

# Relatório de **recomendação**

Outubro/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Protocolo de uso da cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Mesotelioma Peritoneal Maligno

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo de uso da cirurgia de citorredução com  
hipertermoquimioterapia em pacientes com  
Mesotelioma Peritoneal Maligno

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM/MS nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## **APRESENTAÇÃO**

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso da Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Mesotelioma Peritoneal Maligno é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 12/2020, que tornou pública a decisão de incorporar a cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia (HIPEC), no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Nesse sentido, foi elaborado o Protocolo de Uso da Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Mesotelioma Peritoneal Maligno como parte do processo de incorporação da tecnologia.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 102ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de outubro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo de Uso.

### ANEXO

## PROTOCOLO DE USO DE CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO COM HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO

### 1. INTRODUÇÃO

O mesotelioma peritoneal maligno (MPM) é um câncer raro com origem na superfície peritoneal da cavidade abdominal com comportamento agressivo em que a sobrevivência dos pacientes, após o diagnóstico, é de poucos meses, caso não tenham a possibilidade de serem tratados com cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia (HIPEC)<sup>1,2</sup>.

O amianto anfíbio está implicado na carcinogênese do MPM em muitos casos. Outros possíveis fatores etiológicos incluem o vírus símio 40, exposição à radiação e erionita<sup>3,4</sup>.

A incidência de MPM varia em todo o mundo. As maiores taxas estimadas são observadas na Austrália, Bélgica e Grã-Bretanha, cujos valores anuais brutos são de cerca de 30 casos por milhão. As taxas de incidência observadas nessas localidades parecem estar associadas à mineração do amianto e sua larga utilização em muitas indústrias até a década de 1980<sup>5</sup>.

Como o tempo de latência para o surgimento do MPM, após a exposição inicial ao amianto, pode variar entre 15 e 60 anos, é esperado que a incidência dessa neoplasia aumente nas próximas décadas. Também foi previsto que o uso crescente e pouco regulamentado de amianto nos países de baixa renda poderá implicar em aumento no número de mortes por MPM nesses países nos próximos anos<sup>5</sup>.

Segundo dados de um estudo ecológico realizado no Brasil, as taxas de mortalidade por MPM, padronizadas por idade, aumentaram de 0,64 mortes/milhão de habitantes, em 1980, para 1,18 mortes/milhão de habitantes, em 2002<sup>6</sup>.

A apresentação clínica do MPM é inespecífica. A faixa etária mais acometida é entre 40 e 65 anos<sup>7</sup>. Os principais sintomas são dor abdominal, aumento da circunferência abdominal, ascite e perda de peso. Os pacientes podem apresentar massa abdominal palpável ao exame físico. A doença tem predisposição a permanecer limitada na cavidade abdominal. No entanto, na fase tardia, pode disseminar para os pulmões por extensão direta no diafragma ou através de vasos linfáticos transdiafragmáticos. É uma

evolução comumente fatal em decorrência de complicações secundárias à progressão intra-abdominal da doença, por obstrução intestinal e caquexia<sup>8</sup>.

## **2. METODOLOGIA**

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed (Apêndice 1), além da diretriz referente à prática clínica para diagnóstico e tratamento do MPM, publicada pelo PSOGI (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) e pela EURACAN (Rede europeia de referência de tumores sólidos raros em adultos)<sup>9</sup> e do Relatório de Recomendação nº 517/2020. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas, constituído especificamente para esta finalidade em abril de 2021.

## **3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

C45.1 – Mesotelioma do peritônio

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Classificação das formas histopatológicas

Existem 3 subtipos mais frequentes de MPM: epitelióide, sarcomatóide e bifásico (misto). O subtipo epitelióide é o mais comum e possui o melhor prognóstico<sup>10-12</sup>. É formado por células que lembram as células mesoteliais normais<sup>13</sup>, e as figuras de mitose são incomuns. O tumor infiltra o tecido conectivo submesotelial, gordura e/ou músculo. Podem existir outras características como estruturas de células em anel de sinete ou reação desmoplásica, que dificultam o diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma metastático, quando analisado apenas por histologia. O subtipo sarcomatóide é menos comum no peritônio quando comparado à pleura e é composto tipicamente por células fusiformes. Tecido ósseo, cartilaginoso ou muscular podem estar presentes no tumor<sup>12</sup>. O tumor bifásico é definido por apresentar componentes histopatológicos do epitelióide e do sarcomatóide, em que cada componente contribui com mais de 10% da histologia global<sup>13</sup>.

