

Proposta de padronização da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica para procedimentos de citorredução cirúrgica e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no Brasil: pseudomixoma peritoneal, tumores do apêndice cecal e mesotelioma peritoneal maligno

A proposal of Brazilian Society of Surgical Oncology for standardizing cytoreductive surgery plus hypertermic intraperitoneal chemotherapy procedures in Brazil: pseudomixoma peritonei, appendiceal tumors and malignant peritoneal mesothelioma

THALES PAULO BATISTA, TCBC-PE^{1,2}; BRUNO JOSÉ QUEIROZ SARMENTO³; JANINA FERREIRA LOUREIRO⁴; ANDREA PETRUZZIELLO^{5,11}; ADEMAR LOPES, ECBC-SP⁶; CASSIO CORTEZ SANTOS⁷; CLÁUDIO DE ALMEIDA QUADROS, TCBC-BA⁸; EDUARDO HIROSHI AKAISHI, TCBC-SP⁹; EDUARDO ZANELLA CORDEIRO¹⁰; FELIPE JOSÉ FERNÁNDEZ COIMBRA, TCBC-SP¹¹; GUSTAVO ANDREAZZA LAPORTE¹²; LEONALDSON SANTOS CASTRO, TCBC-RJ^{4,13}; RANYELL MATHEUS SPENCER SOBREIRA BATISTA⁶; SAMUEL AGUIAR JÚNIOR, TCBC-SP⁶; WILSON LUIZ COSTA JÚNIOR¹¹; FÁBIO OLIVEIRA FERREIRA, TCBC-SP⁶; COMITÊ DE NEOPLASIAS PERITONEAIS E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA.

R E S U M O

A cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica emergiu como um importante tratamento das neoplasias peritoneais e é, atualmente, o padrão de atendimento para neoplasias epiteliais do apêndice associadas à síndrome de pseudomixoma peritoneal, bem como para o mesotelioma peritoneal maligno difuso. No mundo, existem algumas variações reconhecidas das técnicas de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, entretanto nenhuma técnica até agora demonstrou sua superioridade sobre a outra. Portanto, a padronização destes procedimentos poderia melhorar a prática clínica e permitir a comparação adequada entre os resultados. Neste cenário, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica considera importante a apresentação de uma proposta de padronização de procedimentos de cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no Brasil, com um foco especial na produção de dados homogêneos para o desenvolvimento do registro brasileiro das neoplasias peritoneais.

Descritores: Injeções Intraperitoneais. Hipertermia Induzida. Quimioterapia. Neoplasias Peritoneais.

INTRODUÇÃO

A cirurgia citorrredutora (sigla mantida em inglês: CRS - *Cytoreductive Surgery*) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (sigla mantida em inglês: HIPEC - *Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy*) surgiu como uma alternativa real de tratamento das neoplasias

da superfície peritoneal, especialmente para neoplasias que permanecem confinadas à cavidade abdômino-pélvica, com mínima invasão de órgãos subjacentes e sem disseminação extrabdômininal¹. Esta abordagem multimodal tem se apresentado como um tratamento com intenção curativa para pacientes selecionados^{2,3} e é, atualmente, o padrão de tratamento para neoplasias epiteliais

1 - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Cirurgia/Oncologia, Recife, PE, Brasil. 2 - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Cirurgia, Recife, PE, Brasil. 3 - Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Serviço de Cirurgia Oncológica, Brasília, DF, Brasil. 4 - Complexo Hospitalar de Niterói (CHN), Serviço de Cirurgia Oncológica, Niterói, RJ, Brasil. 5 - Hospital Marcelino Champagnat (HMC), Departamento de Cirurgia Oncológica, Curitiba, PR, Brasil. 6 - AC Camargo Câncer Center, Departamento de Cirurgia Pélvica, São Paulo, SP, Brasil. 7 - Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Departamento de Cirurgia, Fortaleza, CE, Brasil. 8 - Hospital São Rafael (HSR), Serviço de Cirurgia Oncológica, Salvador, BA, Brasil. 9 - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC/USP), Departamento de Cirurgia Oncológica, São Paulo, SP, Brasil. 10 - Hospital de Caridade (HC), Departamento de Cirurgia, Florianópolis, SC, Brasil. 11 - AC Camargo Câncer Center, Departamento de Cirurgia Abdominal, São Paulo, SP, Brasil. 12 - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA), Departamento de Cirurgia Oncológica, Porto Alegre, RS, Brasil. 13 - Instituto Nacional de Câncer (INCA), Serviço de Cirurgia Abdômino-Pélvica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

do apêndice com síndrome do pseudomixoma peritoneal (PMP)^{4,5}, bem como do mesotelioma peritoneal maligno difuso (MPMD)^{6,7}. O racional para a combinação de calor com quimioterapia intraperitoneal é o benefício adicional obtido com efeito sinérgico entre o calor e as drogas citotóxicas⁸. Esta abordagem permite a completa perfusão do quimioterápico na cavidade peritoneal e a exposição do tecido tumoral mal vascularizado no abdome a altas concentrações de agentes citotóxicos, antes da formação de aderências, que podem limitar a circulação do fluido peritoneal. A barreira sangue-peritoneal limita a passagem destas altas doses para o plasma e reduz o risco de toxicidade sistêmica. O calor em si tem um efeito citotóxico direto e também aumenta o efeito de certos agentes anti-mitóticos (i.e.: mitomicina C, cisplatina, oxaliplatina), bem como aumenta sua penetração no tecido do tumoral^{8,9}. Alguns estudos também revelam que hipertermia pode reduzir os mecanismos de resistência celular à cisplatina¹⁰ e induzir uma resposta imune anti-câncer eficiente, através de exposição de proteínas de choque térmico da superfície celular^{11,12}. Além disso, esta técnica é aplicada no intra-operatório, o que evita a necessidade de implantação de dispositivos de acesso peritoneal e reduz, portanto, a morbidade relacionada com o implante de cateteres^{13,14}.

