



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA RODRIGUES MORAIS CÉSAR

***Tratamento Cirúrgico da Carcinomatose Peritoneal do
Carcinoma Colorretal***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR. MIGUEL JOSÉ NETO PARRA FERNANDES
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO
DR^a. ORIANA PESSOA MENDES NOGUEIRA

ABRIL/2022

Tratamento Cirúrgico da Carcinomatose Peritoneal do Carcinoma Colorretal

Artigo de Revisão Narrativa

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área Científica: Cirurgia Geral

Autores e Afiliações

Joana Rodrigues Morais César¹

Dr. Miguel José Neto Parra Fernandes^{1,2}

Professor Doutor José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão^{1,2,3,4}

Dr^a. Oriana Pessoa Mendes Nogueira²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Cirurgia Geral, CHUC

³Unidade de Transplantação Hepática de Adultos, CHUC

⁴Coimbra *Institute for Clinical and Biomedical Research* (iCBR)

Índice	
Resumo	6
Palavras-Chave	6
Abstract	7
Keywords	7
Glossário de Abreviaturas	8
I. Introdução	9
II. Metodologia	10
III. Discussão	11
Carcinoma Colorretal	11
Conceito, Epidemiologia e Prognóstico	11
Diagnóstico e Estadiamento de Carcinoma Colorretal	12
Metastização	12
Fisiopatologia da Carcinomatose Peritoneal	13
Peritoneu	15
O Mau Prognóstico da Carcinomatose Peritoneal	16
Scores de Avaliação da Doença Peritoneal.....	17
<i>Peritoneal Cancer Index (PCI)</i>	17
<i>Completeness of Cytoreduction Score (CCS)</i>	18
Tumor Residual (R)	19
<i>Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)</i>	19
<i>Colorectal Peritoneal Metastases Prognostic Surgical Score (COMPASS)</i>	19
Terapêutica Sistêmica na Carcinomatose Peritoneal	20
Tratamento Cirúrgico da Carcinomatose Peritoneal	22
Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica..	22
Seleção dos doentes	22
Técnicas de Cirurgia Citorredutora	23
Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC).....	24
Vantagens.....	24

Técnicas.....	25
Agentes Citotóxicos.....	28
<i>Outcomes</i>	29
Qualidade De Vida Após Cirurgia Citorredutora Com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica	30
Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica vs Quimioterapia Sistémica	31
Cirurgia Citorredutora Peritoneal vs Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica.....	33
Efeitos adversos documentados.....	34
IV. Conclusão.....	35
V. Agradecimentos	36
VI. Referências.....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1.....	28
Tabela 2.....	30
Tabela 3.....	31
Tabela 4.....	34

Índice de Figuras

Figura 1.....	14
Figura 2.....	16
Figura 3.....	18
Figura 4.....	26

Resumo

A Carcinomatose Peritoneal (CP) consiste na presença de implantes tumorais no peritoneu que podem ser tanto de origem primária como secundária. As metástases do Carcinoma Colorretal (CCR) são umas das responsáveis pela invasão desta estrutura, sendo que 30 a 40% dos doentes com esta patologia irão apresentar Carcinomatose Peritoneal em alguma fase da sua doença. É importante salientar que o diagnóstico desta patologia era sinónimo de tratamentos paliativos, levando a uma sobrevida e qualidade de vida baixa dos doentes.

Assim, surgiu a necessidade de rever a literatura sobre a fisiopatologia da doença e sobre os vários métodos que se têm vindo a desenvolver ao longo dos últimos vinte anos, bem como da sua eficácia, sempre com o objetivo de aumentar a sobrevida dos doentes, não descurando as complicações que poderão surgir destes novos procedimentos.

Para a elaboração deste artigo de revisão, foi realizada uma pesquisa da literatura na base de dados *Pubmed*, pelo que se selecionou, maioritariamente, os artigos publicados nos últimos 20 anos.

De acordo com a evidência atual, as equipas especializadas no tratamento de Carcinomatose Peritoneal por Carcinoma Colorretal podem recorrer a dois procedimentos distintos: Quimioterapia Sistémica ou Cirurgia Citorredutora (CRS) acompanhada de Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC). O primeiro está reservado a doentes que apresentam um estadio mais avançado da doença, enquanto o segundo, apesar de ser mais complexo e agressivo, proporcionou melhores resultados a doentes selecionados e revolucionou a sobrevida destes. Contudo, um estudo recente, PRODIGE 7, questionou a necessidade de submeter os doentes à HIPEC, evidenciando que a sua sobrevida não é significativamente distinta daquela apresentada pelos doentes submetidos apenas a Cirurgia Citorredutora. É de ressaltar, que este estudo também demonstrou a presença de um maior número de complicações até ao 60º dia pós-operatório nos doentes sujeitos ao método duplo, CRS com HIPEC.

Porém, ainda não existe um número significativo de estudos recentes capaz de levar a comunidade científica a chegar a um consenso no que toca à apresentação da Cirurgia Citorredutora isolada como o procedimento *standard* a realizar nos doentes com Carcinomatose Peritoneal por Carcinoma Colorretal.

Palavras-Chave

Carcinomatose Peritoneal; Carcinoma Colorretal; Cirurgia Citorredutora; HIPEC.

Abstract

Peritoneal Carcinomatosis (PC) consists of the presence of tumor implants in the peritoneum that can be of either primary or secondary origin. Colorectal Carcinoma (CRC) metastases are responsible for the invasion of this structure, and 30 to 40% of patients with this pathology will present Peritoneal Carcinomatosis at some stage of their disease. It is important to point out that the diagnosis of this pathology meant palliative treatments, leading to low survival and quality of life for patients.

Thus, the need arose to review the literature on the pathophysiology of the disease and on the various methods that have been developed over the last twenty years, as well as their effectiveness, always to increase patient survival, not neglecting the complications that may arise from these new procedures.

For the elaboration of this review article, a literature search was carried out in the *Pubmed* database, so that most articles published in the last 22 years were selected.

According to current evidence, teams specializing in the treatment of PC due to CRC can resort to two different procedures: Systemic Chemotherapy or Cytoreductive Surgery (CRS) accompanied by Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). The first is reserved for patients with a more advanced stage of the disease, while the second, despite being more complex and aggressive, has provided better results for selected patients and revolutionized their survival. However, a recent study, PRODIGE 7, questioned the need to submit patients to HIPEC, showing that their survival is not significantly different from that presented by patients undergoing only CRS. It should be noted that this study also demonstrated the presence of a greater number of complications up to the 60th postoperative day in patients undergoing the dual method, CRS with HIPEC.

However, there is still not a significant number of recent studies capable of leading the scientific community to reach a consensus regarding the presentation of isolated Cytoreductive Surgery as the standard procedure to be performed in patients with Peritoneal Carcinomatosis due to Colorectal Carcinoma.

Keywords

Peritoneal Carcinomatosis; Colorectal Cancer; Cytoreductive Surgery; HIPEC.

Glossário de Abreviaturas

ASPSM: *American Society of Peritoneal Surface Malignancies*

CAFs: Fibroblastos Associados ao Cancro

CAPOX: Capecitabina + Oxaliplatina

CCR: Cancro Colorretal

CD44: *Cluster of Differentiation 44*

COMPASS: *Colorectal Peritoneal Metastases Prognostic Surgical Score*

CP: Carcinomatose Peritoneal

CRS: Cirurgia Citorredutora

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FOLFIRI: Irinotecano + Fluorouracilo + Leucovorina

FOLFOX: Fluorouracilo + Leucovorina/Ácido Folínico + Oxaliplatina

FOLFOXIRI: Irinotecano + Fluorouracilo + Leucovorina + Oxaliplatina

HIPEC: *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*

IROX: Irinotecano + Oxaliplatina

KPS: *Karnofsky Performance Status*

N: Metástases Ganglionares Regionais

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

PCI: *Peritoneal Cancer Index*

PSDSS: *Peritoneal Surface Disease Severity Score*

QT: Quimioterapia

RM: Ressonância Magnética

SG: Sobrevida Global

TC: Tomografia Computorizada

I. Introdução

A Carcinomatose Peritoneal (CP) consiste na presença de implantes tumorais no peritoneu que podem ser tanto de origem primária, como o Mesotelioma Peritoneal Maligno ou o Carcinoma Peritoneal Primário, como secundária, cujas células tumorais provêm de carcinoma colorretal, ovárico, gástrico, entre outros.

Centrando-nos nos doentes com carcinoma colorretal, 30 a 40% destes desenvolvem Carcinomatose Peritoneal em alguma fase da sua doença ⁽⁵⁾, o que era sinónimo de tratamentos paliativos e, conseqüentemente, de uma sobrevida baixa.

Ao longo das últimas duas décadas, foram-se desenvolvendo e aperfeiçoando novas técnicas com vista a aumentar a sobrevida destes doentes e tentar alcançar a cura. O Dr. Paul Sugarbaker foi o grande impulsionador nesta área, criando uma abordagem dividida em duas partes distintas: a primeira designada por Cirurgia Citorredutora (CRS) e a segunda por Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC). Apesar de ser um procedimento agressivo e bastante complexo, foi ganhando terreno entre a comunidade cirúrgica, sendo, atualmente, amplamente utilizado em centros especializados em todo o mundo.