Existem duas variantes raras de mesotelioma peritoneal (MPM): O mesotelioma papilar bem diferenciado (MPBD) e o mesotelioma multicístico. O mesotelioma papilar bem diferenciado (MPBD) é uma variante do MPM, mais frequentemente encontrada no peritônio do que na pleura. Ocorre predominantemente em mulheres em idade reprodutiva e, na maioria das vezes, acomete a superfície peritoneal da pelve<sup>14</sup> e não está associado à exposição ao asbesto<sup>15</sup>.

O MPBD apresenta um amplo espectro de comportamento clínico, variando de formas indolentes à doença disseminada resultando em morte. O diagnóstico diferencial entre MPM e MPBD é desafiador, considerando que o MPM pode exibir áreas que lembram o MPBD. A correlação clínica, radiológica e o exame anatomopatológico com imuno-histoquímica é fundamental para o esclarecimento diagnóstico, principalmente na certificação de ausência de invasão nos tecidos subjacentes à lesão<sup>16</sup>. Em situações de dúvidas diagnósticas, a perda de expressão do BAP1 na imuno-histoquímica, distingue o MPBD do MPM<sup>17</sup>. O MPBD é considerado uma malignidade de baixo grau, com alta taxa de cura após o tratamento com citorredução cirúrgica e HIPEC. O seguimento em longo prazo é necessário em razão do risco de recidiva e progressão para o MPM<sup>18,19</sup>.



O mesotelioma multicístico é um tumor cístico incomum, mais frequentemente localizado na superfície peritoneal de mulheres jovens e de meia idade<sup>13,20,21</sup>. Em apenas 17% dos casos, os homens são acometidos<sup>22</sup>. A lesão está associada a cirurgias prévias no abdome, endometriose e doença inflamatória pélvica<sup>23,24</sup>. Não há relatos de exposição ao asbesto como fator de risco. Existe um extenso debate a respeito da origem destas lesões e estas controvérsias se traduzem na variedade de nomenclaturas utilizadas para descrever esta entidade, como: mesotelioma multicístico, mesotelioma cístico, mesotelioma cístico benigno e cisto de inclusão peritoneal.

Em razão da história prévia de cirurgias pélvicas, endometriose ou doença inflamatória pélvica, alguns o consideram uma proliferação mesotelial reativa. As queixas mais frequentes são dor abdominal e infertilidade<sup>25,26</sup>.

Histologicamente, o tumor apresenta características *borderline* com ausência de atipia celular ou mitoses frequentes. No entanto, a metaplasia de células escamosas é descrita em algumas lesões<sup>27</sup>. O diagnóstico diferencial patológico inclui lesões benignas e malignas que se apresentam como tumores císticos e multicísticos. Entre as lesões benignas estão o linfangioma cístico, endosalpingose, tumor adenomatóide cístico e cisto mesonéfrico. O mesotelioma maligno e os tumores serosos malignos do peritônio estão entre os principais diagnósticos diferenciais de malignidade<sup>24</sup>.

A análise por imuno-histoquímica evidencia baixa expressão de Ki-67 e índice mitótico, sugerindo uma baixa atividade proliferativa. A aparência histológica é de uma lesão com comportamento biológico indolente, a despeito da alta taxa de recidiva (50%)<sup>20</sup>. A morbidade está relacionada às recidivas frequentes<sup>23</sup>. Ademais, existem relatos de transformação em MPM agressivo, sugerindo que se trata de uma neoplasia e não apenas de uma reação mesotelial<sup>13,21,22,28,29</sup>. Assim como o mesotelioma papilar bem diferenciado, o seguimento em longo prazo é necessário em razão da recidiva local em até 50% dos casos entre 1 e 27 anos após o diagnóstico inicial<sup>30</sup>.

A diretriz referente à prática clínica para diagnóstico e tratamento do MPM, publicada pelo PSOGI e pela EURACAN, recomenda a cirurgia de citorredução e HIPEC para o tratamento do MPBD e para MPMC<sup>9</sup>.

## 4.2. Exames ao diagnóstico

O exame de imagem mais utilizado para avaliação inicial no paciente com dor e aumento do volume abdominal é a tomografia computadorizada, em que os achados mais frequentes no MPM são: ascite, espessamento peritoneal, bolo omental, tumores sólidos com invasão direta de órgãos intra-abdominais e comprometimento diafragmático<sup>31,32</sup>. A avaliação do mesentério do intestino delgado é fundamental para análise pré-operatória e prediz ressecabilidade<sup>33</sup>.

