizen en het aantal uitgevoerde HIPEC-operaties per hoofd van de bevolking, vergoeding van de HIPEC-operatie door zorgverzekeraars, adviezen over de HIPEC-operatie in richtlijnen, en criteria waar ziekenhuizen aan moeten voldoen om HIPEC-operaties uit te mogen voeren. Deze resultaten suggereren dat de toegang tot – en de kwaliteit van – de HIPEC-operatie niet voor elke patiënt in elk land gelijk is. Dit moedigt aan tot oplossingen die dit gelijk trekken tussen landen. Naast de verschillen tussen landen bleken er ook grote verschillen tussen ziekenhuizen en deelnemers te

bestaan in de behandelprotocollen voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Onder de deelnemers werd bijvoorbeeld weinig overeenstemming bereikt over de operatie zelf, de technische aspecten van HIPEC, het geven van systemische chemotherapie vóór en/of na de HIPEC-operatie, de beste behandeling om colorectale buikvlies-uitzaaiingen te voorkomen, en de beste behandeling voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Medisch-wetenschappelijk onderzoek en congressen moeten zich richten op meer overeenstemming over deze onderwerpen onder behandelend artsen.

Twee belangrijke bevindingen van de enquête vormden de basis voor de rest van dit proefschrift. Allereerst bereikten de deelnemers geen overeenstemming over de waarde van systemische chemotherapie vóór en/of na de HIPEC-operatie. Ongeveer de helft van de deelnemers adviseerde systemische chemotherapie vóór de HIPEC-operatie en de andere helft niet. Ongeveer twee derde van de deelnemers adviseerde chemotherapie ná de HIPEC-operatie en de rest niet. De waarde van systemische chemotherapie vóór en/of na de HIPEC-operatie voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen wordt verder uitgediept in **deel 2** van dit proefschrift. Het begint met een evaluatie van (de kwaliteit van) bestaand onderzoek over dit onderwerp, gevolgd door enkele studies naar de waarde systemische chemotherapie vóór en/of na de HIPEC-operatie. Deelnemers van de enquête bereikten ook geen overeenstemming over de beste behandeling voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Ongeveer de helft van de deelnemers adviseerde systemische chemotherapie. De andere helft van de deelnemers adviseerde een hele nieuwe behandeling: PIPAC. PIPAC staat voor *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, oftewel gas-chemotherapie in de buik. Ondanks dat deze behandeling door zoveel deelnemers werd geadviseerd, was PIPAC niet beschikbaar in Nederland en veel andere landen ten tijde van de enquête. De potentiële waarde van PIPAC voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen wordt verder uitgediept in **deel 3** van dit proefschrift. Het begint met een evaluatie van (de kwaliteit van) bestaand onderzoek over dit onderwerp, gevolgd door enkele studies naar de potentiële waarde PIPAC voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen.

DEEL 2 VAN DIT PROEFSCHRIFT DE OP GENEZING GERICHTE BEHANDELING

Van alle patiënten met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen ondergaat ongeveer 70% géén HIPEC-operatie,⁶ vaak door te uitgebreide buikvlies-uitzaaiingen. Deze groep patiënten met inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen komt in *deel 3* van dit proefschrift aan bod. De overige 30% van de patiënten ondergaat wél de HIPEC-operatie. Deze groep patiënten met operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen wordt

in dit deel van het proefschrift besproken. Naast dat deze patiënten steeds vaker een HIPEC-operatie ondergaan, krijgen zij ook steeds vaker systemische chemotherapie.^{6,21} Dit heeft geleid tot gecombineerde behandelingen. In veel ziekenhuizen krijgen patiënten systemische chemotherapie vóór en/of na de HIPEC-operatie.^{17,18} Systemische chemotherapie vóór de HIPEC-operatie noemt men 'neoadjuvante chemotherapie'. Systemische chemotherapie na de HIPEC-operatie noemt men 'adjuvante chemotherapie'. Systemische chemotherapie vóór én na de HIPEC-operatie noemt men 'peri-operatieve chemotherapie'. Voor het gemak noemen we het nu even peri-operatieve chemotherapie. Toevoeging van peri-operatieve chemotherapie aan de HIPEC-operatie heeft mogelijke voordelen. Allereerst kan het de buikvlies-uitzaaiingen vóór de HIPEC-operatie verkleinen. Hierdoor wordt de kans op een succesvolle HIPEC-operatie mogelijk groter. Ten tweede kan het onzichtbare kankercellen vernietigen die na de HIPEC-operatie in de buik zijn achtergebleven of zich al in de bloedbaan bevinden. Hierdoor wordt de kans dat de ziekte terugkeert mogelijk kleiner. Deze voordelen van peri-operatieve chemotherapie zouden de levensverwachting en genezingskansen kunnen verbeteren. Ondanks de duidelijke theoretische voordelen, verschilt het geven van peri-operatieve chemotherapie sterk tussen landen, ziekenhuizen, artsen, en richtlijnen.^{17,18} Deze verdeeldheid wordt mogelijk veroorzaakt door de matige kwaliteit van bestaand onderzoek over dit onderwerp. De kwaliteit van dit bestaand onderzoek is echter nooit grondig geëvalueerd middels een zogeheten 'systematische review'. Daarom beschrijft **hoofdstuk 4** een systematische review die (de kwaliteit van) bestaand onderzoek evalueert naar de waarde van peri-operatieve chemotherapie voor operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen.