Contudo, estudos recentes, multicêntricos, têm colocado em questão o papel da HIPEC no tratamento destes doentes, daí a extrema importância em investigar, analisar e aprofundar este tema, no sentido de perceber quais os procedimentos atualmente disponíveis para combater a doença, bem como as diferentes técnicas passíveis de utilização por parte das equipas cirúrgicas e a seleção criteriosa dos doentes.

II. Metodologia

Para a concretização deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa dos artigos publicados na base de dados *Pubmed*, recorrendo-se à fórmula de pesquisa “(*Colorectal Cancer*) AND (*Peritoneal Carcinomatosis*)”. Complementarmente, pesquisaram-se outros artigos utilizando os termos *Medical Subject Headings* (MESH) a seguir mencionados: “HIPEC”, “*Cytoreduction Surgery*”. É de acrescentar que se restringiu os resultados, aplicando-se os filtros: “*from 2000 to 2022*” e “*english*”.

Com os termos supramencionados e até à data da última pesquisa (16-02-2022), obtiveram-se 3 303 artigos. A seleção inicial foi baseada no título e no resumo dos mesmos, tendo sido excluídos artigos que abordavam outros temas para além do pretendido neste trabalho e artigos cujo texto completo se encontrava indisponível. Assim, selecionaram-se 54 artigos, entre os quais meta-análises, revisões sistemáticas, revisões da literatura, estudos caso-controlo, estudos coorte, maioritariamente retrospectivos, e estudos randomizados controlados.

Aos 54 artigos, adicionaram-se mais 5 publicações, inclusive 2 livros, 1 parecer e 2 *websites*.

III. Discussão

Carcinoma Colorretal

- **Conceito, Epidemiologia e Prognóstico**

O Carcinoma Colorretal (CCR) pertence à família dos carcinomas do trato gastrointestinal que se desenvolve no cólon e/ou reto, podendo-se classificar histologicamente em diversos tipos, como o adenocarcinoma, presente em 95% dos casos, o carcinoma de células em anel de sinete, o carcinoma mucinoso, entre outros.⁽⁶⁾ Caracteriza-se por ser um tumor silencioso, na qual os sintomas surgem numa fase tardia da doença, quando já existe uma vasta área do cólon/reto invadida. Paragem na emissão de gases e fezes, que pode inicialmente estar intercalada com episódios de diarreia, melenas ou hematoquézias, cólicas intestinais e sintomas constitucionais são alguns dos sintomas mais apresentados por estes doentes.

A idade média de diagnóstico do CCR nas mulheres é aos 72 anos e nos homens aos 68 anos, com aumento significativo do risco acima dos 50 anos. Existem vários fatores que têm sido considerados como predisponentes ao aparecimento do CCR, como doenças hereditárias (Polipose Adenomatosa Familiar, Polipose associada ao gene MYH, Síndrome de *Lynch* e Síndrome de *Peutz-Jeghers*), Doença Inflamatória Intestinal (Doença de *Chron* e Colite Ulcerosa) e comportamentos de risco (tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, obesidade, elevado consumo de carne vermelha e processados, ...).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro da Organização Mundial de Saúde, em 2020, o CCR foi o terceiro cancro com maior incidência a nível mundial, em ambos os sexos, com 1.93 milhões de novos doentes, e o segundo cancro mais letal, com 935 000 mortes no ano correspondente.⁽⁷⁾ Apesar de todos os esforços para reduzir estes números, novos estudos estimam que em 2030 surgirão 2.2 milhões de novos casos e 1.1 milhões de mortes por carcinoma colorretal.⁽⁸⁾

O estadiamento, aquando do diagnóstico de CCR, altera consideravelmente o seu prognóstico. O carcinoma do cólon localizado (estádios I, IIA e IIB) apresenta 91% de sobrevida aos 5 anos, contrastando com os 72% no carcinoma do cólon com metastização regional (estádios IIC e III) e com os 14% no carcinoma do cólon metastizado à distância (estadio IV). Relativamente ao carcinoma do reto, os valores são semelhantes, com 89% de sobrevida aos 5 anos na doença localizada (estádios I, IIA e IIB), 72% na doença com metastização regional (estádios IIC e III) e 16% no carcinoma do reto com metástases à distância (estadio IV).⁽⁹⁾

- **Diagnóstico e Estadiamento de Carcinoma Colorretal** ⁽¹⁰⁾

Por se tratar de uma doença inicialmente assintomática ou com sintomas inespecíficos, em Portugal estabeleceu-se a necessidade de rastreio para o CCR entre os 50 e os 74 anos, de 2 em 2 anos, para ambos os sexos, com o objetivo de detetar precocemente estes tumores e, assim, melhorar o prognóstico.

Em doentes assintomáticos, está recomendada como primeira linha a pesquisa de sangue oculto nas fezes por método imunoquímico. Caso o rastreio seja positivo, deve-se realizar colonoscopia, de forma a estudar a morfologia e anatomia do cólon/reto e efetuar biópsias, no caso de lesões suspeitas. Por outro lado, em doentes sintomáticos, o primeiro exame a realizar é a colonoscopia, sendo que nos casos positivos, é necessário a realização de exames de imagem (Tomografia Computorizada – TC – abdómino-pélvica, Ressonância Magnética – RM – pélvica, entre outros) para estudar o tumor localmente e à distância.

- **Metastização**

Os locais mais comuns de metastização do CCR são o fígado, o pulmão e o peritoneu, sendo que em 60% dos doentes se desenvolvem metástases dentro de cinco anos.⁽¹¹⁾ Em 20% dos casos, as lesões são síncronas e localizadas essencialmente ao fígado.⁽¹¹⁾ Relativamente à metastização peritoneal, cerca de 30-40% dos doentes desenvolvem CP em alguma fase da sua doença ⁽⁵⁾, sendo que 41% destes doentes apresentam metástases apenas no peritoneu.⁽⁵⁾ Estas surgem síncronas com o tumor primário em 4-13% dos doentes ⁽¹¹⁾ ou metácronas em 19%.⁽⁵⁾

É importante realçar que as metástases peritoneais são as que conferem pior prognóstico aos doentes com CCR com uma esperança média de vida de 16.3 meses, comparativamente com metástases hepáticas, 19.1 meses, e com metástases pulmonares, 24.6 meses.⁽¹²⁾

- **Fisiopatologia da Carcinomatose Peritoneal**

O peritoneu apresenta uma extensa área de superfície com uma vasta drenagem linfática, facilitando a invasão pelas células tumorais.

O desenvolvimento de CP é baseado na teoria “Aprisionamento de células tumorais”, que assenta em 4 fases: **libertação de células tumorais, adesão células tumorais-peritoneu, migração e sobrevivência.**⁽²⁾ (Fig.1)

Na primeira fase, as **células libertam-se do tumor primário** devido à elevada pressão do fluído intersticial que se faz sentir no seu interior, sofrendo um processo de transformação – células epiteliais a mesenquimatosas – ocorrendo alterações no citoesqueleto das células com perda de glicoproteínas membranares como as E-caderinas. Assim, e sendo as E-caderinas um elemento supressor da mobilidade celular e conseqüente invasão, a transformação mesenquimatosa das células tumorais é o fator primordial na iniciação do processo de metastização. Após esta fase, as células tumorais que se desprenderam do tumor primário, sobrevivem graças a um processo designado por *anoikis*, que lhes confere resistência à morte celular por perda de adesão, o que as torna distintas das restantes células do organismo.⁽²⁾

Na **fase de adesão** das células tumorais ao peritoneu, elas têm tendência a depositarem-se num nicho pré-existente, corroborando a hipótese de que a escolha dos locais não é aleatória. Pensa-se que este fenómeno obedeça a um conjunto de fatores tumor-dependente e tumor-independente, tais como os movimentos peristálticos das vísceras, os locais de maior absorção do líquido peritoneal e a gravidade. Por exemplo, quando os tumores desenvolvem ascite maligna é mais comum encontrar metástases no ligamento de *Treitz* e no pequeno e grande omento, ao contrário do que acontece quando não existe ascite, em que estas áreas são normalmente poupadas e as metástases surgem frequentemente nas regiões próximas do tumor. Importa ainda acrescentar, que nas fases iniciais da doença peritoneal, devido aos movimentos peristálticos, não é comum observar-se metástases no mesentério, ao contrário do peritoneu junto à bexiga, duodeno, junção ileocecal, que são zonas fixas, de menor mobilidade.⁽¹³⁾ Para assegurar a sua sobrevivência e reprodução, as células tumorais necessitam de um microambiente rico em vasos sanguíneos e com características favoráveis para uma angiogénese constante. A adesão propriamente dita ocorre devido à ligação das integrinas, presentes na membrana das células tumorais, com componentes da matriz extracelular do peritoneu, como o colagénio e as fibronectinas.⁽²⁾