Exames bioquímicos e marcadores tumorais são de pouco valor para estabelecer o diagnóstico de MPM. Elevações do CA-125, ácido hialurônico, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionário (CEA) e mesotelina são encontradas em alguns pacientes, no entanto, possuem baixa especificidade para o diagnóstico<sup>31,34</sup>.

Embora um estudo tenha mostrado que o CA-125 sérico ao diagnóstico possui valor prognóstico em pacientes com MPM submetidos à citorredução<sup>35</sup>, este parâmetro não tem sido adotado para tomada de decisões a respeito do tratamento. O CA-125 e a mesotelina podem ser úteis no seguimento pós-tratamento, quando inicialmente elevados<sup>34</sup>.

O diagnóstico diferencial do MPM fundamentado nos exames de imagem inclui carcinomatose peritoneal, carcinoma seroso primário de peritônio, carcinoma de ovário, linfomatose e tuberculose peritoneal. Não existe achado específico nos exames de imagem para definir o MPM. Todavia, alguns achados podem sugerir diagnósticos específicos:

- Metástase hepática com linfadenopatia é mais frequente em carcinomatose peritoneal de tumores primários do trato gastrointestinal<sup>36</sup>.
- O achado de adenopatia difusa sem comprometimento omental nem peritoneal sugere o diagnóstico de linfomatose.
- Tuberculose peritoneal geralmente se apresenta com espessamento peritoneal leve, linfadenopatia mesentérica com necrose central, ascite e esplenomegalia.
- Em mulheres, o principal diagnóstico diferencial é o carcinoma seroso de peritônio<sup>37</sup>. Esta neoplasia é decorrente do peritônio, mas não tem relação com as células mesoteliais. São



tumores histologicamente, clinicamente e imunofenotipicamente distintos do MPM, porém, similares ao carcinoma de ovário.

O diagnóstico de MPM deve ser considerado em qualquer indivíduo com evidência de processo maligno difuso no abdome, em achados clínicos e radiológicos, especialmente nos pacientes com história de exposição a asbestos, eritonita e radiação. O diagnóstico pode ser estabelecido com citologia ou biópsia.

Embora o diagnóstico de MPM possa ser estabelecido por citologia<sup>38</sup>, a análise do líquido ascítico é frequentemente inconclusiva e tem pouca utilidade<sup>39,40</sup>. A citologia não permite avaliar a invasão estromal peritoneal ou visceral para definir os critérios de malignidade<sup>41</sup> e os subtipos histológicos.

A biópsia guiada por tomografia computadorizada ou por laparoscopia pode fornecer tecido suficiente para o diagnóstico. A análise histopatológica do tecido pela técnica de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica geralmente permite o diagnóstico diferencial de MPM com os outros tumores.

O diagnóstico definitivo de MPM ocorre com a biópsia, que pode ser realizada por laparoscopia, laparotomia ou por agulha guiada por tomografia. A laparoscopia permite, além da biópsia, uma avaliação da extensão da doença na cavidade peritoneal e a possibilidade de citorredução<sup>33</sup>. O MPM tem risco elevado de recidiva pelas vias de acesso ao abdome, sejam elas por agulha guiada por tomografia, laparoscopia ou laparotomia. Sendo assim, os acessos prévios à cavidade abdominal necessitam ser ressecados em todo seu trajeto na oportunidade do tratamento cirúrgico definitivo do paciente<sup>9</sup>. Pacientes com ascite são amiúde submetidos à paracentese diagnóstica, mas este procedimento geralmente não fornece material celular suficiente para estabelecer o diagnóstico de MPM<sup>42</sup>. Estudos imunohistoquímicos são necessários para confirmação diagnóstica. Os anticorpos positivos para MPM são citoqueratina 5/6, calretinina, Tumor de Wilms-1, Receptor de fator de crescimento epidérmico-EGFR, Ca 125, trombomodulina, mesotelina e vimentina. Reação negativa para

CEA, Ber-EP4, LeuM1, B72.3, Bg8, TTF-1, PAX-8, Pax-2 e MOC-31 favorece o diagnóstico de MPM<sup>43,44</sup>.



### 4.3. Exames e procedimentos antes do tratamento

É importante observar que a superfície peritoneal é um sítio comum de disseminação metastática de outras neoplasias malignas primárias. Portanto, nos pacientes que apresentam comprometimento peritoneal por neoplasias, outros sítios primários devem ser investigados. Em mulheres, a neoplasia maligna que mais comumente dissemina para o peritônio é o tumor epitelial de ovário, enquanto os tumores colorretais são a principal causa de metástases peritoneais em homens. Outros tumores também podem apresentar disseminação peritoneal, como câncer de pâncreas e estômago. Pelo exposto, os pacientes com evidência de neoplasias peritoneais devem sempre serem submetidos à endoscopia digestiva alta e baixa na investigação diagnóstica<sup>9</sup>.