No Brasil, as estratégias de abordagem das neoplasias da superfície peritoneal com CRS/HIPEC aumentaram com os esforços da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO). Após algumas iniciativas pioneiras, a CRS/HIPEC continua a ganhar interesse por todo o país e vários relatos de experiências iniciais ou consolidadas têm demonstrado a eficácia deste tratamento no Brasil¹⁵⁻²⁹.

Em resumo, estes dados são heterogêneos em termos de particularidades técnicas e agentes antimitóticos, mas esta abordagem terapêutica combinada tem sido realizada com morbimortalidade aceitável e aparece fornecer um benefício de sobrevida sobre tratamentos convencionais em muitos dos nossos centros. Neste sentido, a SBCO ressalta que nenhuma técnica até agora demonstrou sua superioridade, e suas diversas variações produziram resultados heterogêneos e não comparáveis, exigindo uma padronização destas práticas³⁰. Assim, consideramos importante apresentar uma declaração produzida pela SBCO para orientar a prática clínica atual

relacionadas aos procedimentos de CRS/HIPEC no Brasil, com um foco especial na produção de dados mais homogêneos para o desenvolvimento do registro brasileiro de neoplasias da superfície peritoneal.

MÉTODOS

Processo de desenvolvimento

Esta proposta para a padronização de procedimentos CRS/HIPEC aborda os seguintes aspectos clínicos: 1) aspectos técnicos comuns, 2) seleção de pacientes, 3) protocolos de HIPEC, 4) suporte perioperatório. O Comitê de Neoplasias Peritoneais e Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica da SBCO foi solicitado a considerar as evidências disponíveis, contribuir para o desenvolvimento de recomendações, fornecer uma revisão crítica e finalizar esta recomendação. Inicialmente, os quatro primeiros autores listados foram responsáveis por executar uma revisão não-sistemática da literatura científica mais relevante e escrever uma proposta central de padronização. Na etapa seguinte, todos os membros revisaram a versão inicial, apontando os pontos de discussão e de melhorias até a aprovação desta uma versão final. Uma avaliação externa também foi exigida de três especialistas, convidados internacionais experientes em CRS/HIPEC (Paul H. Sugarbaker, Programa de Oncologia de Superfície Peritoneal, MedStar Washington Hospital Center, Washington DC, EUA; Vic J. Verwaal, Departamento de Cirurgia, Hospital da Universidade de Aarhus, Aarhus, Dinamarca e Marcello Deraco, Programa de Malignidades da Superfície Peritoneal, IRCSS Instituto dei Tumori, Milão, Itália), antes do envio para revisão editorial e submissão para publicação.

Devido à falta de evidências de alto nível para alguns pontos específicos a serem abordados, as recomendações foram feitas com base na experiência clínica dos especialistas envolvidos. Para aspectos técnicos, as propostas de padronização também consideraram os resultados de um inquérito nacional recentemente realizado pela SBCO, relativo ao desenvolvimento de procedimentos CRS/HIPEC em nosso país. Nesse sentido, o uso de palavras como “deve” (ou “não deve”) e “pode” (ou “não pode”) indica que uma ação é proposta com base em níveis proporcionais de acordo com as experiências clínicas dos especialistas envolvidos. As palavras

“recomendam” e “sugerem” também foram aplicados de maneira semelhante.

Isenções de responsabilidade

As informações aqui fornecidas pela SBCO não devem ter sua acurácia e abrangência consideradas inquestionáveis, nem devem ser estendidas a todos os tratamentos e condições clínicas. Os objetivos destas informações são apenas os tópicos especificamente identificados nelas e não são aplicáveis a outras intervenções, doenças ou estágios de doenças e não se destinam a substituir o julgamento do especialista assistente, bem como as informações não levam em conta a variação individual entre os pacientes. Assim, o uso destas informações é voluntário e a SBCO não assume nenhuma responsabilidade por qualquer dano ou prejuízo a pessoas ou propriedades, decorrentes de ou relacionados com qualquer uso dessas informações, ou por quaisquer erros ou omissões.

Conflitos de interesses

Todos os autores foram convidados a listar quaisquer conflitos de interesse e preencher formulário de divulgação da revista, que requer divulgação de interesses financeiros e outros, incluindo relações com entidades comerciais que são razoavelmente prováveis de experimentar algum impacto comercial direto como resultado de publicação desta proposta de padronização. Em conformidade com esta política, todos os membros deste Comitê não deixaram de divulgar quaisquer relacionamentos que constituem um conflito no âmbito da política.

PROPOSTA DE PADRONIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS

Seleção de pacientes

A seleção cuidadosa do paciente é a pedra angular para o manejo das neoplasias da superfície peritoneal e deve envolver uma avaliação abrangente, considerando aspectos clínicos, radiológicos, laboratoriais e achados histológicos. A rotina pré-operatória mínima sugerida inclui: 1) exame físico; 2) investigação cardiopulmonar com ecografia car-

díaca e avaliação pulmonar funcional; 3) avaliação da função renal incluindo o *clearance* de creatinina; 4) avaliação da função hepática; 5) avaliação do estado nutricional pelo índice de massa corporal e albuminemia; e 6) extensão da doença com tomografia computadorizada *multislice* com contraste e, se necessário, FDG-PET, ressonância magnética ou exploração laparoscópica^{31,32}. Marcadores tumorais também são úteis e devem ser considerados³³. Há também um consenso geral de que pacientes aptos para uma abordagem cirúrgica de grande porte devem ser ASA II, o *performance status* 0 a 2, sem comorbidades limitantes e com idade inferior a 65-70 anos^{31,34,35}.