Entre as células mesoteliais e os capilares submesoteliais existe uma camada designada por barreira de sangue peritoneal, cuja função é impossibilitar o movimento de oxigénio e nutrientes dos capilares sanguíneos para a cavidade peritoneal,

destruindo a grande maioria de células tumorais que aderem à camada mesotelial. Contudo, quando as células se aderem através de moléculas CD44, têm acesso ao espaço submesotelial da mesma forma quando entram através de discontinuidades do peritoneu, originadas por algum trauma ou cirurgia prévia. Uma vez que a **migração** esteja realizada, as células tumorais nidificam na camada submesotelial e os fibroblastos associados ao cancro (CAFs) auxiliam no crescimento e progressão tumoral.⁽²⁾

Para uma boa **sobrevivência** e crescimento tumoral, as células cancerígenas produzem um conjunto de fatores que perturbam o funcionamento da barreira de sangue peritoneal, levando à neoangiogénese e à criação de um microambiente imunossupressor, rico em células mesoteliais peritoneais, fibroblastos e macrófagos peritoneais.⁽²⁾

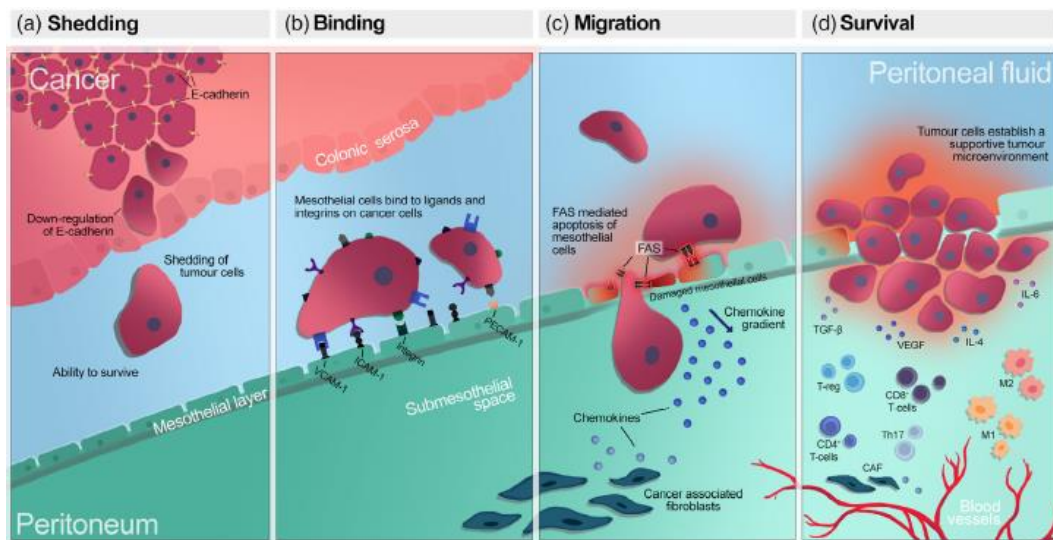


Figura 1. Ilustração da teoria de metastização peritoneal do CCR: “Aprisionamento de células tumorais” adaptada de *Narasimhan et al.*⁽²⁾

Peritoneu

O peritoneu é uma serosa extremamente importante na arquitetura da cavidade abdominal e pélvica. É graças aos seus dois folhetos – visceral e parietal – que os órgãos e restantes estruturas se encontram organizados. O folheto parietal reveste a parede interna da cavidade abdominal e pélvica, assim como a face inferior do diafragma. O folheto visceral cobre os órgãos e estruturas da parede abdominal, alguns de ambos os lados (estômago, cólon transverso e sigmóide, fígado) e outros apenas na sua face anterior (esófago abdominal, rins, cólon ascendente e descendente, pâncreas, artéria aorta e veia cava inferior).

O peritoneu desempenha outras funções importantes: permite a vascularização e a inervação de alguns órgãos, como do jejuno-íleo através do mesentério, do cólon transverso e sigmoide através do mesocólon correspondente; une órgãos entre si, como é o caso do pequeno omento (estômago-fígado) e o grande omento (estômago-cólon) e forma também ligamentos, tais como, o ligamento falciforme (face anterior do fígado-diafragma-parede abdominal anterior), o ligamento hepato-frénico (face posterior do fígado-diafragma) e o ligamento coronário (face posterior do fígado-diafragma).

Para além do peritoneu proteger e suspender as estruturas da cavidade abdominal e pélvica e conduzir as estruturas vasculares, nervosas e linfáticas, tem também a função de secreção e reabsorção de um líquido que funciona como lubrificante e esterilizante da superfície peritoneal para permitir o movimento das vísceras.

Tal como abordado previamente, esta serosa pode ficar comprometida, quer pela presença de metástases, quer por doenças primárias (ainda que raramente) como o Mesotelioma Peritoneal Maligno, Mesotelioma Peritoneal Multiquístico, Carcinoma Peritoneal Primário, Leiomiomatose Peritoneal Disseminada ou Tumor de Células Pequenas Redondas Desmoplásicas. Estas últimas não serão abordadas, pois não se encontram no âmbito deste trabalho.

○ **O Mau Prognóstico da Carcinomatose Peritoneal**

Klaver *et al.*⁽¹⁾ analisou a sobrevivência global (SG) de doentes com CCR metastático nos ensaios clínicos prospectivos CAIRO e CAIRO 2 e concluíram que a SG dos doentes com CP diminui consideravelmente em comparação com os doentes sem CP (Fig.2).

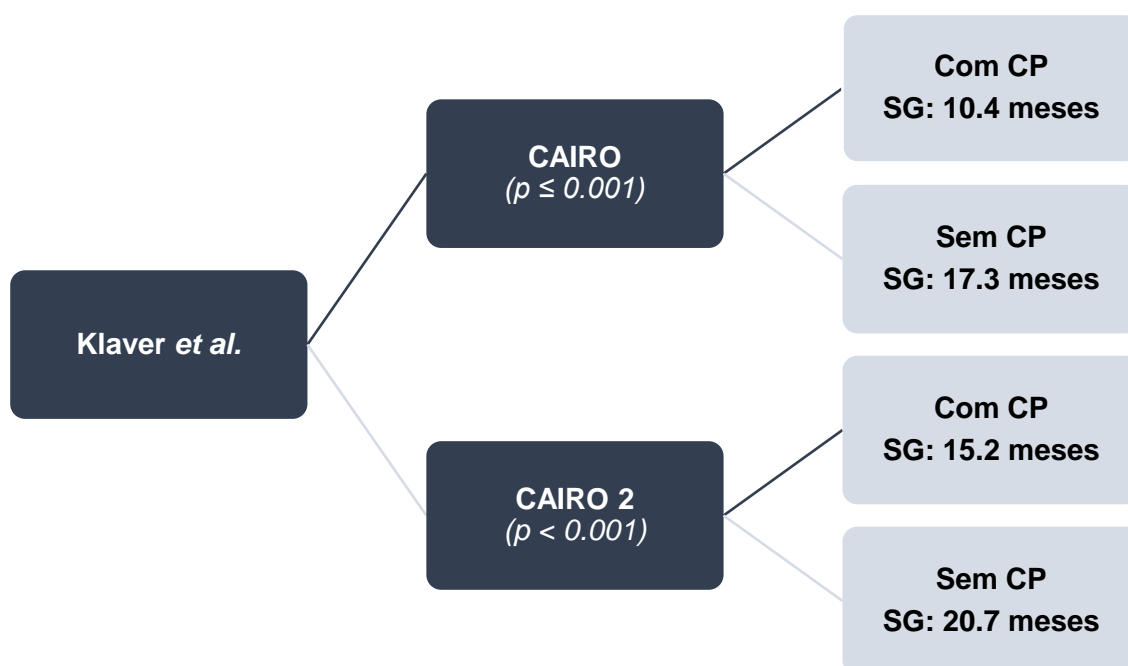


Figura 2. Esquema representativo dos resultados obtidos nos estudos CAIRO e CAIRO 2.⁽¹⁾

Face a estes resultados, levanta-se a questão: “Que fatores condicionam o mau prognóstico dos doentes com metastização peritoneal?”. Vários pontos têm sido salientados na literatura:

- O líquido peritoneal circula na cavidade peritoneal devido a três movimentos distintos: o movimento caudal, resultante da gravidade; o lateral, conseqüente ao peristaltismo intestinal e o movimento cranial decorrente dos movimentos respiratórios que desencadeiam uma pressão subdiafragmática negativa. Estes movimentos favorecem uma maior disseminação das células tumorais no peritoneu.
- O peritoneu sustenta estruturas vasculares, nervosas e linfáticas, proporcionando um vasto leque de possibilidades para disseminação de células tumorais para outros órgãos e para o próprio peritoneu.

- O tipo histológico “Carcinoma de células em anel de sinete”. Num estudo decorrido entre 1991 e 2010, onde analisaram autópsias de 5 817 doentes portadores de CCR, verificaram que 1 675 desenvolveram doença metastática, sendo que 61.2% desses doentes apresentavam carcinoma de células em anel de sinete, em comparação com 33.9% com carcinoma mucinoso e 27.6% com adenocarcinoma. A metastização desenvolveu-se predominantemente no peritoneu, nos casos em que o carcinoma era de células em anel de sinete, e no fígado, quando o tumor era um adenocarcinoma.⁽¹⁴⁾
- O declínio abrupto da *performance* do doente é também um fator ponderador de prognóstico.