Os exames que devem, necessariamente, ser solicitados antes do tratamento são:

- Colonoscopia;
- Endoscopia digestiva alta;
- Tomografia de tórax;
- Tomografia de abdome e pelve com contraste oral e venoso;
- Biópsia guiada por tomografia computadorizada ou biópsia por videolaparoscopia;
- Exame histopatológico com imuno-histoquímica;
- Marcador CA-125.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CITORREDUÇÃO E HIPEC

Serão incluídos todos os pacientes com idade igual ou menor a 75 anos e que apresentem Escala de Performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1. Além disso, o paciente não deve ter doença fora da cavidade abdominal e deve ter a possibilidade de uma citorredução cirúrgica com índice de Citorredução (IC) IC-0 ou IC-1.

A doença deve se apresentar com um dos seguintes tipos histológicos<sup>9</sup>:

- Mesotelioma peritoneal maligno: Mesotelioma Epitelióide e Mesotelioma Bifásico (Misto);

- Mesotelioma peritoneal multicístico;
- Mesotelioma papilar bem diferenciado.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos medicamentos ou procedimento preconizado neste Protocolo.

## 7. CASOS ESPECIAIS

Podem ser descritos dois casos especiais em relação à cirurgia de citorredução + HIPEC<sup>9</sup>:

- Em mulheres em idade reprodutiva, portadoras de MPMC ou MPBD, candidatas à cirurgia de citorredução e HIPEC e, com intenção de preservar a fertilidade, deve ser oportunizada a preservação de útero e ovários, orientando detalhadamente os riscos e possíveis implicações no prognóstico.
- Para os pacientes portadores de MPM recidivado e que possuem bom estado geral, doença ressecável e critérios de bom prognóstico (jovem, subtipo epitelíóide, intervalo livre de doença maior que 1 ano e baixo Índice de Câncer Peritoneal (ICP), deve ser considerado novo tratamento com cirurgia de citorredução e HIPEC.

## 8. TRATAMENTO

### 8.1. Conceitos de citorredução cirúrgica

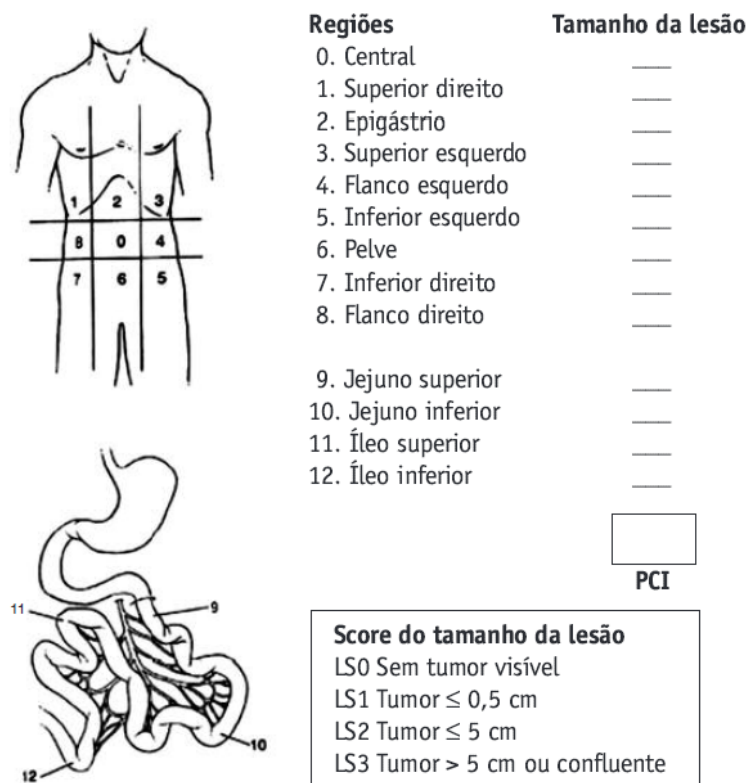
Para quantificar a distribuição da doença neoplásica na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em 13 regiões. Cada região recebe uma pontuação de 0 a 3 (escore de tamanho de lesão), a depender do volume de implantes tumorais encontrados em cada uma delas e, ao final, obtêm-se o Índice de Câncer Peritoneal (ICP) (Figura 1), pelo somatório dos escores de cada região. As regiões no abdome são divididas em: central, hipocôndrio direito, epigástrico, hipocôndrio esquerdo, flanco esquerdo, fossa ilíaca esquerda, pelve, fossa ilíaca direita, flanco direito, jejuno proximal, jejuno distal,

íleo proximal e íleo distal. O escore de tamanho de lesão é classificado como LS (*lesion size score*) 0

quando não há lesão; LS 1, quando existem nódulos de até 0,5 cm; LS 2, quando existem nódulos entre

0,5 e 5,0 cm; e; LS 3, na presença de nódulos maiores que 5,0 cm ou confluentes (Figura 1).

