



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de
Quimioterapia Intraperitoneal para o tratamento de
Carcinomatose Peritoneal com origem Colorretal
(Sistema de Perfusão Intraperitoneal)

Porto Alegre, Maio de 2016.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de quimioterapia intraperitoneal para o tratamento de carcinomatose peritoneal com origem colorretal (sistema de perfusão intraperitoneal).

Revisores e Consultores: Dra. Roberta P. Lunkes, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. Rui F. Weschenfelder.

Data da Revisão: Maio de 2016

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar se há evidências para o uso de quimioterapia intraperitoneal para o tratamento de carcinomatose peritoneal de origem colorretal.

Introdução: O carcinoma colorretal é um importante problema de saúde pública, é a maior causa de morte relacionada a câncer no mundo. A carcinomatose peritoneal (CP) é encontrada em 5-10% dos pacientes que vão à ressecção de carcinoma colorretal. Adicionalmente, 20-50% dos pacientes que foram à ressecção com intenção curativa podem ter recorrência na cavidade peritoneal. A CP está associada a um prognóstico ruim.

Atualmente existem dois tipos principais de tratamento desta condição clínica: quimioterapia endovenosa isolada e cirurgia citorrredutora (CCR) associada à quimioterapia intraperitoneal (QIP).

A CCR objetiva a ressecção de toda doença macroscópica através de peritonectomia e, quando indicado, ressecções multiviscerais. A combinação desta abordagem cirúrgica com a QIP visa erradicar possíveis metástases residuais. A rota peritoneal de infusão da quimioterapia propõe altas concentrações de quimioterapia em contato direto com as células neoplásicas com mínima absorção sistêmica e efeitos adversos, em virtude da presença da barreira peritônio-plasmática. Existem duas modalidades de QIP: a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal e a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória sequencial.

Sumário das evidências

- Desfechos Primários

1. A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal aumentou a sobrevida média, a sobrevida em 2 anos e a sobrevida em 5 anos nos pacientes com carcinomatose peritoneal por carcinoma colorretal quando comparado a quimioterapia endovenosa paliativa. Achado baseado em 2 metanálises, 2 ECR, 3 coortes históricas e 3 estudos multicêntricos retrospectivos. (Grau de recomendação B)

- Os maiores benefícios são encontrados nos pacientes que conseguem atingir citorredução completa (CC-0 e CC-1) e naqueles com doença peritoneal limitada (PCI menor que 20).

- Desfechos Secundários

- A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal tem uma morbidade elevada (de 12 a 62% dos casos). A mortalidade do procedimento é relatada entre 0 e 12%.

- Esta técnica está indicada num grupo altamente selecionado de pacientes que apresentam as seguintes características: ECOG menor ou igual a 2, ausência de evidência de doença extra-abdominal, até 3 metástases hepáticas pequenas e ressecáveis, ausência de obstrução biliar, ausência de obstrução ureteral, ausência de obstrução intestinal em mais de um sítio, pequeno volume de doença em ligamento gastro-hepático, ausência de evidência de envolvimento grosseiro do mesentério com vários locais de obstrução parcial.

- A qualidade da CCR é dependente das habilidades e do nível de experiência do cirurgião. Os resultados favoráveis por centros especializados internacionais podem não ser replicados na rotina prática.

Recomendações

1. A quimioterapia intraperitoneal associada à cirurgia citorrredutora aumenta a sobrevida dos pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal em pacientes altamente selecionados. (Grau de Recomendação B)

Recomendação baseada em estudos de qualidade metodológica limitada, na maioria retrospectivos. Futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer de forma definitiva o benefício do procedimento.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Roberta P. Lunkes

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor em Oncologia: Dr. Rui F. Weschenfelder.

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. Condição Clínica

O carcinoma colorretal é um importante problema de saúde pública, é a maior causa de morte relacionada a câncer no mundo. As metástases são a principal causa de morte associadas a esta neoplasia. A presença de metástases está historicamente associada a sinônimo de incurabilidade, porém esta realidade vem mudando nos últimos 30 anos, com os avanços na quimioterapia adjuvante e neoadjuvante, radioterapia e cirurgias radicais.