- **Scores de Avaliação da Doença Peritoneal**

- ***Peritoneal Cancer Index (PCI)***

Para um melhor estudo do envolvimento peritoneal, essencial à decisão terapêutica e conseqüente prognóstico do doente, Dr. Paul Sugarbaker desenvolveu o PCI,⁽⁴⁾ um *score* que se baseia na localização e tamanho da lesão peritoneal.

Neste *score*, o abdómen é dividido em 9 regiões e o jejuno-íleo em 4 zonas, consoante a lesão esteja localizada no jejuno/íleo proximal/distal (Fig. 3). Para cada região, é dada uma pontuação conforme a ausência/presença e tamanho da lesão (0 – sem tumor visível; 1 – lesão <0.5cm; 2 – lesão entre 0.5 – 5 cm; 3 – lesão >5 cm ou confluyente). A soma dos *scores* de todas as regiões representa o PCI e pode variar entre 0-39.

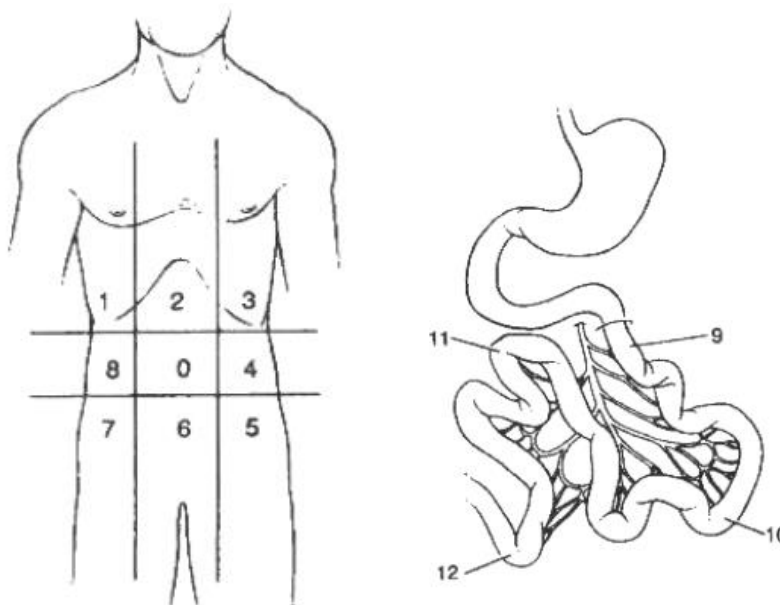


Figura 3. Imagens ilustrativas da divisão das regiões utilizadas por Dr. Paul Sugarbaker para avaliação da CP no PCI, adaptadas de Sugarbaker: “*Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy*”.⁽⁴⁾ 0 - Região umbilical; 1 - Hipocôndrio direito; 2 - Região epigástrica; 3 - Hipocôndrio esquerdo; 4 - Flanco esquerdo; 5 - Fossa ilíaca esquerda; 6 - Região hipogástrica; 7 - Fossa ilíaca direita; 8 - Flanco direito; 9 - Jejuno proximal; 10 - Jejuno distal; 11 - Íleo proximal; 12 - Íleo distal.

A PCI é útil para estimar a probabilidade de uma citorredução completa de metástases peritoneais, mas também, para estadiamento pré-operatório, nomeadamente de doença peritoneal devido a CCR ou carcinoma do ovário. Contudo, há algumas ressalvas quanto à utilização do PCI no Pseudomixoma Peritoneal e no Mesotelioma Peritoneal Maligno.

- **Completeness of Cytoreduction Score (CCS)**

Há autores que defendem que o CCS, também criado por Dr. Paul Sugarbaker, é o principal fator de prognóstico de uma CRS, pois baseia-se na ausência ou presença de lesão residual e do seu tamanho após a cirurgia: CC0 – Sem CP visível; CC1 – Lesão < 2.5mm; CC2 - 2.5mm > Lesão < 2.5cm; CC3 - Lesão > 2.5cm / tumor irresssecável.⁽⁴⁾ Contudo, este score só está disponível após a cirurgia, aquando da verificação de todas as excisões efetuadas.

- **Tumor Residual (R)**

O score R é um importante fator de prognóstico estabelecido após a cirurgia, dependendo das margens deixadas após a resseção cirúrgica do tumor: R0 – Resseção macroscopicamente completa com margens histologicamente negativas; R1 – Resseção com margens cirúrgicas microscopicamente invadidas (sem invasão macroscópica); R2 – Resseção tumoral incompleta com margens macroscopicamente invadidas.⁽¹⁵⁾

- **Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)**

Um outro score que pode ser aplicado na CP aquando do diagnóstico é o *Peritoneal Surface Disease Severity Score* (PSDSS). Foi desenvolvido pela *American Society of Peritoneal Surface Malignancies* (ASPSM) e baseia-se na estratificação dos doentes consoante a sua sintomatologia (sem sintomas – 0 pontos; sintomas moderados, que compreendem a perda de peso <10%, dor abdominal leve e ascite de pequeno volume – 1 ponto; sintomas severos, que se baseiam em perda ponderal >10%, dor persistente, oclusão intestinal e ascite sintomática. – 6 pontos), o PCI (<10 - 1 ponto; 10-20 – 3 pontos; >20 – 7 pontos) e a histopatologia diagnóstica (bem ou moderadamente diferenciado e N0 - 1 ponto; moderadamente diferenciado e N1/N2 - 3 pontos; pouco diferenciado / células em anel de sinete - 9 pontos). Somando os pontos de cada critério, a doença pode-se encontrar em qualquer um dos seguintes estadios: Estadio I (2-3 pontos); Estadio II (4-7 pontos); Estadio III (8-10 pontos); Estadio IV (>10 pontos).^(16, 17)

- **Colorectal Peritoneal Metastases Prognostic Surgical Score (COMPASS)**

O COMPASS é outro score de prognóstico que surgiu posteriormente, distinto dos outros por ser um nomograma, que prediz a sobrevivência global dos doentes com CP por CCR submetidos a CRS com HIPEC. São avaliados critérios como a idade, o PCI, as metástases linfáticas regionais e a histologia das metástases, deixando de fora, em relação ao PSDSS, a avaliação objetiva da clínica do doente.^(16, 18)

Terapêutica Sistêmica na Carcinomatose Peritoneal

Há umas décadas, o diagnóstico de Carcinomatose Peritoneal significava uma sobrevivência global muito curta, juntamente com um agravamento progressivo da qualidade de vida dos doentes.

O tratamento *standard* é composto pela terapêutica sistêmica, de acordo com as *guidelines* de NCCN⁽¹⁹⁾ e ESMO⁽²⁰⁾, podendo ser adicionados alguns procedimentos que visam a resolução de sintomatologia que os doentes possam apresentar, como a realização de paracenteses para remoção de ascite, criação de estomas/*bypass*, colocação de *stents* ou ressecção intestinal em doentes com oclusão intestinal. Atualmente, este tipo de terapêutica é, essencialmente, utilizado em contextos paliativos, devido ao surgimento de uma nova modalidade que será abordada nos pontos seguintes.

Existem diversos regimes de quimioterapia sistêmica disponíveis para os doentes com CCR metastático. Estes regimes variam nas drogas utilizadas e, em alguns, nas doses e modos de administração das mesmas e são escolhidos mediante os biomarcadores presentes no tumor, se os tiver, e na probabilidade de resposta favorável do tumor a esse regime. Os mais utilizados são os seguintes: FOLFOX (Fluorouracilo + Leucovorina/Ácido Folínico + Oxaliplatina); FOLFIRI (Irinotecano + Fluorouracilo + Leucovorina); IROX (Irinotecano + Oxaliplatina); CAPOX (Capecitabina + Oxaliplatina); FOLFOXIRI (Irinotecano + Fluorouracilo + Leucovorina + Oxaliplatina) e os Anticorpos Monoclonais Cetuximab e Bevacizumab.

Ao longo dos anos, realizaram-se múltiplos estudos cujo objetivo era perceber qual o regime terapêutico que providenciava melhor prognóstico, abordando sempre a diferença de prognósticos dos doentes com CP e dos doentes com CCR metastático sem envolvimento peritoneal, entre eles o estudo Franko *et al.*⁽²¹⁾ Este ensaio veio comprovar o que já se suspeitava relativamente ao prognóstico dos doentes com CP, mesmo quando são submetidos a quimioterapia sistêmica. Após a análise de um subgrupo com 364 doentes com CCR em fase metastática dos estudos de fase III N9741 e N9841 do *North Central Cancer Treatment Group*, os quais foram submetidos ao regime IROX de QT sistêmica, verificou-se que a sobrevida global dos doentes com CP é 30% inferior à dos doentes sem metástases peritoneais. Verificou-se também que o regime FOLFOX apresentou resultados mais benéficos em relação aos restantes regimes quimioterapêuticos, FOLFIRI e IROX, independentemente do *status* da CP.