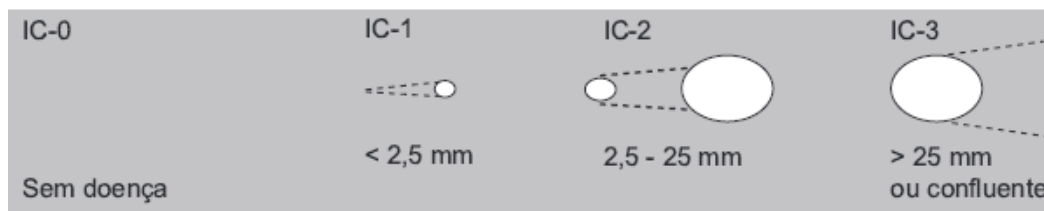
Conforme exposto, o ICP pode variar de 0 a 39 e é utilizado para quantificar o volume de doença peritoneal. Em algumas neoplasias peritoneais, o ICP também é usado para estimar a possibilidade de citorredução completa. Existem neoplasias peritoneais em que um ICP elevado contraindica a realização de citorredução com HIPEC. No entanto, como no MPM a cirurgia é a única modalidade terapêutica que oferece ganho de sobrevida, um ICP elevado não é impedimento para a realização de citorredução completa. Por outro lado, pacientes com baixo ICP podem não ser passíveis de citorredução adequada, por apresentarem, a despeito de um baixo ICP, implantes em sítios anatômicos cruciais, impossíveis de serem ressecados, impedindo uma citorredução completa, como no hilo hepático, mesentério e amplo acometimento do intestino delgado. Portanto, o valor de ICP para indicar ou não uma citorredução cirúrgica com HIPEC não é usado na tomada de decisão para MPM. A sua importância está relacionada ao prognóstico<sup>9</sup>.



**Figura 1. Índice de Câncer Peritoneal (ICP).**

Nota: O escore de tamanho da lesão (LS) define a pontuação (0 a 3) para cada uma das 13 regiões. O valor máximo é 39.

O índice de citorredução (IC) é utilizado para mensurar a doença residual na cavidade abdominal após a cirurgia de citorredução e possui valor prognóstico. O IC varia de 0 a 3 conforme o volume de doença residual após a citorredução cirúrgica, no qual IC 0 significa ausência de doença residual; IC 1, doença residual menor que 2,5 mm; IC 2, doença residual de 2,5mm a 25mm, e; IC 3, doença residual maior que 25mm (Figura 2). Entende-se como citorredução cirúrgica completa as ressecções IC 0 ou IC 1. O IC é fundamental para selecionar os pacientes que devem ser submetidos à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. No MPM, somente os pacientes submetidos à citorredução cirúrgica IC 0 e IC 1 são candidatos à HIPEC.



**Figura 2 - Sistema de classificação conforme o diâmetro máximo da doença residual.**

## 8.2. Citorredução cirúrgica para mesotelioma peritoneal maligno

A citorredução cirúrgica é o único tratamento que oferece possibilidade de cura em pacientes com MPM. A incorporação de citorredução cirúrgica com HIPEC em pacientes com MPM no âmbito do SUS buscou proporcionar um tratamento curativo. Assim, esta modalidade deverá ser oferecida apenas a pacientes com neoplasia restrita à cavidade abdominal e submetidos à citorredução cirúrgica completa, definida como a possibilidade de obtenção de cirurgia IC0 ou IC1.

A HIPEC é o tratamento adjuvante a ser oferecido no intraoperatório e somente deve ser realizada em pacientes em que a citorredução cirúrgica for considerada completa (IC0 ou IC1). Portanto, a HIPEC somente será realizada em pacientes com MPM que, após a citorredução cirúrgica, tenham nódulos neoplásicos residuais menores que 2,5 mm.