A carcinomatose peritoneal (CP) é encontrada em 5-10% dos pacientes que vão à ressecção de carcinoma colorretal. Adicionalmente, 20-50% dos pacientes que foram à ressecção com intenção curativa podem ter recorrência na cavidade peritoneal. A CP está associada a um prognóstico ruim. (3)

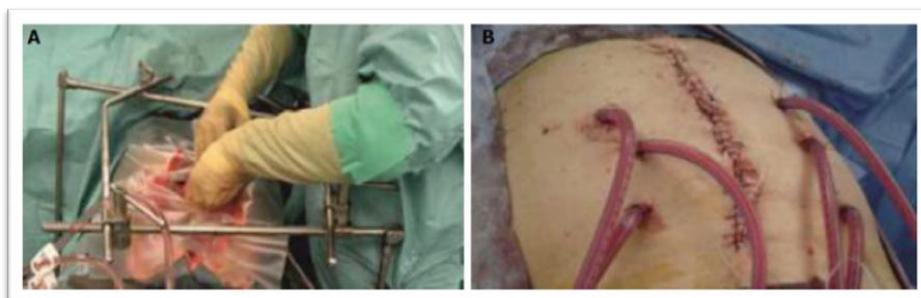
Atualmente existem dois tipos principais de tratamento desta condição clínica: quimioterapia endovenosa isolada, que tem fins paliativos, e cirurgia citoredutora (CCR) associada à quimioterapia intraperitoneal (QIP), que tem intenção curativa.

2. Descrição da Intervenção

A cirurgia citoredutora objetiva a ressecção de toda doença macroscópica através de peritonectomia e, quando indicado, ressecções multiviscerais. A combinação desta abordagem cirúrgica com a QIP visa erradicar possíveis metástases residuais.

A rota peritoneal de infusão da quimioterapia propõe altas concentrações de quimioterapia em contato direto com as células neoplásicas com mínima absorção sistêmica e efeitos adversos, em virtude da presença da barreira peritônio-plasmática.

Existem duas modalidades de QIP: a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (QHIP) e a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória sequencial (QIPS). Na QHIP, a quimioperfusão pode ser realizada com a técnica de abdome aberto ou fechado. Diferentes drogas e combinações delas podem ser utilizadas: mitomicina C, doxorubicina, cisplatina, oxaplatina e irinotecano. (2)



QHIP: Sistema aberto (A) e fechado (B) de perfusão intraperitoneal

Na tentativa de uniformizar as condutas referentes à CCR associada à QIP, os principais centros de referência no tratamento da malignidade peritoneal se reuniram em 2006 para o desenvolvimento de um consenso. O consenso publicado em 2007 indica a CCR associada à QIP nos pacientes com carcinomatose peritoneal com bom *performance status*, e que apresentaram boa resposta a quimioterapia sistêmica citotóxica associada a agentes biológicos. Nestes pacientes as seguintes variáveis estão associadas a aumento de chance de atingir a remoção completa de todos tumores maiores que 2,5mm: ECOG menor ou igual a 2, ausência de evidência de doença extra-abdominal, até 3 metástases hepáticas pequenas e ressecáveis, ausência de obstrução biliar, ausência de obstrução ureteral, ausência de obstrução intestinal em mais de um

sítio, pequeno volume de doença em ligamento gastrohepático, ausência de evidência de envolvimento grosseiro do mesentério com vários locais de obstrução parcial. (4)

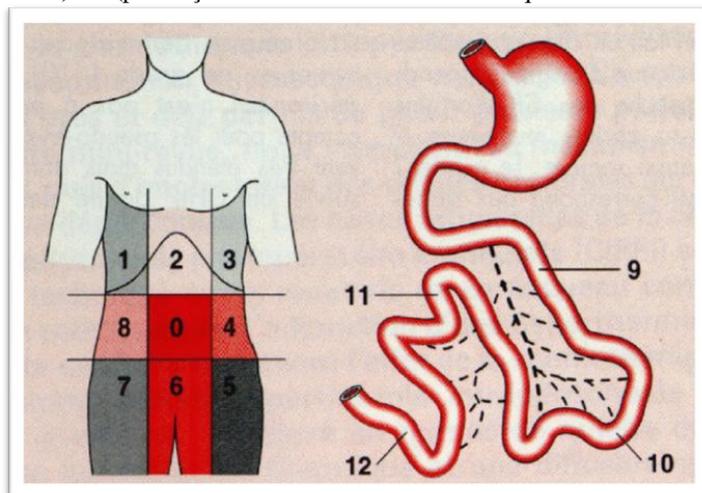
Performance status	Definição
0	Totalmente ativo, sem restrições de atividade.
1	Restrição a atividade física extenuante. Deambulando e capaz de realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente. Permanece fora da cama/cadeira por mais de 50% do período que permanece acordado.
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a cama ou cadeira mais de 50% do período que permanece acordado.
4	Incapaz de realizar autocuidado e totalmente restrito a cama ou cadeira.