Juntamente com o mau prognóstico que as metástases peritoneais do CCR conferem aos doentes, acrescenta-se a má qualidade de vida dos mesmos nos meses que lhes restam. Para além dos sintomas que possam estar relacionados com a invasão

tumoral, a quimioterapia sistêmica também é uma das grandes responsáveis pela qualidade de vida baixa destes doentes. Fadiga, alterações de humor, náuseas e vômitos, diarreia, anorexia, alterações de pele e unhas, perda de cabelo, anemia, défices na coagulação, maior propensão a infeções e insuficiência renal são apenas alguns dos sintomas/alterações a que estes doentes estão sujeitos, diminuindo a sua produtividade, bem-estar, relacionamento com os outros e autoestima.

Assim, tornou-se imperativo a criação de um novo procedimento que colmatasse todas as falhas do então tratamento *standard*, surgindo a designada Cirurgia Citorredutora com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica, que será abordada no ponto seguinte.

Tratamento Cirúrgico da Carcinomatose Peritoneal

○ **Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica**

A Cirurgia Citorredutora Peritoneal tem como objetivo primordial a total, ou máxima, resseção macroscópica das metástases peritoneais, de forma a possibilitar melhores resultados após a HIPEC e, conseqüentemente, melhor prognóstico para o doente. A distribuição e extensão da doença deve ser bem avaliada no pré-operatório, visto tratar-se de uma cirurgia radical que poderá implicar a remoção de grandes porções do peritoneu e das vísceras afetadas.

É de salientar que os doentes podem ser submetidos a este procedimento quer estejam com Carcinomatose Peritoneal e tumor primário síncronos, quer estejam apenas com a doença peritoneal.

• **Seleção dos doentes**

Os doentes são selecionados com base num conjunto de critérios clínicos e imagiológicos que traduzem condições para se obter uma citorredução completa e, conseqüentemente, melhor prognóstico:^(3, 22)

- ECOG ≤ 2 ou KPS > 70 (*performance status*);
- PCI $\leq 10-15$;
- Sem evidência de metástases extra-abdominais;
- Lesões no parênquima hepático pequenas e ressecáveis ≤ 3 com um tamanho total ≤ 5 cm;
- Sem evidência de obstrução biliar ou urinária;
- Oclusão intestinal em apenas um local;
- Ligamento gastro-hepático com uma lesão de tamanho reduzido;
- Sem evidência de lesão extensa e profunda no mesentério.

O PCI é um fator de extrema importância na seleção dos doentes para CRS com HIPEC. Vários estudos demonstraram a ineficácia desta modalidade terapêutica nos doentes com PCI $> 17-20$.^(23, 24)

A idade dos doentes é também usada na maioria dos centros, apresentando uma idade máxima para a intervenção variável, 70-75 anos.

- **Técnicas de Cirurgia Citorredutora**

Como mencionado anteriormente, a CRS é uma cirurgia de grande complexidade que culmina na ressecção e manipulação da maioria das estruturas e vísceras abdominais, pelo que Dr. Paul Sugarbaker descreveu os seguintes passos cirúrgicos: 1) Laparotomia mediana da apófise xifóide do esterno ao púbis; 2) Peritonectomia parietal anterior total; 3) Omentectomia major com esplenectomia em bloco (se acometidos); 4) Remoção de todos os implantes tumorais da superfície intestinal e mesentério desde o ângulo de *Treitz* até à válvula ileocecal (se possível); 5) Remoção dos nódulos tumorais que se encontram nos mesocólon e em toda a extensão desde o cego até ao reto (se presentes); 6) Colectomia, retosigmoidectomia e peritonectomia parietal (se necessárias); 7) Peritonectomia pélvica com histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral (se mulher e se lesados); 8) Peritonectomia do quadrante superior esquerdo e gastrectomia (se necessário); 9) Peritonectomia do quadrante superior direito com, ou sem, remoção da cápsula de *Glisson*; 10) Remoção de todo o tumor visível no hemidiafragma direito e na superfície hepática (se presente); 11) Colecistectomia e ressecção do ligamento hepatoduodenal (se necessário); 12) Exérese do pequeno omento juntamente com o ligamento hepatogástrico através de disseção digital e remoção da bursa omental.⁽²⁵⁾

Todas estas abordagens dependem da extensão e localização das lesões tumorais. Implantes com uma distribuição extensa vão obrigar a uma remoção de todo o peritoneu correspondente, assim como os implantes volumosos e que invadem em profundidade os órgãos, vão levar à ressecção dos mesmos. Contudo, há lesões que se localizam em estruturas de difícil ou impossível ressecção, pelo que o objetivo é retirar o máximo de massa tumoral, deixando um implante com até 2.5mm de espessura, de modo a permitir uma boa penetração da droga citotóxica.^(26, 27) A nível do jejuno-íleo, pode ser necessária a exérese de várias porções do mesmo, descontínuas, sendo necessário recorrer a várias anastomoses.

Dado nos depararmos com uma cirurgia que pode necessitar de ressecções intestinais, é importante ter em mente que se devem realizar ostomias de carácter temporário ou definitivo, quando a probabilidade de deiscência das anastomoses é elevada ou quando não seja possível a sua realização tecnicamente⁽²⁸⁾. Porém, quando se reúnem as condições necessárias para a realização de anastomoses, as opiniões acerca do intervalo temporal em que a mesma deve ser realizada variam. O Dr. Paul Sugarbaker defende que deverá ser após a HIPEC, de maneira a permitir uma melhor distribuição do fármaco e uma segura manutenção e coesão da anastomose.⁽⁴⁾ Contudo, existem centros cirúrgicos onde se realiza a anastomose antes da HIPEC. Assim,

surgiram estudos comparativos entre doentes submetidos a CRS com HIPEC com anastomose intestinal antes da HIPEC vs depois da HIPEC, cujos resultados revelaram que a taxa de complicações não altera consoante o momento em que a anastomose é realizada. ⁽²⁹⁾

É de ressaltar que, caso as lesões tumorais afetem uma parte significativa do jejuno-íleo, então a cirurgia ficará limitada ou mesmo impossibilitada de ocorrer, de forma a evitar a síndrome do intestino curto. Em doentes com afeção do hilo hepatobiliar, extensa lesão do mesentério ou com um elevado número de metástases ganglionares retroperitoneais, a cirurgia completa fica comprometida. ⁽³⁰⁾

A CRS é constituída por vários procedimentos que culminam na remoção de diversos órgãos, estruturas e de porções do peritoneu, de forma a retirar, exclusivamente, as lesões visíveis. Caso esta condição não seja respeitada, e por o peritoneu funcionar como uma linha de defesa para a metastização da doença, os riscos de disseminação tumoral aumentam, assim como o desenvolvimento de implantes tumorais em estruturas que não podem ser removidas. ^(30, 31)

- **Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)**

HIPEC é o acrónimo de *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy* que consiste na colocação de fármacos quimioterapêuticos num sistema de perfusão, cujo destino é a cavidade abdominal, sempre em condições de hipertermia. É realizada após a cirurgia citorrredutora e tem como principal foco a destruição de material tumoral que possa ter permanecido na cavidade peritoneal.

- **Vantagens**

Este procedimento concentra as vantagens da quimioterapia intraperitoneal com a condição de ser realizada sob hipertermia. A HIPEC permite uma alta concentração do fármaco a nível abdominal, atuando localmente nas lesões tumorais, limita a toxicidade sistémica e há uma destruição direta das células tumorais, quer devido à própria hipertermia, quer à sinergia resultante dos agentes citotóxicos e das altas temperaturas. ⁽³²⁾

▪ Técnicas

Atualmente, o procedimento HIPEC pode ser realizado através de diferentes técnicas: abdómen fechado, aberto ou por laparoscopia.

HIPEC com abdómen fechado⁽³³⁾ foi a primeira técnica descrita e é a utilizada na maioria dos centros, baseando-se na colocação de cateteres *Tenckhoff*, sondas de temperatura e quatro drenos, dois de entrada e dois de saída, cujas incisões variam consoante a marca do equipamento utilizado. De seguida, o abdómen é encerrado com sutura contínua e inicia-se o sistema de perfusão fechado com administração dos fluídos aquecidos. Esta técnica permite uma melhor estabilização da temperatura durante o procedimento, minimizando a dissipação de calor e limitando a exposição dos profissionais de saúde aos vapores dos fármacos quimioterapêuticos. Visto ser uma técnica em que o especialista não tem acesso ao interior da cavidade abdominal, é necessário realizar-se massagem abdominal durante o procedimento, de forma que haja uma maior distribuição do fármaco e manutenção da sua temperatura. Contudo, desenvolveram-se estudos realizados com azul de metileno que mostram uma distribuição heterogénea dos fluídos administrados na cavidade abdominal através da técnica de abdómen fechado, constituindo um fator de risco para recorrências.^(34, 35)

HIPEC com abdómen aberto,⁽³⁾ ou também conhecida como técnica em Coliseu, foi descrita por Dr. Paul Sugarbaker e consiste na colocação de um afastador *Thompson* ao longo das margens da incisão mediana, que cria uma cavidade *arena-like*, sobre a qual é colocada uma película de plástico. Para além destes materiais, e à semelhança da técnica descrita anteriormente, são necessários cateteres, sondas de temperatura e drenos para estabelecer o sistema de perfusão. Um aspirador é também colocado no interior desta “estufa”, de modo a reduzir o vapor libertado pelos fármacos aquecidos. (Fig.4)