Deze systematische review identificeerde 11 studies over patiënten die de HIPEC-operatie ondergingen voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen en de relatie beschreven tussen neoadjuvante, adjuvante, of peri-operatieve chemotherapie en levensverwachting of postoperatieve complicaties. Deze studies waren van matige kwaliteit, lastig te interpreteren, en lieten tegengestelde resultaten zien. Van de vier studies die de relatie beschreven tussen neoadjuvante chemotherapie en levensverwachting, toonden er drie een betere levensverwachting en één niet. Beide studies die de relatie beschreven tussen verschillende soorten neoadjuvante chemotherapie toonden een betere levensverwachting voor neoadjuvante chemotherapie met 'bevacizumab' (een immuuntherapie) tegenover alléén neoadjuvante chemotherapie. De drie studies die de relatie beschreven tussen adjuvante chemotherapie en levensverwachting toonden allemaal geen betere levensverwachting. De enige studie die de relatie beschreef tussen peri-operatieve chemotherapie en levensverwachting toonde een betere levensverwachting. Alle drie de studies die de relatie beschreven tussen neoadjuvante chemotherapie en postoperatieve complicaties toonden geen toename van ernstige

postoperatieve complicaties. De enige studie die de relatie beschreef tussen verschillende soorten neoadjuvante chemotherapie toonde een toename van ernstige postoperatieve complicaties na neoadjuvante chemotherapie met bevacizumab in vergelijking met alleen neoadjuvante chemotherapie. Uit deze systematische review werd geconcludeerd dat de kwaliteit van bestaand onderzoek over dit onderwerp matig is. Dit zet vraagtekens bij het huidige gebruik van neoadjuvante, adjuvante, of peri-operatieve chemotherapie voor operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Bestaande studies laten geen waarde zien van adjuvante chemotherapie, maar mogelijk wel van neoadjuvante chemotherapie met bevacizumab. Bevacizumab leidt mogelijk wel tot méér ernstige postoperatieve complicaties. Deze bevindingen vormden de basis voor de rest van dit deel van het proefschrift.

Eén van de belangrijkste bevindingen van de systematische review was het gebrek aan bewijs over de waarde van adjuvante chemotherapie na de HIPEC-operatie voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Desondanks werd adjuvante chemotherapie wel gegeven in veel ziekenhuizen wereldwijd.²² Als adjuvante chemotherapie inderdaad geen meerwaarde heeft, zou het geven hiervan kunnen leiden tot onnodige bijwerkingen, onnodige kosten, en een verminderde kwaliteit van leven.²³⁻²⁵ Sinds publicatie van de systematische review wordt adjuvante chemotherapie dan ook niet meer gegeven in Nederland tot de waarde ervan beter onderzocht is.²⁶ Als eerste stap daartoe beschrijft **hoofdstuk 5** een studie die de relatie onderzoekt tussen adjuvante chemotherapie en levensverwachting in alle Nederlandse patiënten die tussen 2005 en 2017 werden gediagnosticeerd met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen en daarvoor de HIPEC-operatie ondergingen. Van deze patiënten kreeg 44% adjuvante chemotherapie en 56% niet. Na zoveel mogelijk correctie voor versturende factoren, hadden patiënten die adjuvante chemotherapie kregen een significant betere levensverwachting (gemiddeld 39 maanden) dan patiënten die geen adjuvante chemotherapie kregen (gemiddeld 25 maanden).