Preferencialmente, uma equipe experiente em anatomia patológica deve rever as conclusões clínicas e histológicas pré-operatórias para uma confirmação diagnóstica adequada. Os relatórios de resultados histopatológicos para PMP devem estar em consonância com o consenso para a classificação patológica do *Reporting for Pseudomyxoma Peritonei do Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)*³⁶ e das normas da 7ª edição da classificação de estadiamento do American Joint Cancer Committee³⁷.

Devido à sua raridade, a avaliação por um patologista especialista utilizando um painel de pelo menos dois marcadores imuno-histoquímicos positivos e dois negativos é necessária para fazer um diagnóstico definitivo do MPMD. O painel específico depende do diagnóstico diferencial, mas marcadores positivos comuns incluem calretinina, D2 - 40, CK 5/6 e WT-1, e alguns marcadores negativos frequentemente usados incluem MOC-31, PAX8, BG8, Ber-EP4, B72.3, CEA e CDX-2^{38,39}. Por conseguinte, estes tumores peritoneais devem ser classificados pelo sistema TNM proposto pelo PSOGI com base na análise de um banco de dados multi-institucional⁴⁰. Dois distintos subtipos patológicos com potencial maligno limítrofe, chamado mesotelioma papilar bem diferenciado (MPBD) e mesote-

lioma multicístico benigno (MMB), que são muito mais comuns no peritônio do que na pleura, devem também ser bem reconhecidos antes do planejamento por causa de seus melhores resultados com o tratamento³⁸.

Pacientes com MPMD do subtipo histológico bifásico ou sarcomatoide não devem ser considerados para tratamento com CRS/HIPEC⁶, assim como os tumores com alta expressão de Ki67 (i.e.: = 25% pela avaliação imuno-histoquímica)⁴¹ que são geralmente diagnosticados com grande volume tumoral. Da mesma forma, pacientes com Índice de Carcinomatose Peritoneal (sigla mantida em inglês: PCI - *Peritoneal Cancer Index*) > 17-20 e Ki-67 > 10% também não são elegíveis para o procedimento e devem ser considerados para outros protocolos de tratamento⁴¹⁻⁴³.

A extensão da disseminação peritoneal representa um dos fatores prognósticos mais importantes e a carga tumoral pode ser estimada pelo PCI, que fornece uma informação preditiva de citorredução completa. No entanto, mais do que ao carga tumoral, a distribuição de disseminação peritoneal no abdome constitui a principal limitação para a realização de CRS³¹. Neste aspecto, as contraindicações mais frequentes para CRS/HIPEC são metástases extra-abdominais, envolvimento maciço do intestino delgado e seu mesentério, pedículo hepático e ligamento gastro-hepático, comprometimento linfonodal retroperitoneal grosseiro e obstrução ureteral ou biliar. Um valor de corte restritamente relacionado ao PCI também não deve ser aplicado como um critério de exclusão absoluto para pacientes com PMP^{31,44,45}.

Aspectos técnicos comuns

As técnicas de CRS avançadas foram padronizadas e descritas anteriormente e devem ser seguidas rigorosamente com mínimas variações de procedimentos⁴⁶⁻⁴⁸. Por outro lado, várias técnicas de HIPEC foram descritas desde seu primeiro uso

na década de 80⁴⁹. As variáveis particularidades da HIPEC incluem o circuito de instalação, o momento das anastomoses viscerais (ou seja: antes ou depois da HIPEC), duração da perfusão, temperaturas-alvo, tipo e volume de perfusato entre outros. Existe um ponto de controvérsia sobre a realização da HIPEC como uma técnica de abdome aberto (Coliseo) ou fechado. Embora não existam estudos conclusivos, favorecendo qualquer técnica⁵⁰⁻⁵², recomendamos o uso de uma técnica fechada baseada na simplicidade desse método e diminuição do risco de contaminação⁵³, bem como porque, a maioria dos centros no Brasil, executa procedimentos de HIPEC fechada. Ainda no aspecto técnico, também propomos um mínimo de quatro litros (variando de 4 a 6 l) de perfusato na cavidade abdominal, a fim de contrabalançar as desvantagens teóricas da técnica fechada em comparação com a abordagem aberta já que uma máxima distensão do abdome aumenta a homogeneidade térmica em toda a cavidade peritoneal⁵⁴ e facilita a distribuição de drogas para todo o abdome, garantindo que todos os sítios da doença peritoneal difusa recebam o tratamento ideal. Neste ponto, também sugerimos uma temperatura de infusão de 44°C a fim de manter um limiar crítico para potencializar a quimioterapia citotóxica acima de 40°C na cavidade peritoneal⁵⁵, com uma temperatura-alvo intracavitária entre 41°C e 43°C como média entre a infusão e a drenagem. Quanto à velocidade do fluxo de perfusão, o propósito é de que 300-500 ml/min devam ser aplicados durante a "fase de enchimento de paciente" e, assim, aumentar até 700ml/min durante a fase de HIPEC⁵⁶⁻⁵⁸. Da mesma forma, como solução de perfusão, sugerimos o uso de solução de diálise peritoneal isotônica de dextrose 1,5% para qualquer protocolo farmacológico proposto⁵³, mesmo para os protocolos baseados em oxaliplatina^{59,60}. Considerando que o principal risco profissional da HIPEC está relacionado à exposição da pele aos quimioterápicos, o uso de dois pares de luvas deve ser obrigatório para

proteger a equipe cirúrgica durante a manipulação do abdome após a fase de “esvaziamento”⁶¹⁻⁶³.