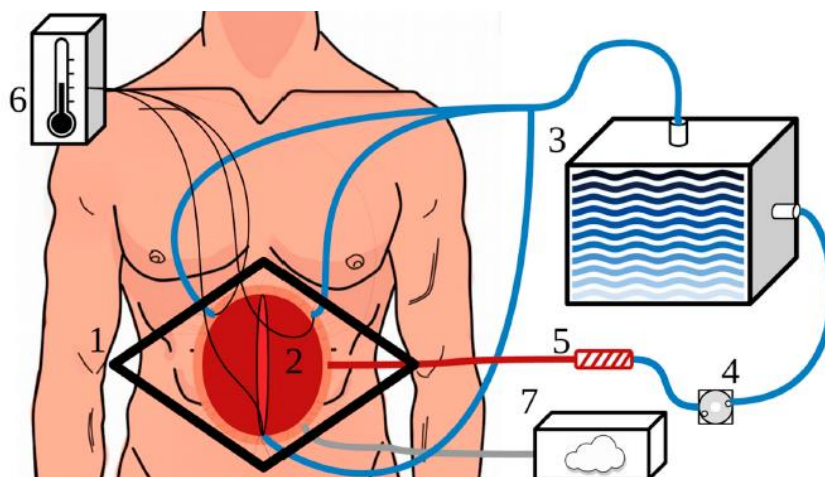


Figura 4. Imagem ilustrativa da técnica Coliseu, ou de abdómen aberto, para realização de HIPEC. 1) Instalação do afastador de *Thompson* ao longo das margens da incisura mediana. 2) Uma película de plástico é colocada sobre o afastador, com uma abertura no meio para o especialista aceder à cavidade abdominal. 3), 4) e 5) A solução aquecida é armazenada num reservatório e posta em circulação por uma bomba que a transporta até um permutador de calor onde é atingida a temperatura necessária. 6) A temperatura dos fluidos é controlada em todos os drenos, quer sejam de *inflow* como de *outflow*. 7) É ligado um aspirador à cavidade abdominal para remover os vapores provenientes dos agentes citotóxicos. Adaptado de Helderman *et al.*⁽³⁾

Uma das razões para as equipas escolherem realizar a técnica de abdómen fechado é para limitar a exposição dos profissionais de saúde aos vapores dos agentes da quimioterapia, defendendo que poderá cursar com efeitos secundários a longo prazo. Contudo, Stuart *et al.*,⁽³⁶⁾ demonstrou, através de um estudo onde analisou a urina dos profissionais de saúde, juntamente com amostras do ar do bloco operatório de dez procedimentos com a técnica de abdómen aberto, com mitomicina C, e onde testou a penetrância do mesmo agente em luvas de três tipos diferentes, que não se detetava qualquer risco de segurança para os profissionais de saúde.⁽³⁶⁾

Mais recentemente, tem-se vindo a desenvolver técnicas laparoscópicas para a realização de CRS com HIPEC.⁽³⁾ Apesar de ser vantajosa no que respeita ao procedimento ser minimamente invasivo e, conseqüente, recuperação do doente, apenas pode ser utilizada em situações de doença peritoneal limitada, com poucos nódulos e de tamanhos reduzidos, pelo que o PCI é o *score* mais importante na tomada de decisão. É de realçar que o PCI se baseia em estudos imagiológicos, pelo que lesões de tamanhos mais reduzidos e em localizações mais difíceis de aceder, podem passar despercebidas. A laparoscopia também apresenta limitações quanto à manipulação das estruturas abdominais e na procura das lesões tumorais, podendo haver áreas inacessíveis à mesma. É de realçar que, quanto à HIPEC, a laparoscopia se assemelha

à técnica do abdómen fechado, apresentando as mesmas vantagens e desvantagens que esta.

Apesar de todos os benefícios e riscos das técnicas abordadas, os autores não chegam a um consenso sobre qual é a que apresenta menos desvantagens. Muitos são os estudos que comparam a técnica de abdómen fechado com a de abdómen aberto, mas nenhum, ainda, consegue demonstrar a eficácia superior de um em relação ao outro.^(37, 38)

Uma das características únicas da HIPEC é a administração de drogas cistostáticas a temperaturas entre os 40°C - 43°C. Está demonstrado que a hipertermia tem um efeito de sinergismo com estes agentes,⁽³⁹⁻⁴²⁾ para além de provocar vasodilatação e aumento da permeabilidade das estruturas abdominais e o conseqüente incremento da penetração da droga nas células tumorais, levando à sua apoptose. Fluidos com temperatura superior a 43°C não são recomendados, pois, apesar de terem um maior efeito sob as células tumorais, vão originar lesões nas células saudáveis por aumento da citotoxicidade.⁽⁴³⁾ As temperaturas escolhidas para cada procedimento dependem do agente a utilizar, da sua dosagem e do tempo de perfusão.

De acordo com as *guidelines* da *American Society of Peritoneal Surface Malignancies* (ASPSM), o agente citostático a ser utilizado é a mitomicina C através da técnica de HIPEC com abdómen fechado. Este procedimento deverá ser realizado durante 90 minutos, a uma temperatura de 42°C.⁽⁴⁴⁾

Na Europa, o fármaco mais comumente usado é a oxaliplatina,⁽⁴⁵⁾ e, segundo Elias *et al.*,⁽⁴⁶⁾ numa concentração de 460mg/m² com 2L/m² de soro glicosado a 5% para 30 minutos de perfusão a 43°C, ambas com técnica de abdómen aberto.

Ao longo dos anos, desenvolveram-se ensaios clínicos com vista a melhorar o prognóstico de uma CRS com HIPEC. Assim, surgiu um ensaio realizado por Elias D., em 2007, num total de 106 doentes, os quais foram submetidos a quimioterapia sistémica, com 400mg/m² de 5-fluorouracilo e 20mg/m² de leucovorina, e a quimioterapia intraperitoneal, com 360mg/m² de oxaliplatina combinada com 360mg/m² de irinotecano em 2L/m² de soro glicosado a 5%, durante 30 minutos a 43°C e através da técnica de Coliseu. Os autores do estudo defendem que, apesar de um ligeiro aumento das reações adversas, os doentes apresentam uma maior sobrevida no final.⁽⁴⁷⁾ Diversos estudos continuam a ser desenvolvidos, sempre com o foco de melhorar este procedimento, proporcionando aos doentes um aumento da sua sobrevida acompanhada de melhor qualidade da mesma.

▪ Agentes Citotóxicos

Nem todos os agentes disponíveis para quimioterapia reúnem as características necessárias para serem utilizados na HIPEC. Fatores como o tempo preciso para induzir a morte celular (o procedimento pode demorar entre 30 e 120 minutos) e o tamanho molecular das substâncias citotóxicas (as moléculas maiores vão ser menos absorvidas a nível sistêmico, o que diminui a sua toxicidade)^(27, 48) são critérios fundamentais para a escolha do fármaco mais apropriado. A capacidade de penetração dos agentes, o efeito sinérgico com a hipertermia e a atuação limitada de certas drogas, dependendo da fase do ciclo celular em que a célula tumoral se encontra, são também alguns dos critérios muito importantes na decisão do agente a utilizar.^(3, 27) (Tabela 1)

As drogas mais utilizadas são a mitomicina C, oxaliplatina, carboplatina e cisplatina. Outras substâncias como o irinotecano, o 5-fluorouracilo ou a doxorubicina não são tão comumente usados, pois não satisfazem alguns dos critérios mencionados acima, limitando o prognóstico do doente.⁽⁴⁸⁾

Tabela 1. Agentes Citotóxicos utilizados na HIPEC (adaptado de Kusamura *et al.*⁽⁴⁸⁾ e Helderman *et al.*⁽³⁾).

AGENTE CITOTÓXICO	TIPO DE ANTINEOPLÁSICO	DOSAGEM (mg/m ²)	SINERGISMO COM HIPERTERMIA	PENETRAÇÃO CELULAR (mm)	LIMITADO À FASE DO CICLO CELULAR
Mitomicina C	Antibiótico	10-160	Sim	2	Não
Oxaliplatina	Agente Alquilante	160-460	Sim	1-2	Não
Cisplatina	Agente Alquilante	50-360	Sim	1-3	Não
Carboplatina	Agente Alquilante	350-800	Sim	0.5	Não
Doxorubicina	Antibiótico	15	Sim	4-6 camadas celulares	Não
5-Fluorouracilo	Antineoplásico	1000	Mínimo	0.2	Sim
Irinotecano	Alcalóide Vegetal	100-400	Não	Sem evidência	Sim

Spiegelberg *et al.*⁽⁴⁹⁾ analisou 102 doentes que foram submetidos a CRS seguida de HIPEC entre os anos 2007 e 2019, dos quais 68 foram sujeitos a HIPEC com oxaliplatina e 34 com mitomicina C. Verificou-se que não existe uma diferença significativa na sobrevida dos doentes consoante o regime quimioterapêutico utilizado. Contudo, constatou-se a presença de mais complicações pós-operatórias nos doentes submetidos a oxaliplatina (66.2% com oxaliplatina vs 35.3% com mitomicina C, $p=0.003$), como infeções intra-abdominais e do trato urinário e atonia intestinal, assim como um prolongamento da estadia destes doentes na unidade de cuidados intensivos (7.2 dias com oxaliplatina vs 4.4 dias com mitomicina C, $p=0.035$).