Resultaten van deze studie werden mogelijk beïnvloed door resterende versturende factoren. Desalniettemin wijst de studie mogelijk toch op een voordeel van adjuvante chemotherapie. Om dit definitief te onderzoeken is een zogeheten 'gerandomiseerde studie' nodig, waarbij patiënten met colorectale buikvlies-uitzaaiingen na de HIPEC-operatie gerandomiseerd (geloot) worden tussen wel of geen adjuvante chemotherapie. Zo'n gerandomiseerde studie is in de medische wereld de beste manier om definitief aan te tonen of een behandeling wel of niet werkt. Gerandomiseerde studies naar de waarde van adjuvante chemotherapie voor colorectale lever-uitzaaiingen zijn de laatste jaren echter steeds mislukt,^{27,28} voornamelijk door te weinig deelnemende patiënten. Daarentegen zijn gerandomiseerde studies naar de waarde van neoadjuvante en

peri-operatieve chemotherapie wél gelukt bij maagkanker, slokdarmkanker, en endeldarmkanker.²⁹⁻³¹ In deze studies leidde neoadjuvante en/of peri-operatieve chemotherapie ook nog eens tot significant betere uitkomsten voor de patiënt.²⁹⁻³¹ Daarom werd uiteindelijk besloten een studie op te zetten naar de waarde van peri-operatieve chemotherapie rondom de HIPEC-operatie voor operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen: de CAIRO6 studie.³² Wereldwijd is dit de eerste studie die deze vraag in deze patiëntengroep onderzoekt. De opzet van de studie is beschreven in **hoofdstuk 6**.

De CAIRO6 studie wordt uitgevoerd in alle acht Nederlandse HIPEC-ziekenhuizen. Er worden 358 patiënten met operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen gerandomiseerd tussen peri-operatieve chemotherapie en de HIPEC-operatie (de experimentele groep) of de standaardbehandeling in Nederland: alléén de HIPEC-operatie (de controlegroep). De experimentele groep krijgt zes maanden peri-operatieve chemotherapie. Dit wordt verdeeld in drie maanden neoadjuvante chemotherapie met bevacizumab vóór de HIPEC-operatie en drie maanden adjuvante chemotherapie na de HIPEC-operatie. De belangrijkste uitkomst die wordt vergeleken tussen de groepen is levensverwachting. Ondanks dat de hypothese is dat de experimentele groep een betere levensverwachting heeft, kan peri-operatieve chemotherapie ook vijf mogelijk zeer ongewenste effecten hebben. Allereerst zou neoadjuvante chemotherapie met bevacizumab niet effectief genoeg kunnen zijn tegen colorectale buikvlies-uitzaaiingen,¹⁶ waardoor deze verder groeien vóór de HIPEC-operatie en de kans op een succesvolle operatie lager wordt. Ten tweede kan neoadjuvante chemotherapie leiden tot bijwerkingen,²³ die zo ernstig kunnen zijn dat patiënten helemaal geen HIPEC-operatie meer kunnen ondergaan. Ten derde kunnen bijwerkingen er toe leiden dat patiënten in een slechtere conditie aan de operatie beginnen, waardoor de kans op complicaties na de HIPEC-operatie toeneemt. Ten vierde zou toevoeging van bevacizumab aan neoadjuvante chemotherapie kunnen leiden tot een toename van ernstige postoperatieve complicaties.³³ Tot slot zou de HIPEC-operatie én zes maanden peri-operatieve chemotherapie misschien wel te zwaar kunnen zijn, waardoor patiënten een langdurige en sterk verminderde kwaliteit van leven hebben. Om deze vijf mogelijke ongewenste effecten te onderzoeken, werd eerst een zogeheten 'pilot-studie' gedaan alvorens verder te gaan met de uiteindelijke CAIRO6 studie. De resultaten van deze pilot-studie zijn beschreven in **hoofdstuk 7** en **hoofdstuk 8**.