O objetivo da citorredução cirúrgica no tratamento do MPM é remover as lesões tumorais macroscópicas que acometem a cavidade abdominopélvica. Quanto menor o volume tumoral residual após a cirurgia citoredutora, melhor é o prognóstico dos pacientes, sendo que o

objetivo é ressecar todas as lesões neoplásicas, deixando os pacientes sem doença macroscópica. O prognóstico dos pacientes com MPM depende de três variáveis: tipo histopatológico (variante epitelióide tem melhor prognóstico que tumores bifásicos ou sarcomatóides), presença de metástases linfonodais e a qualidade de citorredução cirúrgica. Destas, a qualidade da citorredução é a única variável relacionada ao prognóstico que pode ser modificada pela intervenção terapêutica. A cirurgia é importante por ser o

único tratamento que, associado à HIPEC como tratamento adjuvante intraoperatório, pode oferecer sobrevida prolongada e possibilidade de cura aos pacientes com MPM<sup>45</sup>.

O procedimento consiste na ressecção de todos os implantes tumorais na superfície peritoneal parietal e visceral, assim como os órgãos adjacentes acometidos. O ICP, como descrito anteriormente, é um preditor da extensão da ressecção, mas um valor elevado não contraindica a citorredução cirúrgica em pacientes com MPM, desde que seja alcançada uma citorredução completa IC0 ou IC1. O objetivo é deixar doença residual mínima ou, de preferência, não deixar doença residual. O limite máximo de doença aceitável para complementação com HIPEC é de tumores menores que 2,5 mm (IC1).

A necessidade de ressecção do peritônio de cada uma das áreas descritas, assim como dos órgãos, é determinada pela presença de acometimento neoplásico das referidas áreas:

1. Ressecção completa de incisões cirúrgicas prévias com retirada da totalidade das vias de acesso prévias ao abdome. Essa remoção dos sítios cirúrgicos prévios necessita incluir a pele, parede abdominal e peritônio.
2. Ressecção do grande epíloon.
3. Ressecção do peritônio do hipocôndrio esquerdo (subfrênico esquerdo), com eventual esplenectomia se o baço apresentar implantes em sua superfície;
4. Ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfrênico direito), espaço retro hepático e superfície hepática;
5. Ressecção do pequeno epíloon, colecistectomia e retro cavidade dos epíploons;
6. Necessidade de eventual retossigmoidectomia, e nas mulheres, histerectomia ou ooforectomia bilateral com ressecção do peritônio pélvico, dependendo do acometimento pela neoplasia;



7. Antrectomia ou gastrectomia total, dependendo da presença de implantes neoplásicos.

Os tempos cirúrgicos não são obrigatórios em sua totalidade e devem acontecer, individualmente ou associados, a depender do acometimento neoplásico das estruturas ou órgãos. Após o tempo de citorredução, as anastomoses podem ser realizadas antes ou após a HIPEC.

Como recomendação de conduta, a orientação é de se realizar peritonectomia seletiva, com ressecção da totalidade da superfície peritoneal parietal e visceral acometida pela neoplasia, assim como os órgãos invadidos, com o objetivo de alcançar citorredução completa IC0 ou IC1. A peritonectomia parietal total

é uma estratégia válida para obtenção de citorredução completa em pacientes com evidência de extenso acometimento peritoneal parietal em exames radiológicos pré-operatórios. Ainda, pela abordagem pré-peritoneal, a peritonectomia parietal total é uma estratégia que, muitas vezes, viabiliza a obtenção de uma cirurgia citoredutora completa, por facilitar tecnicamente a ressecção das extensas áreas de implantes peritoneais e o acesso à cavidade abdominal<sup>46</sup>.

O acometimento linfonodal é uma variável importante na definição do prognóstico dos pacientes com MPM. A recomendação é de realizar linfadenectomias de cadeias com suspeita de acometimento pelo mesotelioma. A suspeição de acometimento linfonodal é estabelecida de duas formas: por exames radiológicos pré-operatórios ou por identificação de linfonodos macroscopicamente suspeitos no intraoperatório<sup>9</sup>.

O laudo anatomopatológico deverá, necessariamente, fazer referência ao subtipo histológico, o índice Ki-67 e a avaliação linfonodal (quando pertinente). Outras informações importantes são: subclassificação da histologia epitelióide, invasibilidade, índice mitótico, grau nuclear e tamanho nuclear<sup>9</sup>.

### **8.3. HIPEC**

Em razão da baixa concentração dos quimioterápicos na cavidade peritoneal, quando administrados pela via sistêmica, a eficácia desta via de administração é insuficiente para tratar

lesões residuais de MPM na superfície peritoneal, mesmo que microscópicas. Por esse motivo, os implantes peritoneais decorrentes do MPM não respondem bem à quimioterapia sistêmica<sup>9</sup>.