Destacamos que a hemicolectomia direita não é necessária rotineiramente no PMP resultante de neoplasias mucinosas do apêndice de baixo risco de recidiva ou envolvimento linfonodal^{64,65}, e que uma abordagem mais conservadora, confinada à peritonectomia das áreas onde há sólida evidência de doença também é uma abordagem adequada para tumores PMP/neoplasias mucinosas do apêndice⁶⁶. Ao contrário, sugerimos uma peritonectomia parietal completa em pacientes com MPMD baseado em um estudo controlado realizado por Baratti *et al.*⁶⁷ que demonstrou resultados de melhor sobrevida após a abordagem radical. Outra questão controversa relacionada aos aspectos técnicos da CRS é o momento de confecção das anastomoses do trato digestivo. Recentemente, a SBCO desenvolveu uma pesquisa on-line envolvendo os aspectos técnicos da CRS/HIPEC e não alcançou nenhum consenso sobre esta questão aplicando o método de consenso Delphi, método simplificado em duas rodadas, apesar do fato do consenso do 5th *Workshop on Peritoneal Surface Malignancies* ter favorecido a abordagem “após HIPEC” (54%) para a técnica do abdome fechado⁶⁶. Devido à falta de evidências para apoiar uma forte recomendação, propomos que a anastomose intestinal deva ser realizada antes HIPEC baseado em nenhum relato de recorrência envolvendo a área anastomótica como um local isolado ou primeiro de recaída e por causa do menor tempo de exposição de quimioterápico para a equipe cirúrgica. Além disso, nos casos que requerem uma anastomose esôfago-jejunal após gastrectomia total, esta abordagem também pode reduzir a exposição do mediastino a drogas cardiotoxícas como a cisplatina. De forma semelhante, a ileostomia protetora não é rotineiramente recomendada e pode ser evitada, a critério do cirurgião, após anastomoses colorretais grampeadas⁶⁸, especialmente porque, muitas vezes, está relacionada com altas

taxas de estomas inicialmente temporários que não serão posteriormente revertidos⁶⁹, como também a complicações pós-operatórias⁷⁰.

As práticas de cuidados perioperatórios para CRS/HIPEC são amplamente variáveis no Brasil e internacionalmente, portanto, a padronização de tais práticas oferece a oportunidade de incorporar a experiência dos centros de alto volume e melhorar os resultados dos pacientes³⁰. Recentemente, uma revisão envolvendo vários aspectos relacionados com o per, intra e pós-operatórios de pacientes submetidos à CRS/HIPEC foram publicados por Raspé *et al.*⁵³ e resume o principal entendimento desta *Comissão* para melhorar os padrões de cuidados perioperatórios para os procedimentos. Após a revisão das evidências, destacamos que uma reposição volêmica guiada por metas usando a ferramenta de monitoramento não-invasiva dos parâmetros hemodinâmicos melhora o resultado em termos de incidência de complicações pós-operatórias abdominais e sistêmicas ou mesmo a duração da internação hospitalar, em comparação com a abordagem padrão^{71,72}. Também consideramos a implementação de protocolos *fast-track* viáveis para acelerar a recuperação, reduzir a morbidade e encurtar a convalescença assim como melhorar os resultados e reduzir custos, especialmente para aqueles pacientes com baixo PCI, que não requerem anastomose digestiva^{53,73-75}. Propõe-se também que o pós-operatório seja realizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) imediatamente após a CRS/HIPEC, considerando a extensão ou ressecções executadas, as características individuais dos pacientes e seus fatores de risco⁷⁶. Da mesma forma, pacientes com carcinomatose peritoneal devem ser considerados como um grupo complexo de pacientes oncológicos com alto risco de complicações infecciosas, as mais importantes causas de morbidade e morte em CRS/HIPEC⁷⁷. Assim, recomendamos ampicilina/sulbatan⁷⁸ ou cefoxitina, por 24 a 72 horas, como antibiótico para profilaxia de infecção, de preferência

como regimes de curta duração de 24h⁷⁸, enquanto que o uso de antibiótico para finalidade terapêutica deve ser guiado pela cultura e teste de sensibilidades. Por outro lado, a associação de antifúngicos deve ser indicada somente quando presume-se uma infecção fúngica na presença de leucopenia/febre ou leucócitos normais e neutropenia em pacientes com febre^{73,78,79}. Recomendamos também vacinação pré-operatória para reduzir o risco de infecção para pacientes em que a esplenectomia é possibilidade durante a CRS/HIPEC. Estes pacientes devem receber imunização anti-pneumocócica e contra a gripe. Pacientes não previamente imunizados também devem receber vacinas contra *Haemophilus influenza* tipo B e meningocócica grupo C conjugado^{80,81}. Tanto quanto possível, especialmente porque a esplenectomia aumenta o índice de complicações maiores em pacientes submetidos à CRS/HIPEC, sugerimos que esta vacina deva ser aplicada pelo menos duas semanas antes ou após 14 dias a partir do procedimento⁸².

Sobre os sistemas de classificação a serem usados para relatar as complicações relacionadas a CRS/HIPEC, acompanhamos a instrução do a 5th *Workshop on Peritoneal Surface Malignancies*, para adotar a versão corrente do *NCI/NIH Common Terminology Criteria for Adverse Events* (i.e.: CTCAE)⁸³. No entanto, devido a diferentes interpretações de graus de severidade das complicações após CRS/HIPEC entre este sistema e a classificação terapia-orientada de Clavien-Dindo⁸⁴, universalmente aceita no meio cirúrgico, sugerimos que as complicações devem ser comunicadas em ambos sistemas para permitir uma comparação entre diferentes estudos, bem como com outros procedimentos cirúrgicos e oncológicos. Como já relatado no consenso de Milão, o PCI e o escore de citorredução (sigla mantida em inglês: CC-Score - *Completeness of Cyto-reduction*) propostos por Sugarbaker, têm sido os sistemas recomendados para estadiamento intra-operatório e classificação pelo tamanho de doença

residual, respectivamente, já que estes refletem estimativas realizadas pelos cirurgiões no intra-operatório e foram considerados os métodos ideais de avaliação pela grande maioria dos especialistas^{85,86}.