In deze pilot-studie zaten de eerste 80 patiënten, waarvan er 79 konden worden geanalyseerd. Hiervan kregen 37 patiënten (47%) peri-operatieve chemotherapie én de HIPEC-operatie (de experimentele groep) en 42 patiënten (53%) alléén de HIPEC-operatie (de controlegroep). In de experimentele groep verkleinde de buikvlies-uitzaaiingen vóór de HIPEC-operatie bij 28% van de patiënten op de scan

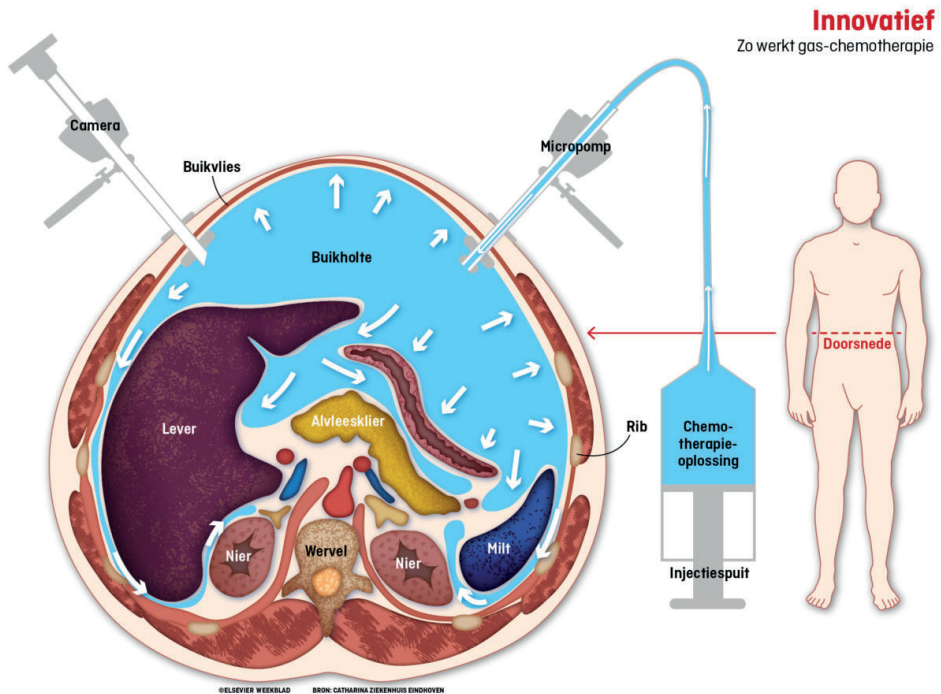
en bij 38% van de patiënten onder de microscoop. In geen één patiënt groeiden de buikvlies-uitzaaiingen. Patiënten in de experimentele groep hadden significant minder buikvlies-uitzaaiingen tijdens de HIPEC-operatie (score 5 van 39) dan patiënten in de controlegroep (score 12 van 39). Het percentage patiënten dat een succesvolle HIPEC-operatie onderging verschilde niet significant tussen de experimentele groep (89%) en de controlegroep (86%). Het percentage patiënten met ernstige complicaties na de HIPEC-operatie verschilde niet significant tussen de experimentele groep (22%) en de controlegroep (33%). De kwaliteit van leven werd gemeten met vragenlijsten tot zes maanden na de HIPEC-operatie. De kwaliteit van leven verschilde niet significant tussen beide groepen op drie en zes maanden na de HIPEC-operatie. De experimentele groep had na neoadjuvante chemotherapie wel een verslechtering van kwaliteit van leven op enkele domeinen: vermoeidheid, verlies van eetlust, haaruitval, en smaakverlies. Deze domeinen herstelden echter drie tot zes maanden na de HIPEC-operatie. Uit deze pilot-studie werd geconcludeerd dat peri-operatieve chemotherapie voor operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen haalbaar, veilig, niet te belastend, en potentieel effectief is. De mogelijke ongewenste effecten van peri-operatieve chemotherapie werden niet gezien. Hierdoor kon de CAIRO6 studie worden voortgezet. Inmiddels doen er bijna 250 patiënten mee aan de studie. De uiteindelijke resultaten van de CAIRO6 studie zullen de wereldwijde behandeling van patiënten met operabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen in de komende jaren veranderen, standaardiseren, en mogelijk ook verbeteren.