Continua ainda por esclarecer qual o melhor regime de HIPEC a utilizar, ficando atualmente ao critério de cada centro. É importante esclarecer que estes estudos são extensos e apresentam diversas condicionantes que não foram abordadas por não serem do âmbito deste trabalho.

- **Outcomes**

Vários foram os estudos realizados com o ímpeto de analisar as sobrevidas média e aos 5 anos dos doentes com CP no CCR submetidos a CRS com HIPEC, cujos resultados se encontram explanados na Tabela 2. É de realçar que todos os estudos valorizam e reforçam a necessidade de atingir a citorredução completa, identificando-a como o principal fator prognóstico destes doentes, visto os seus *outcomes* serem superiores aos daqueles apenas sujeitos a citorredução incompleta, o que foi verificado por alguns dos estudos a seguir mencionados.

Tabela 2. *Outcomes* de Carcinomatose Peritoneal no Cancro Colorretal tratada com Cirurgia Citorredutora com HIPEC.

AUTOR, ANO	Nº DE DOENTES ESTUDADOS	SOBREVIDA MÉDIA (meses)	SOBREVIDA AOS 5 ANOS (%)
Verwaal <i>et al.</i> , ⁽⁵⁰⁾ 2003 Verwaal <i>et al.</i> , ⁽²⁶⁾ 2008	105	22.3	45
Glehen <i>et al.</i> , ⁽⁵¹⁾ 2004	506	32.4 (com CC0)	31 (com CC0)
Elias <i>et al.</i> , ⁽²³⁾ 2009	523	30.1 33.0 (com CC0)	27
Ung <i>et al.</i> , ⁽⁵²⁾ 2013	211	37.1 (cancro do colon) 29.6 (cancro do reto)	33 (cancro do colon) 20 (cancro do reto)
Esquivel <i>et al.</i> , ⁽⁵³⁾ 2014	705	41.0	58
Lin <i>et al.</i> , ⁽⁵⁴⁾ 2016	33	sem dados	38
Roh <i>et al.</i> , ⁽⁵⁵⁾ 2020	26	56.0	36 (aos 3 anos)
Kelly <i>et al.</i> , ⁽⁵⁶⁾ 2021	123	50.0 (com CC0) 18.0 (com CC1) 11.0 (CC2/CC3)	29.1 (com doença síncrona) 24.2 (doença metácrona) ($p \leq 0.86$)

• Qualidade De Vida Após Cirurgia Citorredutora Com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica

Muitos dos receios dos doentes estão relacionados com o prognóstico e qualidade de vida futura, pelo que é um assunto que deve ser abordado previamente à cirurgia. Vários estudos⁽⁵⁷⁾ têm-se focado na análise da qualidade de vida após este extenso e complexo procedimento, os quais concluíram existir um aumento da intensidade da dor e uma diminuição da qualidade de vida destes doentes no pós-operatório imediato. Contudo, após aproximadamente 6 meses, os doentes conseguem retomar à grande maioria das suas atividades prévias.

É de realçar a importância de informar previamente os doentes sobre os procedimentos a serem realizados, uma vez que estes podem ter grande impacto na sua vida, como por exemplo, a eventual necessidade de uma ostomia ou, em mulheres em idade fértil, alertar para a possibilidade de histerectomia e/ou salpingo-ooforectomia bilateral, o que afetará a sua reprodução.

Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica vs Quimioterapia Sistémica

Muitos são os autores que se têm debruçado sobre o tratamento de doentes com Carcinomatose Peritoneal, com o foco de melhorar o seu prognóstico e aumentar a sua sobrevida.

Centrando-nos na CP por Carcinoma Colorretal, estão em vigor dois tipos de tratamento que foram objetos de diversos estudos comparativos: Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica e Quimioterapia Sistémica. O primeiro pode oferecer um tratamento curativo aos doentes, enquanto o segundo é meramente paliativo.

Analisando a tabela 3, podemos concluir que a CRS com HIPEC leva a uma sobrevida muito superior à verificada nos doentes submetidos apenas a quimioterapia sistémica. Porém, e infelizmente, nem todos os doentes reúnem os critérios necessários para serem elegíveis a este tratamento, condicionando-os à quimioterapia sistémica.

Tabela 3. Tabela comparativa da sobrevida dos doentes submetidos a CRS com HIPEC ou sujeitos a Quimioterapia Sistémica.

AUTOR, ANO	CRS COM HIPEC			QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA		
	Nº de doentes estudados	Sobrevida Média (meses)	Sobrevida aos 5 anos (%)	Nº de doentes estudados	Sobrevida Média (meses)	Sobrevida aos 5 anos (%)
Verwaal <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁵⁰⁾ 2008 ⁽²⁶⁾	54	22.3	45	51	12.6	sem dados
Franko <i>et al.</i> , 2010 ⁽⁵⁸⁾	67	34.7	sem dados	38	16.8	sem dados
Esquivel <i>et al.</i> , 2014 ⁽⁵³⁾	705	41.0	58	308	10.0	19

Nos estudos realizados por Verwaal^(26, 50) e por Franko⁽⁵⁸⁾, a CRS com HIPEC era seguida de QT Sistémica no pós-operatório, o que mostra que estas abordagens se podem complementar, e não pensar nelas de forma estática e separada. Estes autores acreditam que o prognóstico dos doentes poderá ser melhor se forem sujeitos aos dois tratamentos em conjunto.

Cirurgia Citorredutora Peritoneal vs Cirurgia Citorredutora Peritoneal com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica

PRODIGE 7⁽⁵⁹⁾ foi o primeiro e, até então, único estudo a considerar a CRS Peritoneal sem HIPEC como um procedimento possível para tratamento da CP do CCR, tendo como objetivo central questionar qual o papel da HIPEC na sobrevida global do doente. Assim, entre 2008 e 2014, 265 doentes foram distribuídos por dois grupos: 133 para o grupo de CRS com HIPEC e 132 para o grupo de CRS sem HIPEC. É de realçar que tanto as características demográficas como as dos tumores foram semelhantes em ambos os grupos.

Quanto ao grupo submetido a CRS com HIPEC, esta última realizou-se tanto por abdómen fechado como por abdómen em “Coliseu”, ficando à escolha de cada centro cirúrgico, de acordo com a sua experiência. O regime de HIPEC utilizado foi oxaliplatina, 360 mg/m² se abdómen fechado ou 460 mg/m² se abdómen aberto, em 2 L/m² de soro glicosado a 5%, a uma temperatura de 43°C durante 30 minutos. Em ambas as técnicas, foi também administrada quimioterapia sistémica endovenosa, 400 mg/m² de 5-fluorouracilo com 20 mg/m² de leucovorina, 20 minutos antes de iniciar a HIPEC.

Em ambos os grupos, houve doentes sujeitos a seis ciclos de quimioterapia neoadjuvante: 110 doentes do grupo de CRS com HIPEC e 109 do grupo de CRS sem HIPEC.

Um dos critérios de seleção tornou-se o fator mais preditivo do prognóstico destes doentes: o PCI. Casos onde o PCI era superior a 25, foram descartados por impossibilitarem uma citorredução completa. Esta foi obtida em 119 doentes do grupo de CRS com HIPEC (89%) e em 121 do grupo de CRS sem HIPEC (92%), restando 14 do primeiro (11%) e 11 do segundo grupo (8%), onde a doença residual foi mínima, ou seja, inferior a 1mm. Esta ligeira diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p=0.54$).

Em relação ao papel da HIPEC, foram analisados os números respeitantes à sobrevida média e à sobrevida aos 5 anos dos doentes de ambos os grupos, não se tendo verificado diferenças significativas nos resultados (sobrevida média de 41.7 meses nos doentes submetidos a CRS com HIPEC vs sobrevida média de 41.2 meses nos doentes submetidos a CRS sem HIPEC). (Tabela 4)

Tabela 4. Tabela comparativa da sobrevida dos doentes submetidos a CRS com HIPEC ou a CRS sem HIPEC.

CRS COM HIPEC			CRS SEM HIPEC		
Nº de doentes estudados	Sobrevida Média (meses)	Sobrevida aos 5 anos (%)	Nº de doentes estudados	Sobrevida Média (meses)	Sobrevida aos 5 anos (%)
133	41.7	39.4	132	41.2	36.7

○ **Efeitos adversos documentados**

Os doentes de ambos os braços do estudo foram seguidos não só para análise da sua sobrevida, mas também para diagnosticar e tratar qualquer reação adversa que pudesse surgir no período pós-operatório. Assim, dividiu-se a *timeline* em dois períodos: o primeiro até ao 30º dia e o segundo até ao 60º dia. No primeiro, não se verificou uma grande diferença no número de doentes com complicações entre os dois grupos (56 doentes no grupo de CRS com HIPEC vs 42 no de CRS sem HIPEC), sendo que a razão desta diferença se deveu às complicações hematológicas (22 doentes com neutropenia e 12 com trombocitopenia no procedimento com HIPEC e 10 e 2 doentes, respetivamente, no procedimento sem HIPEC). Nos 30 dias seguintes, o grupo submetido a CRS com HIPEC apresentou mais 14 casos de complicações que o grupo sem HIPEC, 34 e 20, respetivamente, cuja diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p=0.035$).