Protocolos de quimioterapia intraperitoneal (Tabela 1)

Apesar de vários regimes de drogas para procedimentos HIPEC estarem disponíveis, sugerimos as seguintes opções para o tratamento do MPMD: 1) 100mg/m² de cisplatina e 15mg/m² de doxorubicina ou 2) carboplatina 800mg/m², ambos por 60min em 4 l de perfusato^{56,87}. Para tumores PMP/neoplasias mucinosas do apêndice, os protocolos sugeridos são: 1) oxaliplatina 360mg/m² por 30min ou 2) cisplatina 100mg/m² e doxorubicina 15mg/m² para 60min, ambos em 4 l de perfusato⁵⁶. Estas doses devem ser diminuídas em cerca de 30% para pacientes com idade superior a 60-70 anos, pacientes anteriormente expostos a várias linhas de quimioterapia sistêmica, pacientes que precisaram de GM-CSF para resgatar a neutropenia febril durante a quimioterapia sistêmica, pacientes que receberam radioterapia para regiões de medula óssea e aqueles que foram submetidos a citorredução cirúrgica extensa devido a altas pontuações do PCI^{88,89}. Do mesmo modo, atenção especial é necessária para a redução da dose da oxaliplatina para 200-250 mg/m² nesses casos, devido ao risco aumentado de complicações hemorrágicas no pós-operatório, comparado com HIPEC com outras drogas⁹⁰. Por razões de segurança, apontamos o limite de dose de 1000mg/m² (ou 200mg/m²/l de perfusato) para carboplatina, dose total de 240mg ou 45mg/l de perfusato para cisplatina, 15mg/l de perfusato para doxorubicina e 460mg/m² para a oxaliplatina^{56,87}.

Um problema atual sobre os protocolos de HIPEC propostos para procedimentos CRS/HIPEC no Brasil é a atual indisponibilidade de mitomicina (MMC) em nosso país devido a questões comerciais.

No entanto, mesmo que alguns dados sugeriram que a MMC possa ser um agente melhor para HIPEC do que oxaliplatina em pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal com histologias favoráveis e baixa carga de doença (ou seja: PSDSS I / II)⁹¹, dados contrários também sugerem que oxaliplatina oferece uma vantagem de sobrevida sobre a MMC no mesmo cenário⁹², enquanto uma tendência de melhor sobrevida global também pode ser notada em pacientes com histologias desfavoráveis e elevada carga tumoral (ou seja, PSDSS III/IV) tratados com oxaliplatina⁹¹. Na verdade, os maiores dados publicados envolvendo mais de dois mil pacientes com tumores PMP/neoplasias mucinosas do apêndice tratados com CRS/HIPEC em 16 centros especializados não demonstraram nenhum benefício significativo em termos de sobrevivência global para HIPEC com oxaliplatina versus MMC (sobrevida global em dez anos de 78% versus 66%, res-

pectivamente, diferença não estatisticamente significativa)⁴. Outros dados sugerem que a utilização de oxaliplatina não aumenta significativamente as taxas globais de morbidade e/ou mortalidade do perioperatório em comparação com uma base de protocolos com doxorubicina e mitomicina⁹³. Neste contexto, como alternativa, sugerimos a utilização de oxaliplatina para HIPEC em tumores PMP/neoplasias mucinosas do apêndice, especialmente devido à possibilidade de um protocolo com duração mais curta, e a perfusão com cisplatina e doxorubicina, como uma opção alternativa de menor custo. Da mesma forma, devido ao potencial de aumentar a morbidade e a complexidade dos procedimentos, não defendemos o uso rotineiro de quimioterapia bidirecional baseado em regimes de HIPEC com oxaliplatina, tão pouco a intensificação com a adição de irinotecano à oxaliplatina, até que surjam evidências mais convincentes⁹⁴.

Tabela 1. Propriedades dos modelos de regressão linear aplicados ao gráfico de dispersão.

Neoplasia	Protocolo de quimioterapia intraoperatória
PMP*	Oxaliplatina 360mg/m ² , 30min em 4L de perfusato; ou Cisplatina 100mg/m ² e doxorubicina 15mg/m ² , 60min em 4L de perfusato.
MPMD	Cisplatina 100mg/m ² e doxorubicina 15mg/m ² , 60min em 4L de perfusato; ou Carboplatina 800mg/m ² , 60min at 4L of perfusate.

* Incluindo as neoplasias epiteliais do apêndice.

Manejo oncológico perioperatório

O manejo oncológico envolvendo terapias sistêmicas para ambas as condições claramente não é suportado por ensaios controlados randomizados, mas uma revisão de dados de centros experientes forneceu evidências para esta questão. Para MPMD, a quimioterapia neoadjuvante não foi associada com maior radicalidade de citorredução⁹⁵ e pode impactar negativamente na sobrevida dos pacientes que se submeteram à CRS/HIPEC com intenção curativa, considerando que a quimio-

terapia adjuvante pode retardar a recorrência e melhorar a sobrevivência⁹⁶. Assim, sugerimos que a CRS/HIPEC primária com protocolo baseado em platina deve ser considerada a abordagem padrão para MPMD, enquanto aguardamos por evidências científicas mais elevadas^{6,67,96}. A quimioterapia sistêmica deve ser administrada principalmente em pacientes com doença recorrente ou com alto risco de recorrência e para aqueles que não são candidatos adequados à cirurgia agressiva ou não foram otimamente citorreduzidos⁹⁷. O estudo do maior