DEEL 3 VAN DIT PROEFSCHRIFT DE PALLIATIEVE BEHANDELING

Zoals eerder besproken, komt ongeveer 70% van de patiënten met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen niet in aanmerking voor de HIPEC-operatie,⁶ vaak door te uitgebreide buikvlies-uitzaaiingen. Deze groep patiënten met inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen komt in dit deel van het proefschrift aan bod. De behandeling van deze patiënten is in principe niet meer gericht op genezing, maar op het voorkomen van groei van de ziekte. Hierdoor worden symptomen zoveel mogelijk tegengegaan om de kwaliteit van leven te behouden. Dit noemt men een 'palliatieve behandeling'. De standaardbehandeling voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen is palliatieve systemische chemotherapie. Hiermee is de gemiddelde levensverwachting ongeveer één jaar.³⁴ Palliatieve systemische chemotherapie lijkt echter minder effectief voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen dan voor bijvoorbeeld colorectale lever- of long-uitzaaiingen.¹⁶ Het is nog niet helemaal duidelijk hoe dit precies komt, maar men denkt dat het komt doordat chemotherapie die systemisch (dus

via infuus en/of tabletten) in de bloedbaan wordt gegeven niet zo goed bij de buikvlies-uitzaaiingen komt.^{35,36} Dit heeft geleid tot interesse in palliatieve chemotherapie direct in de buikholte, ook wel 'palliatieve intraperitoneale chemotherapie'. In theorie leidt dit tot hoge concentraties chemotherapie bij het buikvlies en lage concentraties chemotherapie in de bloedbaan,³⁷ dus tot een hoge effectiviteit tegen buikvlies-uitzaaiingen en weinig bijwerkingen in andere organen zoals de nieren. Helaas heeft palliatieve intraperitoneale chemotherapie in de praktijk ook drie belangrijke beperkingen. Allereerst lijkt het niet diep genoeg door te dringen in de buikvlies-uitzaaiingen.³⁸ Ten tweede verdeelt het niet gelijkmatig door de buikholte, waardoor het mogelijk niet bij alle buikvlies-uitzaaiingen komt.³⁸ Tot slot zorgt het bij een hogere dosis al snel voor lokale bijwerkingen zoals buikpijn en darmproblemen.³⁹

Om deze drie beperkingen tegen te gaan is recent een nieuwe behandeling ontwikkeld: PIPAC. PIPAC staat voor *pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, oftewel gaschemotherapie in de buik. Het is een kijkoperatie onder narcose, waarbij chemotherapie onder hoge druk in gasvorm in de buikholte wordt gespoten (*Figuur 18.3*). Naast de algemene voordelen van intraperitoneale chemotherapie (hoge concentratie in de buik en lage concentratie in de bloedbaan³⁷) lieten dierstudies andere mogelijke voordelen zien van PIPAC ten opzichte van 'normale' palliatieve intraperitoneale chemotherapie. Door de hoge druk drong het dieper door in de buikvlies-uitzaaiingen en door de gasvorm verdeelde het zich gelijkmatiger door de buikholte.⁴⁰⁻⁴² Daarnaast is de dosis chemotherapie bij PIPAC laag, waardoor PIPAC herhaaldelijk kan worden gegeven en er waarschijnlijk weinig bijwerkingen optreden. In de eerste drie mensen had PIPAC inderdaad een veelbelovende effectiviteit tegen de inoperabele buikvlies-uitzaaiingen en weinig bijwerkingen.^{43,44} Door deze veelbelovende eerste resultaten wordt PIPAC inmiddels gegeven aan patiënten met inoperabele buikvlies-uitzaaiingen in een groot en snel groeiend aantal ziekenhuizen wereldwijd.⁴⁵ In deze ziekenhuizen krijgen patiënten met inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen PIPAC met 'oxaliplatin' als chemotherapie, oftewel 'PIPAC_{ox}'.⁴⁶ Dit wordt iedere zes tot acht weken gegeven mét of zónder systemische chemotherapie.⁴⁶ Ondanks dat PIPAC_{ox} nog een nieuwe behandeling is, wordt het buiten onderzoeksverband gegeven in alle ziekenhuizen. Ondanks dit snel toenemende gebruik van PIPAC_{ox} buiten onderzoeksverband, was deze behandeling tot recent niet beschikbaar in Nederland. Dit kan komen door weinig en laag-kwalitatief bestaand onderzoek over dit onderwerp. Dit bestaand onderzoek is echter nooit geëvalueerd in een systematische review. Daarom beschrijft **hoofdstuk 9** een systematische review die (de kwaliteit van) bestaand onderzoek evalueert naar de waarde van PIPAC_{ox} voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen.



Figuur 18.3 Schematische weergave van PIPAC: gas-chemotherapie in de buik.