A associação de cirurgia citorrredutora e perfusão intraoperatória de solução contendo quimioterápicos, sob hipertermia, na cavidade peritoneal, é uma opção de tratamento para um grupo de pacientes com neoplasias disseminadas na superfície peritoneal. O tratamento baseia-se na tríade de cirurgia citorrredutora, quimioterapia regional e calor. A citorredução, por si só, tem papel importante na ação dos quimioterápicos, por diminuir o volume de células neoplásicas na cavidade abdominal<sup>9</sup>.

Terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão abdominal com quimioterapia aquecida. Cateteres de infusão são inseridos através da parede abdominal e têm suas extremidades posicionadas em espaços distintos no abdome. Para controle de temperatura, utilizam-se termômetros, inseridos através da parede e posicionados dentro do abdome, além de controle de temperatura esofágica e da solução que é usada na perfusão abdominal. A hipertermia tem ação citotóxica e aumenta

a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos, aumenta a penetração da quimioterapia intraperitoneal nos tecidos, além de potencializar a citotoxicidade dos quimioterápicos nas células neoplásicas<sup>9</sup>.

A cirurgia citorrredutora associada à HIPEC constitui a única modalidade de tratamento com intenção curativa para o MPM. A perfusão da cavidade durante a fase de HIPEC pode ser feita pela técnica aberta, também conhecida como técnica do Coliseu, ou pela técnica fechada, em que o abdome é perfundido com a pele ocluída por sutura contínua<sup>46</sup>.

O esquema de quimioterápicos que se mostrou mais eficaz para o tratamento adjuvante de HIPEC em pacientes com MPM, de acordo com a diretriz referente a prática clínica para diagnóstico e tratamento do MPM, publicada pelo PSOGI e pela EURACAN<sup>9</sup>, usa solução de perfusão abdominal com associação de cisplatina e doxorrubicina. A perfusão abdominal é realizada por 90 minutos com a solução aquecida entre 40°C e 43°C. Os medicamentos são diluídos em solução de diálise peritoneal para a perfusão abdominal durante a HIPEC<sup>47</sup>.

Para definição da concentração da solução usada na perfusão abdominal pode-se usar um cálculo da superfície corpórea para estabelecimento tanto do volume do líquido a ser usado na

perfusão abdominal como para a concentração dos quimioterápicos. Usando esse parâmetro, calcula-se o volume da solução de perfusão abdominal usando a fórmula de 2 a 3 L/m<sup>2</sup>. Por esse método, se utiliza a combinação de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina associada à 15 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina<sup>48</sup>. A cisplatina, quando usada como único quimioterápico, tem a sua dose total calculada usando a fórmula de 75 mg/m<sup>2</sup><sup>9</sup>. O cálculo da superfície corpórea é realizado através da fórmula<sup>49</sup>:

$$SC (m^2) = 0,007184 \times (Altura (cm))^{0,725} \times (Peso (kg))^{0,425}$$

Outro método usado para o cálculo da concentração do quimioterápico na cavidade abdominal considera apenas o volume usado na perfusão. Uma vez definido no intraoperatório, o volume ideal para a perfusão da cavidade abdominal, calcula-se a concentração dos medicamentos em relação ao volume total da solução de perfusão. Usando esse parâmetro, utiliza-se 45 mg/L de cisplatina associada à 15 mg/L de doxorubicina<sup>46,50</sup>.

O Quadro 1 apresenta os métodos de cálculo dos esquemas quimioterápicos.

**Quadro 1** – Métodos de cálculo dos esquemas quimioterápicos

Método de cálculo	Volume de perfusão	Medicamentos
		Cisplatina + Doxorrubicina (combinadas)
Superfície Corpórea	2 a 3 L/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup> + 15 mg/m <sup>2</sup>
Concentração do quimioterápico	Definido no intraoperatório	45 mg/L + 15 mg/L

#### 8.4. Insumos para a realização de cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia.

Para a realização da HIPEC, é necessário equipamento específico de perfusão abdominal que permita o aquecimento da solução de quimioterapia, controle da temperatura da solução, promoção de fluxo do conteúdo para a cavidade abdominal e o seu retorno, além de tubos e cateteres. São necessários também termômetros para aferição da temperatura intra-abdominal e esofágica.

Outros insumos, como grampeadores cirúrgicos e suas respectivas cargas, serão necessários a depender da ressecção de órgãos acometidos pela neoplasia. A disponibilização desses insumos fica vinculada ao estabelecido na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS<sup>51</sup>, de forma cumulativa, a depender da necessidade intraoperatória.