registro internacional sobre a estratégia da CRS/HIPEC para PMP de origem apendicular relacionou o tratamento com quimioterapia neoadjuvante como fator preditor independente para pior sobrevida livre de progressão e sobrevida global⁴. No entanto, a análise de subgrupo confirmou o subtipo histológico da carcinomatose peritoneal mucinosa como um preditor independente de uma sobrevida livre de progressão e sobrevida global mais pobres⁴, em consonância com outros relatórios que apontam o adenocarcinoma com células de anel de sinete e a morfologia adenocarcinóide como associados com um pior prognóstico de metástase peritoneal do adenocarcinoma do apêndice⁹⁸. Mesmo que o possível benefício da quimioterapia neoadjuvante para tumores de alto grau, em geral, permaneça controverso, a quimioterapia sistêmica pré-operatória^{99,100} parece melhorar o prognóstico de pacientes com adenocarcinoma com células em anel de sinete³⁷, o que sugere a necessidade de alguma discussão multidisciplinar para decidir sobre a melhor abordagem para cada caso específico. Neste momento, nossa recomendação é de considerar a utilização da quimioterapia pré-operatória sistêmica baseada em fluoropirimidina para metástase peritoneal de adenocarcinoma do apêndice de alto grau, com histologia celular de anel de sinete e PCI moderado a alto^{37,99}. No cenário adjuvante, o uso de terapias sistêmicas deve ser guiada pelos padrões válidos para outros tipos de câncer colorretais avançados, quando apropriado.

Finalmente, em relação ao uso de quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (sigla mantida em inglês: EPIC - *Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy*), em combinação com CRS/HIPEC, nossa proposta de padronização é não empregar rotineiramente, para qualquer PMP/neoplasias mucinosas do apêndice ou MPMD, já

que este procedimento adicional é associado ao aumento da taxa de complicações e nenhum benefício claro em termos de sobrevida^{7,13,14}, considerando que os protocolos de HIPEC isoladamente, são muito mais simples para o paciente, para o cirurgião e para os cuidados de enfermagem¹³. Assim, o uso da EPIC não se traduz em melhores resultados de sobrevida nas maiores séries cirúrgicas que avaliam CRS/HIPEC para o tratamento da PMP/neoplasias mucinosas do apêndice⁴ ou MPMD⁶, que apoiam a proposta apresentada. Assim, este Comitê sugere o uso da EPIC como uma alternativa para o tratamento destas duas neoplasias somente quando a HIPEC não estiver disponível.

CONCLUSÃO

As práticas de CRS/HIPEC são amplamente variáveis e a padronização de tais práticas pode melhorar os resultados dos pacientes e os padrões de cuidados em todos os centros que oferecem este procedimento no Brasil. Analisamos as principais variações em todo o mundo para o tratamento de tumores PMP/neoplasias mucinosas do apêndice e MPMD com CRS/HIPEC e propusemos normas para os aspectos técnicos comuns, para seleção de pacientes, protocolo de quimioterapia intraperitoneal e manejo oncológico perioperatório.

AGRADECIMENTOS

O Comitê de Neoplasias Peritoneais e Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica da SBCO gostaria de agradecer a Paul H. Sugarbaker, M.D., Ph.D., *Peritoneal Surface Oncology Program, MedStar Washington Hospital Center, Washington DC, USA*; Vic J. Verwaal, M.D., Ph.D., *Department of Surgery, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark*; and Marcello Deraco, M.D., Ph.D., *Peritoneal Surface Malignancy Program, National Cancer Institute, Milan, Italy*, pelas revisões "externas" deste trabalho, conforme descrito nos métodos.

ABSTRACT

Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy has emerged as a major comprehensive treatment of peritoneal malignancies and is currently the standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome as well as malignant peritoneal mesothelioma. Unfortunately, there are some worldwide variations of the cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy techniques since no single technique has so far demonstrated its superiority over the others. Therefore, standardization of practices might enhance better comparisons between outcomes. In these settings, the Brazilian Society of Surgical Oncology considered it important to present a proposal for standardizing cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedures in Brazil, with a special focus on producing homogeneous data for the developing Brazilian register for peritoneal surface malignancies.

Keywords: Injections. Intraperitoneal. Hyperthermia, Induced. Drug Therapy. Peritoneal Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Lambert LA. Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(4):284-98.
2. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: a 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol.* 2016;113(7):796-803.
3. Levine EA, Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg.* 2014;218(4):573-85.
4. 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.
5. PH, Sugarbaker. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7(1):69-76.
6. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6237-42.
7. 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. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1686-93.
8. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(6):365-74.
9. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia.* 2007;23(5):431-42.
10. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia - a review. *Int J Hyperthermia.* 1997;13(5):439-57.
11. Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, Meynet O, Proics E, Cornille A, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. *Oncogene.* 2016;35(2):261-8.
12. Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, Kerscher AG, Moll E, Lazariotou M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1105-13.
13. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol.* 2013;107(6):591-6.
14. Lam JY, McConnell YJ, Rivard JD, Temple WJ, Mack LA. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy + early postoperative intraperitoneal chemotherapy