Deze systematische review identificeerde enkele kleine studies die iets beschreven over de veiligheid of effectiviteit van PIPAC_{OX} voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. De studies waren van zéér slechte kwaliteit. Geen één van deze studies vergeleek PIPAC_{OX} met andere behandelingen. Daarnaast werd er geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die PIPAC_{OX} met of zonder systemische chemotherapie kregen. Er werd soms ook niet goed beschreven hoe de veiligheid of effectiviteit was geanalyseerd. Uit deze systematische review werd geconcludeerd dat er schrikbarend weinig bekend is over de waarde van PIPAC_{OX} voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Sterker nog: de veiligheid en effectiviteit van PIPAC_{OX}, zowel met als zonder systemische chemotherapie, zijn eigenlijk nog nooit goed onderzocht in deze patiënten. Desondanks vertrokken veel Nederlanders met inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen naar het buitenland om daar tegen eigen betaling van soms duizenden euro's PIPAC_{OX} te krijgen; en dat voor een behandeling die niet bewezen veilig of effectief is. De resultaten van deze systematische review zetten vraagtekens bij deze ontwikkeling en bij de wereldwijde toename van PIPAC_{OX} voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen buiten onderzoeksverband. Daarom werd in Nederland besloten twee studies op te zetten naar de haalbaarheid, veiligheid, potentiële effectiviteit, kosten, en belasting van PIPAC_{OX} zonder systemische chemotherapie (de CRC-PIPAC

studie) en PIPAC_{ox} met systemische chemotherapie (de CRC-PIPAC-2 studie) voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. Wereldwijd zijn dit de eerste studies die PIPAC_{ox} onderzoeken in deze patiëntengroep. De opzet van deze studies is beschreven in **hoofdstuk 10** (CRC-PIPAC studie) en **hoofdstuk 15** (CRC-PIPAC-2 studie). De CRC-PIPAC studie is afgerond en wordt beschreven in dit proefschrift. De CRC-PIPAC-2 studie loopt nog en maakt geen deel uit van dit proefschrift.

De CRC-PIPAC studie werd uitgevoerd in de twee Nederlandse ziekenhuizen die PIPAC uitvoeren. Twintig patiënten met inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen kregen iedere zes weken PIPAC_{ox} middels een kijkoperatie onder narcose. De ochtend erna werden zij naar huis ontslagen. Vier weken na iedere PIPAC_{ox} kregen patiënten een scan en bloed- en weefselonderzoek om te kijken hoe de buikvlies-uitzaaiingen op behandeling reageerden. Na deze onderzoeken werden zij op de poli gezien om bijwerkingen te evalueren. PIPAC_{ox} werd herhaald tot de buikvlies-uitzaaiingen groeiden, er uitzaaiingen buiten de buikholte kwamen, of de bijwerkingen van PIPAC_{ox} té erg werden. Na stoppen van PIPAC_{ox} kregen patiënten weer palliatieve systemische chemotherapie. Er werden veel uitkomsten bekeken. Voor haalbaarheid werd gekeken naar technische problemen tijdens de procedure, de duur van ziekenhuisopname, en heropnames. Voor veiligheid werd gekeken naar (ernstige) bijwerkingen en de hoeveelheid chemotherapie die na PIPAC_{ox} in de bloedbaan terecht komt. Voor belasting werd gekeken naar vragenlijsten over kwaliteit van leven één en vier weken na iedere PIPAC_{ox}. Voor potentiële effectiviteit werd gekeken naar de reactie van de buikvlies-uitzaaiingen op scans, in het bloed, onder de microscoop, in het buikvocht, en met het blote oog tijdens de kijkoperaties. Daarnaast werd gekeken naar de tijd tot ziekte-toename en de levensverwachting. Resultaten van de CRC-PIPAC studie zijn beschreven in **hoofdstuk 11**, **hoofdstuk 12**, en **hoofdstuk 13**.

De twintig patiënten ondergingen 59 PIPAC_{ox}. Gemiddeld ondergingen patiënten drie PIPAC_{ox}, variërend van één tot zes per patiënt. Allereerst werd gekeken naar haalbaarheid. Er waren geen technische problemen tijdens de procedures. De ziekenhuisopname was één nacht na 98% van de procedures en langer na 2% van de procedures. Heropnames werden gezien na slechts 3% van de procedures. Vervolgens werd gekeken naar veiligheid. Na PIPAC_{ox} bleek er veel chemotherapie in de bloedbaan te komen, ongeveer net zo veel als bij systemische chemotherapie. Ernstige bijwerkingen traden op na 8% van de procedures. Dit waren forse buikpijn, een voorbijgaande buikbloeding, een klaplong door een biopt tijdens de operatie, en voorbijgaande leverschade. Eén patiënt overleed een week na de procedure door een infectie met onduidelijke oorzaak. Milde bijwerkingen traden op na 97% van de procedures. De meest voorkomende waren milde buikpijn (88%), misselijkheid