É de acrescentar que o desenvolvimento de fístulas e a formação de abscessos foram as complicações intra-abdominais que mais comumente se identificaram em ambos os braços do estudo, mas apresentando um número de casos mais elevado no grupo de CRS com HIPEC (neo-fístulas: 14 vs 9; abscessos: 7 vs 4).

IV. Conclusão

A Carcinomatose Peritoneal era encarada como um estadio metastático deveras avançado do Carcinoma Colorretal, cujo tratamento se baseava em técnicas paliativas, culminando num pior prognóstico para o doente.

O desenvolvimento de uma nova abordagem com vista a melhorar a sobrevida e qualidade de vida destes doentes, designada por Cirurgia Citorredutora com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica, constituiu o ponto de viragem na sua história. É um procedimento complexo, longo e agressivo, mas permite que estes doentes vivam mais tempo.

Quanto à HIPEC, a melhor técnica a aplicar ainda se encontra por descobrir. Cabe à equipa cirúrgica a escolha de qual técnica utilizar, tendo em conta a sua experiência e as características individuais do doente.

Face aos estudos realizados pelos investigadores da área, o estudo PRODIGE 7, contrariamente ao esperado, veio questionar o papel da HIPEC nestes doentes, mostrando que a sua sobrevida não é significativamente distinta daquela dos doentes apenas submetidos a Cirurgia Citorredutora, para além de concluir que o tratamento com HIPEC se associa a um maior número de complicações até ao 60º dia de pós-operatório.

Assim, muitas dúvidas se levantam, nomeadamente no que diz respeito à necessidade de submeter os doentes à HIPEC, bem como de modificar alguns aspetos do procedimento, incluindo o fármaco citostático utilizado, pois é uma abordagem que tem sido amplamente divulgada no mundo cirúrgico e que, apesar de ainda não ser considerada como tratamento *standard*, é cada vez mais utilizada.

Por outro lado, o papel da quimioterapia sistémica poderá estar reservado a um grupo de doentes que, infelizmente, não reúnem as condições necessárias para o tratamento-cura. Porém, é importante ressaltar a relevância no uso da quimioterapia sistémica como um complemento da CRS com HIPEC e não abandonar a sua aplicação.

É da total pertinência o contínuo estudo destes tratamentos, de forma a chegar a vários consensos e uniformizar a técnica a nível mundial, sempre com o foco de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes.

V. Agradecimentos

Ao Dr. Miguel Fernandes, o meu orientador, e ao Professor Doutor José Guilherme Tralhão e à Dr^a. Oriana Nogueira, os meus coorientadores, agradeço profundamente a disponibilidade que demonstraram desde o início deste percurso, e pelos momentos de orientação, ajuda, crítica, confiança e partilha de conhecimentos ao longo dos seis anos de curso. Devo acrescentar que os levo como exemplo no que toca à ética de trabalho, relação médico-doente e relação professor-aluno.

À minha mãe, ao meu pai e à minha irmã pelo apoio e amor incondicional ao longo de toda a minha vida, sendo sempre a rede de segurança ao longo do caminho. À minha mãe por me mostrar o que é a força, o que é ser mulher e o que é cuidar dos seus. Ao meu pai por me amparar, acalmar e ser o nosso pilar. À minha irmã por me animar, acompanhar e me ajudar a relembrar o que é a inocência.

À minha restante família, por me compreender, ajudar a crescer e apoiar ao longo destes seis anos.

À Bruna, pela cumplicidade. À Cláudia, por me mostrar o que é ser forte e resiliente. À Marta, pelas confidências. Ao Francisco, pelo altruísmo. Ao Vitor, pelas horas. À Bruna, pela alegria pura. À Mariana, pelas partilhas. Ao Pedro, pela autenticidade. Ao Guilherme, pela persistência. À Sofia, por me acolher e guiar.

Aos meus restantes amigos e colegas de curso, por todos os momentos de partilha e apoio nas mais diversas ocasiões.

VI. Referências

1. Klaver YL, Simkens LH, Lemmens VE, Koopman M, Teerenstra S, Bleichrodt RP, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(7):617-23.
2. Narasimhan V, Ooi G, Michael M, Ramsay R, Lynch C, Heriot A. Colorectal peritoneal metastases: pathogenesis, diagnosis and treatment options - an evidence-based update. *ANZ J Surg*. 2020;90(9):1592-7.
3. Helderman R, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken N, et al. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1).
4. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy 4th ed 2005.
5. van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):963-9.
6. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-73.
7. World Health Organization. Cancer Fact Sheets [document on the Internet]. 2020 [updated 2020 December; cited 2021 September 5]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
8. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
9. American Cancer Society. Survival Rates for Colorectal Cancer [document on the Internet]. 2021 [updated 2021 January 29; cited 2021 September 5]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
10. Ribeiro M, Areia M, Pereira A. Pareceres Sociedade Portuguesa Endoscopia Digestiva: Rastreio de cancro colorretal. 2019.
11. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer*. 2011;128(11):2717-25.

12. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, 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(12):1709-19.
13. Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, De Stefano A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol.* 2011;20(1):e38-54.
14. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014;25(3):651-7.
15. Hall B, Padussis J, Foster JM. Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Colorectal Peritoneal Metastasis. *Surg Clin North Am.* 2017;97(3):671-82.
16. Sarmiento B, Quadros C, Huguenin J. *Diretrizes Oncológicas de Neoplasias Peritoneais.* 2nd ed 2018.
17. Yoon W, Alame A, Berri R. Peritoneal Surface Disease Severity Score as a predictor of resectability in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Am J Surg.* 2014;207(3):403-7; discussion 6-7.
18. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D, Steyerberg EW, Rutten HJ, Luyer MD, et al. Development of a Prognostic Nomogram for Patients with Peritoneally Metastasized Colorectal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4214-21.
19. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):329-59.
20. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
21. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):263-7.

22. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg.* 2013;257(6):1065-71.
23. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):63-8.
24. Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2958-64.
25. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):703-27, xiii.
26. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2426-32.
27. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):45-57.
28. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martín M. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker 1st ed 2009.
29. Somashekhar SP, Rohit KC, Ramya Y, Zaveri SS, Ahuja V, Namachivayam AK, et al. Bowel Anastomosis After or Before HIPEC: A Comparative Study in Patients Undergoing CRS+HIPEC for Peritoneal Surface Malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(1):214-23.
30. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarría I, Martínez de Lecea C, Magrachs L, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(10):716-37.
31. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43 Suppl:S15-25.
32. Mo S, Cai G. Multidisciplinary Treatment for Colorectal Peritoneal Metastases: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1516259.

33. 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.
34. Ortega-Deballon P, Facy O, Jambet S, Magnin G, Cotte E, Beltramo JL, et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1957-63.
35. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*. 2000;1(5):431-9.
36. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):186-91.
37. 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.
38. 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.
39. Jung H. Interaction of thermotolerance and thermosensitization induced in CHO cells by combined hyperthermic treatments at 40 and 43 degrees C. *Radiat Res*. 1982;91(3):433-46.
40. Gabano E, Colangelo D, Ghezzi AR, Osella D. The influence of temperature on antiproliferative effects, cellular uptake and DNA platination of the clinically employed Pt(II)-drugs. *J Inorg Biochem*. 2008;102(4):629-35.
41. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer*. 1977;39(6):2637-46.
42. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):689-701.
43. Shimizu T, Maeta M, Koga S. Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Br J Surg*. 1991;78(1):57-9.
44. Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on

standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1501-5.

45. Dodson RM, Kuncewitch M, Votanopoulos KI, Shen P, Levine EA. Techniques for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2152-8.

46. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-72.

47. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1818-24.

48. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):247-52.

49. Spiegelberg J, Neeff H, Holzner P, Runkel M, Fichtner-Feigl S, Glatz T. Comparison of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy regimens for treatment of peritoneal-metastasized colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):903-17.

50. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43.

51. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284-92.

52. Ung L, Chua TC, David LM. Peritoneal metastases of lower gastrointestinal tract origin: a comparative study of patient outcomes following cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(11):1899-908.

53. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4195-201.

54. Lin EK, Hsieh MC, Chen CH, Lu YJ, Wu SY. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer with peritoneal metastasis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5522.
55. Roh SJ, Park SC, Choi J, Lee JS, Lee DW, Hong CW, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Mitomycin C Used for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Coloproctol*. 2020;36(1):22-9.
56. Kelly ME, Murphy E, Keyes AM, Khan MF, Bolger JC, Grundy J, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: outcomes from a national centre in the current era. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1373-7.
57. Dodson RM, McQuellon RP, Mogal HD, Duckworth KE, Russell GB, Votanopoulos KI, et al. Quality-of-Life Evaluation After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):772-83.
58. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ, 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;116(16):3756-62.
59. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):256-66.