ECOG-OS (Eastern Cooperative Oncology Group)

Antes e após a CCR é determinado o Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI) que varia de zero a 39. Este escore é uma medida quantitativa da distribuição e do tamanho dos implantes peritoneais. A cavidade abdominal e pélvica é dividida em 13 regiões, onde são avaliados o tamanho dos implantes, pontuando de 0 (ausência de tumor) a 3 (presença de massas tumorais maiores que 5cm ou confluentes). (5)

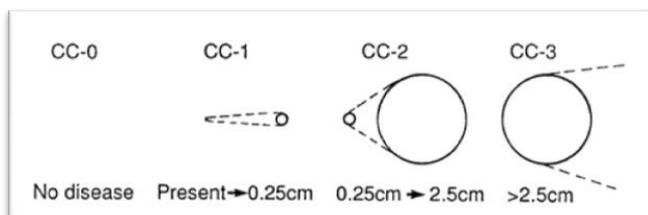
Formatado: Inglês (Estados Unidos)

Excluído: ¶



Índice de Carcinomatose Peritoneal de Sugarbaker

Além do PCI, também é determinado durante a CCR o escore CC (*Completeness of Cytoreduction*) que avalia a radicalidade da ressecção das metástases peritoneais. Os pacientes sem doença visível ao final do procedimento são classificados como CC-0, os que apresentam implantes medindo até 2,5mm como CC-1, implantes medindo entre 2,5 a 25mm como CC-2 e maiores que 25mm como CC-3. (5)



Índice CC de Sugarbacker

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar se há evidências para o uso de quimioterapia intraperitoneal (QIP) para o tratamento de carcinomatose peritoneal de origem colorretal.

4. Resultados

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): não foram localizadas avaliações específicas.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas diretrizes específicas sobre o assunto.

4.2 Resultados da busca da literatura:

- Revisões Sistemáticas e Metanálises

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Mirnezami R, 2014 (3)	Revisão sistemática – incluiu 27 estudos: ✓ 1 ECR ✓ 5 estudos de caso-controle ✓ 21 séries de casos - População de 2838 pacientes	- sobrevida média - mortalidade associada ao tratamento - morbidade associada ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: variou entre 3,7 e 62,7 meses • Mortalidade associada ao tratamento: variou entre 0 a 12% • Morbidade associada ao tratamento: variou entre 21,8 – 62%
Mirnezami R, 2014 (5)	Metanálise – incluiu 4 estudos: ✓ 1 ECR ✓ 3 estudos de caso-controle - População de 342 pacientes: 187 tratados com CCR+QHIP e 155 tratados com QT	- sobrevida em 2 anos - sobrevida em 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida em 2 anos: OR 2,783 (1,716 – 4,11)* • Sobrevida em 5 anos: OR 4,599 (2,387 – 8,86)*

*Diferenças estatisticamente significativas

- Ensaios clínicos randomizados:

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
--------	-------------	-----------	------------

Cashin, 2016 (6)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Grupo controle: FOLFOX-6 ✓ Grupo intervenção: CCR + QIPS com 5FU + leucovorina IV <p>- Calculo da amostra: 100 pacientes</p> <p>- Estudo interrompido prematuramente por dificuldade de recrutamento</p> <p>- Randomizados 24 pacientes em cada braço</p>	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida em 2 anos - sobrevida em 5 anos - Morbidade - Mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 25 meses vs. 18 meses* • Sobrevida em 2 anos: 54% vs. 38%* • Sobrevida em 5 anos: 33% vs. 4%* • Morbidade: 42% versus 50% • Mortalidade pelo tratamento: zero nos dois grupos <p>Fator independente associado à sobrevida média foi ressecabilidade cirúrgica.</p>
Verwaal, 2003-2008 (9)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Grupo controle: tratamento com 5FU + leucovorina ✓ Grupo intervenção: CCR + técnica aberta de QHIP com mitomicina C + QT sistêmica 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 12,6 meses x 22,2 meses* <p>Nos pacientes que atingiram citoredução completa (R-1), a sobrevida em 5 anos foi 45% e a sobrevida média 48 meses. Nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu neste grupo de pacientes.</p>

▪ Estudos não randomizados:

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Franko J, 2010 (10)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coorte histórica - 67 Casos: CCR + QHIP (mitomicina C) + quimioterapia sistêmica - 38 Controles: excluía pacientes com performance estatus ruim, carcinomatose irresecável pela TC 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 34,7 meses vs. 16,8 meses <p>Fator independente associado a pior sobrevida foi a presença de metástases hepáticas</p>
Elias D, 2009 (11)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coorte histórica - 48 Casos: CCR + QHIP (oxaplatina) + quimioterapia sistêmica - 48 Controles: quimioterapia paliativa (pacientes que teriam critério para CCR + QHIP, mas que não foram submetidos por indisponibilidade do 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida em 2 anos - sobrevida em 5 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 62,7 meses vs. 23,9 meses* • Sobrevida em 2 anos: 81% vs. 65%* • Sobrevida em 5 anos: 51% vs. 13%*

	tt)		
Mahteme H, 2004 (12)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coorte histórica - 18 Casos: CCR + QIPS (5FU) + leucovorina IV - 18 Controles 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida em 2 anos - sobrevida em 5 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 32 meses vs. 14 meses* • Sobrevida em 2 anos: 60% vs. 10%* • Sobrevida em 5 anos: 28% vs. 5%*
Chua TC, 2011 (13)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo multicêntrico retrospectivo – Baltimore, Sydney, Wuerzburg. ✓ 1988 – 2009 ✓ 294 pacientes com CP: 184 receberam QT paliativa e 110 CCR+QIP+QT IV 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida em 1 ano - sobrevida em 3 anos - sobrevida em 5 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 14 meses • Sobrevida em 1 ano: 64% • Sobrevida em 3 anos: 24% • Sobrevida em 5 anos: 12% <p>A sobrevida média nos pacientes que atingiram citorredução completa (CC0) foi 46 meses.</p>
Elias D, 2010 (14)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo multicêntrico retrospectivo – França, Bélgica, Canadá e Suíça. ✓ 1990 – 2007 ✓ 523 pacientes com CP tratados com CCR+QIP 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida em 1 ano - sobrevida em 3 anos - sobrevida em 5 anos - mortalidade - morbidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 30,1 meses • Sobrevida em 1 ano: 81% • Sobrevida em 3 anos: 41% • Sobrevida em 5 anos: 27% • Mortalidade: 3,3% (17) • Complicações graves: 31% (156) • Indicadores de prognóstico: PCI (menor que 20), grau de citorredução, envolvimento linfonodal, quimioterapia adjuvante
Glehen O, 2004 (15)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo multicêntrico retrospectivo – França, Japão, Israel, Grécia, Itália, Espanha, EUA. ✓ 1987 - 2002 ✓ 506 pacientes com CP tratados com CCR+QIP 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida em 1 ano - sobrevida em 3 anos - sobrevida em 5 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida em 1 ano: 72% • Sobrevida em 3 anos: 39% • Sobrevida em 5 anos: 19% • Indicadores de prognóstico: grau de citorredução, PCI, envolvimento linfonodal, idade, diferenciação tumoral, ressecção sincrônica de metástases hepáticas, QT pré-operatória, QT adjuvante

5. Benefícios Esperados

Desfechos Primários

- Sobrevida média, sobrevida em 2 anos, sobrevida em 5 anos

A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal aumentou a sobrevida média, a sobrevida em 2 anos e a sobrevida em 5 anos nos pacientes com carcinomatose peritoneal por carcinoma colorretal quando comparado a quimioterapia endovenosa paliativa. Achado baseado em 2 metanálises, 2 ECR, 3 estudos não-randomizados de caso-controle e 3 coortes multicêntricas. (Grau de recomendação B)

Os maiores benefícios são encontrados nos pacientes que conseguem atingir citorrredução completa (CC-0 e CC-1) e naqueles com doença peritoneal limitada (PCI menor que 20).

Desfechos Secundários

▪ Morbidade e mortalidade

A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal tem uma morbidade elevada (de 12 a 62% dos casos). A mortalidade do procedimento é relatada entre 0 e 12%. As séries iniciais apresentam maior taxa de mortalidade provavelmente relacionada à seleção inadequada dos paciente e menor experiência com a técnica. (3)

Em virtude da alta morbidade e não desprezível mortalidade, esta técnica está indicada num grupo altamente selecionado de pacientes que apresentam as seguintes características (4):

- 1) ECOG menor ou igual a 2
- 2) Ausência de evidência de doença extra-abdominal
- 3) Até 3 metástases hepáticas pequenas e ressecáveis
- 4) Ausência de obstrução biliar
- 5) Ausência de obstrução ureteral
- 6) Ausência de obstrução intestinal em mais de um sítio
- 7) Pequeno volume de doença em ligamento gastro-hepático
- 8) Ausência de evidência de envolvimento grosseiro do mesentério com vários locais de obstrução parcial.

A qualidade da CCR é dependente das habilidades e do nível de experiência do cirurgião. Os resultados favoráveis por centros especializados internacionais podem não ser replicados na rotina prática. (7, 8)

6. Interpretações e Recomendação

1. A quimioterapia intraperitoneal associada à cirurgia citorrredutora aumenta a sobrevida dos pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal. (Grau de Recomendação B)

Recomendação baseada em estudos de qualidade metodológica limitada, na maioria retrospectivos. Futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer de forma definitiva o benefício do procedimento.