(39%), bloedarmoede (37%), vermoeidheid (29%), en braken (19%). Er trad geen schade aan nieren op. Vervolgens werd gekeken naar belasting. De kwaliteit van leven verslechterde één week na PIPAC_{ox} op verschillende domeinen. De belangrijkste waren vermoeidheid, fysieke gesteldheid, en buikpijn. Vier weken na de derde PIPAC_{ox} was de kwaliteit van leven op alle domeinen weer hersteld. Tot slot werd gekeken naar potentiële effectiviteit. De buikvlies-uitzaaiingen reageerden op de behandeling in het bloed in 50% van de patiënten, onder de microscoop in 56% van de patiënten, en in het buikvocht in 67% van de patiënten. Bij 56% van de patiënten nam de hoeveelheid buikvocht af. Ondanks dat dit erop kan wijzen dat PIPAC_{ox} potentieel effectief is, werd er geen reactie van de buikvlies-uitzaaiingen gezien op scans of met het blote oog tijdens de kijkoperaties. De gemiddelde tijd tot ziekte-toename was ± 4 maanden en de gemiddelde levensverwachting was ± 8 maanden.

Uit deze studie werd geconcludeerd dat PIPAC_{ox} een haalbare behandeling is. Ondanks dat PIPAC_{ox} wereldwijd wordt beschouwd als zeer veilig,⁴⁷ liet de studie zien dat het weldegelijk risico's heeft. Daarnaast leidde PIPAC_{ox} tot een (weliswaar voorbijgaande) slechtere kwaliteit van leven. Deze resultaten onderstrepen opnieuw de noodzaak om de effectiviteit van PIPAC_{ox} eerst goed te onderzoeken alvorens het zomaar toe te passen. Ondanks dat de effectiviteit van PIPAC_{ox} internationaal wordt beschouwd als veelbelovend,⁴⁷ zet deze studie daar op zijn minst vraagtekens bij. Het is vooralsnog niet duidelijk wat de betekenis van reactie van de buikvlies-uitzaaiingen in het bloed, onder de microscoop, en in het buikvocht is voor de patiënt. Dit is onderwerp van lopend en toekomstig onderzoek. Zoals eerder besproken, is deze studie de eerste die verschillende aspecten van PIPAC_{ox} zonder systemische chemotherapie heeft onderzocht voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen. De lopende CRC-PIPAC-2 studie en enkele lopende buitenlandse studies zullen meer duidelijkheid geven over de haalbaarheid, veiligheid, potentiële effectiviteit, en belasting van PIPAC_{ox} met systemische chemotherapie. Na deze studies zal een gerandomiseerde studie moeten worden opgezet om PIPAC_{ox} (met of zonder systemische chemotherapie) te vergelijken met de standaardbehandeling voor inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen: palliatieve systemische chemotherapie. Pas na zo'n gerandomiseerde studie kan een definitieve uitspraak worden gedaan over de waarde van PIPAC_{ox} voor deze patiënten.

Tijdens de CRC-PIPAC studie merkten de onderzoekers dat het lastig was om de reactie van colorectale buikvlies-uitzaaiingen op behandeling te bepalen op scans, in het bloed, onder de microscoop, in het buikvocht, of met het blote oog. De hoeveelheid tumor-DNA in bloed is een nieuwe veelbelovende techniek om de reactie van uitgezaaide kanker op behandeling te volgen, ook bij uitgezaaide colorectale kanker.^{48,49} Zoals eerder besproken, verspreiden colorectale buikvlies-uitzaaiingen zich echter waarschijnlijk