- versus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy alone: assessment of survival outcomes for colorectal and high-grade appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg*. 2015;210(3):424-30.
15. Baiocchi G, Ferreira FO, Mantoan H, da Costa AA, Faloppa CC, Kumagai LY, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer: a single-center comparative analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1294-301.
 16. Akaishi E, Teixeira F, Katayama M, Mizumoto N, Costa FP, Buzaid AC, et al. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg*. 2009;33(4):835-9; discussion 840.
 17. Costa WL Jr, Coimbra FJ, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, Begnami M, et al. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2012;10:195.
 18. Albuquerque TLC, Von Sohsten AKA, Rodas AKF, Weinstein L, Reis TJCC. Anesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery (CS) and intraoperative hyperthermic chemotherapy (HIPEC) [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S199.
 19. Velasquez ARE, Quadros CA, Vieira LV, Prisco E, Cangussú HC, Silva RGM, et al. Morbidity and mortality of patients undergoing cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at São Rafael Hospital between 2011 and 2015 [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S201-S202.
 20. Vieira HC, Viana RFR, Lopes PVA, Moreira RCL, Rausch M, Salles PGO. Malignant peritoneal mesothelioma: a case report [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S199.
 21. Firmino NLJ, Soares MC, Miranda E, Azevedo LW, Gomes GES, Diniz AF, et al. A successful case of HIPEC in a peritoneal mesothelioma patient [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S199-200.
 22. Oliveira DNA, Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, Badiglian-Filho L, Leão CS. Cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of advanced ovarian cancer: the first two cases of a pioneering clinical trial in Brazil [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct 15;41(Suppl 1):S200.
 23. Reis TJCC, Ramalho WC, Barreto CL, Rodas AKF, Albuquerque TCL, Weinstein L, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC: experience of the first patients operated in a public hospital [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S200.
 24. Cordeiro EZ, Baretta R, Silva CS, Bordinhao RW. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis by colon and appendix carcinoma [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S200-201.
 25. Reis TJCC, Ramalho WC, Rodas AKF, Albuquerque TCL, Weinstein L, Gomes GES, et al. Economical feasibility of cytoreductive surgery and HIPEC by SUS [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S201.
 26. Brito FPB, Vieira SC, Morais Júnior MA, Silva MCA, Lopes AS, Ribeiro MMM. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with high PCI and disease-free survival after 5 years: a case report [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S201.
 27. Cereser Junior CH, Giordani DSN, Weston AC, Pessini SA, Sugarbaker PH, Meinhardt Junior JG. Ovarian cancer with carcinomatosis: a case report [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S202.
 28. Reis TJCC, Ramalho WC, Miranda ACG, Pereira CGS, Weinstein L, Lima MBA, et al. Positive impact of nutritional, anti-inflammatory and antihistamine therapy preoperatively in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S202.
 29. Takahashi RM, Aguiar-Junior S, Lopes A, Nakagawa WT, Calsavara VF, Ferreira FO. White-blood-cell count, lactate and C-reactive protein postoperative measures are associated with major complications following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [abstract]. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(Suppl 1):S203.
 30. Maciver AH, Al-Sukhni E, Esquivel J, Skitzki JJ, Kane JM 3rd, Francescutti VA. Current delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Cytoreductive Surgery (CS/HIPEC) and perioperative practices: an international survey of high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):923-30.

31. Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):31-5.
32. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):224-7.
33. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):515-20.
34. López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA, Gil J, Gil E, Gomez-Hidalgo NR, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. *Surg Oncol.* 2016;25(4):378-384.
35. Alyami M, Lundberg P, Kepenekian V, Goéré D, Bereder JM, Msika S, Lorimier G, Quenet F, Ferron G, Thibaudeau E, Abboud K, Lo Dico R, Delroeux D, Brigand C, Arvieux C, Marchal F, Tuech JJ, Guilloit JM, Guyon F, Peyrat P, Pezet D, Ortega-Deballon P, Zinzindohoue F, de Chaisemartin C, Kianmanesh R, Glehen O, Passot G; BIG-RENAPE and RENAPE Working Groups. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in the elderly: a case-controlled, multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(Suppl 5):737-45.
36. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ; Peritoneal Surface Oncology Group International. A consensus for classification and pathologic reporting of Pseudomyxoma Peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(1):14-26.
37. Milovanov V, Sardi A, Studeman K, Nieroda C, Sittig M, Gushchin V. The 7th Edition of the AJCC Staging Classification Correlates with Biologic Behavior of Mucinous Appendiceal Tumor with Peritoneal Metastases Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1928-33.
38. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-67.
39. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian C, Boon M, Creaney J, Davidson B, et al. Guidelines for cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Cytojournal.* 2015;12:26.
40. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer.* 2011;117(9):1855-63.
41. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(4):388-94.
42. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, Baratti D, Deraco M. The Role of Ki-67 and pre-cytoreduction parameters in selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1468-73.
43. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal

- mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3140-8.
44. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):220-3.
 45. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):263-7.
 46. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42.
 47. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery using peritonectomy and visceral resections for peritoneal surface malignancy. *Transl Gastrointest Cancer* 2013;2(2):54-74.
 48. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol*. 2009;100(4):321-8.
 49. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40(2):256-60.
 50. Facy O, Combier C, Poussier M, Magnin G, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin. *Surgery*. 2015;157(1):72-8.
 51. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlakou A, Vaxevanidou A, Datsis A, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol*. 2015;2015:610597.
 52. Rodríguez Silva C, Moreno Ruiz FJ, Bellido Estévez I, Carrasco Campos J, Titos García A, Ruiz López M, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):51.
 53. Raspé C, Flöther L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1013-27. Epub 2016 Sep 28.
 54. Rettenmaier MA, Mendivil AA, Gray CM, Chapman AP, Stone MK, Tinnerman EJ, et al. Intra-abdominal temperature distribution during consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(4):396-402.
 55. Schaaf L, van der Kuip H, Zopf W, Winter S, Münch M, Mürdter TE, et al. A Temperature of 40 °C Appears to be a Critical Threshold for Potentiating Cytotoxic Chemotherapy In Vitro and in Peritoneal Carcinomatosis Patients Undergoing HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S758-65.
 56. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2008 Sep 15;98(4):247-52.
 57. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):242-6.
 58. Batista TP, Badiglian-Filho L, Leão CS. Exploring flow rate selection in HIPEC procedures. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(6):476-79.
 59. Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, Hillebrand MJ, Nuijen B, Huitema AD, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Pharm*. 2015;479(1):23-7.
 60. Mehta AM, Huitema AD, Burger JW, Brandt-Kerkhof AR, van den Heuvel SF, Verwaal VJ. Standard Clinical Protocol for Bidirectional Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Systemic Leucovorin, 5-Fluorouracil, and Heated Intraperitoneal Oxaliplatin in a Chloride-Containing Carrier Solution. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):990-997. Epub 2016 Nov 28.
 61. Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):925-9.

62. Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H, Hasni-Pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during Heated Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (HIPEC). *Ind Health*. 2015;53(1):28-37.
63. Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a Heated Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol*. 2011;103(1):6-9.
64. Foster JM, Gupta PK, Carreau JH, Grotz TE, Blas JV, Gatalica Z, et al. Right hemicolectomy is not routinely indicated in pseudomyxoma peritonei. *Am Surg*. 2012;78(2):171-7.
65. Sugarbaker PH. When and when not to perform a right colon resection with mucinous appendiceal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):729-732. Epub 2016 Oct 21.
66. Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, Younan R, Deraco M. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):232-6.
67. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1416-24.
68. Sugarbaker PH. Avoiding diverting ileostomy in patients requiring complete pelvic peritonectomy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1481-5.
69. Riss S, Chandrakumaran K, Dayal S, Cecil TD, Mohamed F, Moran BJ. Risk of definitive stoma after surgery for peritoneal malignancy in 958 patients: comparative study between complete cytoreductive surgery and maximal tumor debulking. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):392-5.
70. de Cuba EM, Verwaal VJ, de Hingh IH, van Mens LJ, Nienhuijs SW, Aalbers AG, et al. Morbidity associated with colostomy reversal after cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):883-90.
71. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, et al. A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):722-9.
72. Mavroudis C, Alevizos L, Stamou KM, Vogiatzaki T, Eleftheriadis S, Korakianitis O, et al. Hemodynamic monitoring during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the FloTrac/Vigileo system. *Int Surg*. 2015;100(6):1033-9.
73. Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, Gil Gómez E, Martínez Frutos IM, Parrilla Paricio P. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(6):543-8.
74. Cascales-Campos PA, Sánchez-Fuentes PA, Gil J, Gil E, López-López V, Rodríguez Gomez-Hidalgo N, et al. Effectiveness and failures of a fast track protocol after cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol*. 2016;25(4):349-354.
75. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):863-9.
76. López-Basave HN, Morales-Vasquez F, Mendez-Herrera C, Namendys-Silva SA, Luna-Ortiz K, Calderillo-Ruiz G, et al. Intensive care unit admission after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Is it necessary? *J Oncol*. 2014;2014:307317.
77. Arslan NC, Sokmen S, Avkan-Oguz V, Obuz F, Canda AE, Terzi C, et al. Infectious complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):157-63.
78. Valle M, Federici O, Carboni F, Toma L, Gallo MT, Prignano G, et al. Postoperative infections after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis: proposal and results from a prospective protocol study of prevention, surveillance and treatment. *Eur J Surg Oncol*.

- 2014;40(8):950-6.
79. Gaspar GG, Meneguetti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(1):77-82.
80. Davies JM, Barnes R, Milligan D and Force; British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med (Lond).* 2002;2(5):440-3.
81. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc JL, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol.* 2015;90(4):301-5.
82. Dagbert F, Thievenaz R, Decullier E, Bakrin N, Cotte E, Rousset P, et al. Splenectomy increases postoperative complications following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1980-5.
83. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):253-7.
84. Lehmann K, Eshmuminov D, Slankamenac K, Kranzbühler B, Clavien PA, Vonlanthen R, et al. Where Oncologic and Surgical Complication Scoring Systems Collide: Time for a New Consensus for CRS/HIPEC. *World J Surg.* 2016;40(5):1075-81.
85. Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Marcello D. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):228-31.
86. González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):237-41.
87. Shetty SJ, Bathla L, Govindarajan V, Thomas P, Loggie BW. Comparison of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin or carboplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg.* 2014;80(4):348-52.
88. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):36-43.
89. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):68-75.
90. Charrier T, Passot G, Peron J, Maurice C, Gocevska S, Quénet F, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin increases the risk of postoperative hemorrhagic complications: analysis of predictive factors. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(7):2315-22.
91. 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. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):779-85.
92. Leung V, Huo YR, Liauw W, Morris DL. Oxaliplatin versus Mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):144-9.
93. Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. *J Surg Oncol.* 2013;107(6):574-8.
94. Quenet F, Goéré 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. *Ann Surg.* 2011;254(2):294-301.
95. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, Bertuli R, Kusamura S. The role of perioperative systemic chemotherapy

- in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1093-100.
96. Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, Quenet F, Ferron G, Pezet D, Guilloit JM, Meeus P, Pocard M, Bereder JM, Abboud K, Arvieux C, Brigand C, Marchal F, Classe JM, Lorimier G, De Chaisemartin C, Guyon F, Mariani P, Ortega-Deballon P, Isaac S, Maurice C, Gilly FN, Glehen O; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE). Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer*. 2016;65:69-79.
97. Kindler HL. Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:182-8.
98. hemelandu C, Sugarbaker PH. Clinicopathologic and prognostic features in patients with peritoneal metastasis from mucinous adenocarcinoma, adenocarcinoma with signet ring cells, and adenocarcinoid of the appendix treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1474-80.
99. Turner KM, Hanna NN, Zhu Y, Jain A, Kesmodel SB, Switzer RA, et al. Assessment of neoadjuvant chemotherapy on operative parameters and outcome in patients with peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1068-73.
100. Cummins KA, Russell GB, Votanopoulos KI, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):3-9.
- Recebido em: 26/05/2017
Aceito para publicação em: 08/06/2017
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
Thales Paulo Batista
E-mail: t.paulo@outlook.com / t.paulo@bol.com.br