7. Comentários do consultor:

A cirurgia citorrredutora (peritonectomia) associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) é um procedimento de exceção, que visa a cura de pacientes que, potencialmente, tem a cavidade peritoneal como único sítio metastático (1).

Mesmo com os tratamentos sistêmicos atuais, menos de 10% dos pacientes com carcinomatose peritoneal estarão vivos em 5 anos. Dados atuais mostram que a cirurgia citorrredutora seguida de HIPEC obtêm cerca de 30% de sobrevida em 5 anos. (16, 17,18,19)

É fundamental ressaltar que os bons resultados são dependentes de 2 fatores principais: adequada seleção dos pacientes e tratamento em centros com experiência neste procedimento. (20,21)

[RW1] Comentário:

Clin Colorectal Cancer. 2016 Jun;15(2):e41-6
Dis Colon Rectum. 2015 Aug;58(8):743-52
Ann Surg Oncol. 2013 Dec;20(13):4224-30
J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):263-7

[RW2] Comentário:

Clin Colon Rectal Surg. 2015 Dec;28(4):234-46.
Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21(13):4195-201

Referências

1. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, Glehen O. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):597-601.
2. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 15;100(4):306-10.
3. Mirnezami R, Moran BJ, Harvey K, Cecil T, Chandrakumaran K, Carr N, Mohamed, Mirnezami AH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):14018-32.
4. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, Baratti D, Bartlett D, Barone R, Barrios P, Bieligk S, Bretcha-Boix P, Chang CK, Chu F, Chu Q, Daniel S, de Bree E, Deraco M, Dominguez-Parra L, Elias D, Flynn R, Foster J, Garofalo A, Gilly FN, Glehen O, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Goodman M, Gushchin V, Hanna N, Hartmann J, Harrison L, Hoefler R, Kane J, Kecmanovic D, Kelley S, Kuhn J, Lamont J, Lange J, Li B, Loggie B, Mahteme H, Mann G, Martin R, Misih RA, Moran B, Morris D, Onate-Ocana L, Petrelli N, Philippe G, Pingpank J, Pitroff A, Piso P, Quinones M, Riley L, Rutstein L, Saha S, Alrawi S, Sardi A, Schneebaum S, Shen P, Shibata D, Spellman J, Stojadinovic A, Stewart J, Torres-Melero J, Tuttle T, Verwaal V, Villar J, Wilkinson N, Younan R, Zeh H, Zoetmulder F, Sebbag G; Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jan;14(1):128-33. Epub 2006 Oct 28.
5. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran BJ, Carr N, Verwaal VJ, Mohamed F, Mirnezami AH. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1500-8. doi: 10.1038/bjc.2014.419. Epub 2014 Sep 16.
6. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, Frödin JE, Torkzad M, Glimelius B, Graf W. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:155-62.

Excluído:

¶
¶
¶
¶

7. Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 15;100(4):293-6.
8. Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, Morris DL, Sardi A, Glehen O, Deraco M; Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2014 Dec;101(13):1758-65.
9. 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 Sep;15(9):2426-32.
10. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3756-62.
11. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):681-5.
12. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P, Graf W. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer.* 2004 Jan 26;90(2):403-7.
13. Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, Germer CT, Kerscher AG, Pelz JO. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun;18(6):1560-7.
14. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):63-8.
15. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3284-92.
16. Razenberg LG, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, Creemers GJ. Bevacizumab in Addition to Palliative Chemotherapy for Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin: A Nationwide Population-Based Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Jun;15(2):e41-6. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.006. Epub 2015 Dec 17.
17. Quere P, Facy O, Manfredi S, Jooste V, Faivre J, Lepage C, Bouvier AM. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *Dis Colon Rectum.* 2015 Aug;58(8):743-52.
18. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Ginkel RJ, Havenga K, Bremers AJ, de Wilt JH, Te Velde EA, Verwaal VJ. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec;20(13):4224-30.

19. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ. 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 Jan 20;30(3):263-7.
20. Nadler A, McCart JA, Govindarajan A. Peritoneal Carcinomatosis from Colon Cancer: A Systematic Review of the Data for Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Dec;28(4):234-46.
21. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G, Glehen O, Gomez-Portilla A, González-Moreno S, Goodman M, Halkia E, Kusamura S, Moller M, Passot G, Pocard M, Salti G, Sardi A, Senthil M, Spiliotis J, Torres-Melero J, Turaga K, Trout R. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (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 Dec;21(13):4195-201.