niet via de bloedbaan, maar lokaal in de buik. Het is daarom niet bekend of tumor-DNA in bloed ook bruikbaar is voor colorectale buikvlies-uitzaaiingen, omdat niet bekend is of er überhaupt tumor-DNA in bloed van deze patiënten te vinden is. Om dit te onderzoeken, beschrijft **hoofdstuk 14** een studie die de vindbaarheid van tumor-DNA in bloed vergelijkt tussen patiënten met geïsoleerde colorectale buikvlies-uitzaaiingen en patiënten met geïsoleerde colorectale lever-uitzaaiingen. Het percentage patiënten met vindbaar tumor-DNA in bloed was veel lager in de groep met geïsoleerde buikvlies-uitzaaiingen (20%) dan in de groep met geïsoleerde lever-uitzaaiingen (93%). Tumor-DNA was wél te vinden in buikvocht van alle patiënten met geïsoleerde buikvlies-uitzaaiingen. Resultaten van deze studie ondersteunen de gedachte dat colorectale buikvlies-uitzaaiingen eerder een lokale dan een 'systemische' vorm van uitzaaiingen zijn. Daarnaast lijkt tumor-DNA in buikvocht in deze patiënten mogelijk bruikbaar om reactie op behandeling te bepalen dan tumor-DNA in bloed. De bruikbaarheid van tumor-DNA in buikvocht in patiënten met colorectale buikvlies-uitzaaiingen wordt momenteel onderzocht in lopend onderzoek.

CONCLUDEREND

Dit proefschrift beschrijft belangrijke stappen richting standaardisering en verbetering van de behandeling van de relevante groepen patiënten met zowel operabele als inoperabele colorectale buikvlies-uitzaaiingen.

REFERENTIES

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. van der Geest LG, 't Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis* 2015;32:457-465.
3. van Gestel YR, de Hingh IH, van Herk-Sukel MP, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38:448-454.
4. Chu DZ, Lang NP, Thomson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-367.
5. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363.
6. Razenberg LG, Lemmens VE, Verwaal VJ, et al. Challenging the dogma of colorectal peritoneal metastases as an untreatable conditions: results of a population-based study. *Eur J Cancer* 2016;65:113-120.
7. Quere P, Facy O, Manfredi S, et al. Epidemiology, management, and survival of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2015;58:743-752.
8. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011;127:2717-2725.
9. van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:963-969.
10. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124-132.
11. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
12. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-260.
13. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-222.
14. Goéré D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065-1071.
15. Cashin PH, Dranichnikov F, Mahteme H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: cohort analysis of high volume disease and cure rate. *J Surg Oncol* 2014;110:203-206.
16. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-1719.
17. Klaver CE, Groenen H, Morton DG, et al. 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.

18. Bushati M, Rovers KP, Sommariva A, et al. 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;44:1942-1948.
19. <http://www.psogi.com/psogi/mission-statement-of-psogi/>. Accessed March 1, 2021.
20. O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2122-2123.
21. Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ, et al. 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;41:466-471.
22. Colorectaal carcinoom. Landelijke richtlijn, versie 3.0. Gastro-intestinale tumoren. Published April 16, 2014. Accessed June 8, 2020.
23. Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:43-52.
24. Niraula S, Seruga B, Ocana A, et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012;30:3012-3019.
25. Niraula S, Amir E, Vera-Badillo F, et al. Risk of incremental toxicities and associated costs of new anticancer drugs: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:3634-3642.
26. Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, et al. Adjuvant systemic chemotherapy vs active surveillance following up-front resection of isolated synchronous colorectal peritoneal metastases. *JAMA Oncol* 2020;6:e202701.
27. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-4911.
28. Snoeren N, van Hillegersberg R, Schouten SB, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. *Neoplasia* 2017;19:93-99.
29. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
30. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
32. Rovers KP, Bakkers C, Simkens GAAM, et al. 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;19:390.
33. Eveno C, Passot G, Go  r   D, et al. 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;21:1792-1800.
34. Razenberg LG, van Gestel YR, Lemmens VE, et al. Bevacizumab in addition to palliative chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a nationwide population-based study. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:e41-e46.
35. Sugarbaker PH, Stuart OA, Vidal-Jove J, et al. Pharmacokinetics of the peritoneal-plasma barrier after systemic mitomycin C administration. *Cancer Treat Res* 1996;82:41-52.
36. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996;82:53-63.

37. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1-11.
38. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:480-487.
39. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. *Lancet Oncol* 2003;4:277-283.
40. Reymond MA, Hu B, Garcia A, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc* 2000;14:51-55.
41. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, et al. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26:1849-1855.
42. Solass W, Herbertte A, Schwarz T, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc* 2012;26:847-852.
43. Solass W, Kerb R, Mürdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:553-559.
44. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, et al. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2311-2316.
45. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol* 2019;20:e368-e377.
46. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: an international survey study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:991-996.
47. Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, et al. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2017;104:669-678.
48. Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. *N Engl J Med* 2018;379:1754-1765.
49. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28:1325-1332.