## 9. MONITORAMENTO

Para realização da cirurgia de citorredução com HIPEC no âmbito do SUS, as unidades de saúde precisam atender aos critérios estabelecidos neste Protocolo, além de dispor de capacidade de monitoramento adequado dos pacientes tratados. Por ser um procedimento complexo, multidisciplinar, com necessidade de envolvimento de vários setores hospitalares e, principalmente, pelo risco considerável de morbidade e mortalidade, o acompanhamento dos pacientes tratados é essencial para a avaliação dos resultados. Portanto, o serviço de saúde deverá viabilizar os meios necessários, incluindo pessoal técnico e material, para coleta e manutenção dos dados referentes aos pacientes tratados. Esses dados poderão ser solicitados a qualquer momento para avaliação de qualidade assistencial.

O paciente deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional, que inclui cirurgiões oncologistas com *expertise* em ressecções multiviscerais e cirurgias do peritônio; perfusionista; oncologista clínico;

patologista; anestesistas com *expertise* em cirurgias oncológicas avançadas; radiologista intervencionista; endoscopistas; enfermeiros; fisioterapeutas, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais; nutricionista e farmacêutico. Além disso, os serviços autorizados para realização de citorredução cirúrgica com HIPEC necessitarão dispor de: unidade transfusional, unidade de terapia intensiva, serviço de anatomia patológica, serviço de radiologia intervencionista com hemodinâmica, tomografia computadorizada, serviço de endoscopia digestiva, laboratório de análises clínicas e serviço de farmácia clínica.

## 10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, bem como a duração e o monitoramento do tratamento.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); e a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

## REFERÊNCIAS

1. Price B, Ware A. Mesothelioma Trends in the United States: An Update Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):107-112. doi:10.1093/aje/kwh025
2. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: Age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):935-944. doi:10.1007/s10552-009-9328-9
3. Haining Yang, Joseph R. Testa and MC. Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(2):147-157. doi:10.1007/s11864-008-0067-z.
4. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: Facts, Myths, and Hypotheses. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):44-58. doi:10.1002/jcp.22724
5. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health.* 2007;45(3):379-387. doi:10.2486/indhealth.45.379
6. Pedra, Francisco; Mattos IE. Mesothelioma Mortality Rate in Brazil, 1980 to 2010. *Rev Bras Cancerol* 2014;. 2014;60(3):199-206. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n3.464
7. H R Alexander, N Hanna JFP. Clinical results of cytoreduction and HIPEC for malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Treat Res.* 2007;134:343-355. doi:10.1007/978-0-387-48993-3\_22.
8. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, Flowerdew G, Skarin AT, Canellos GP.

- Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med.* 1980;68(3):356-362. doi:10.1016/0002-9343(80)90103-5
9. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):36-59. doi:10.1016/j.ejso.2020.02.011
  10. Andrew L Feldman, Steven K Libutti, James F Pingpank, David L Bartlett, Tatiana H Beresnev, Sharon M Mavroukakis, Seth M Steinberg, David J Liewehr, David E Kleiner HRA. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4560-4567. doi:10.1200/JCO.2003.04.150.
  11. Carlos A Cerruto, Erwin A Brun, David Chang PHS. Prognostic significance of histomorphologic parameters in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(11):1654-1661. doi:10.5858/2006-130-1654-PSOHPI
  12. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-667. doi:10.5858/arpa.2012-0214-OA
  13. Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. Primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(2):583-607. doi:10.1148/rg.282075175
  14. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):771-779. doi:10.1309/AJCPHSUJ15NEYMIP
  15. Hoekman K, Tognon G, Risse EKJ, Bloemsma CA, Vermorken JB. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A separate entity. *Eur J Cancer.* 1996;32(2):255-258. doi:10.1016/0959-8049(95)00574-9
  16. Hoekstra A V., Riben MW, Frumovitz M, Liu J, Ramirez PT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A pathological analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005;98(1):161-167. doi:10.1016/j.ygyno.2005.03.031
  17. Lee HE, Molina JR, Sukov WR, Roden AC, Yi ES. BAP1 loss is unusual in well-differentiated papillary mesothelioma and may predict development of malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2018;79:168-176. doi:10.1016/j.humpath.2018.05.001
  18. Andrew Churg, Timothy Allen, Alain C. Borczuk, Philip T. Cagle, Françoise Galateau-Sallé, Harry Hwang, Bruno Murer, Vundavalli V. Murty, Nelson Ordonez, Henry D. Tazelaar MW. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:990-998. doi:10.1097/00000478-200110000-00012
  19. Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: A clinicopathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):117-127. doi:10.1097/PAS.0b013e3182354a79
  20. Y Katsube, K Mukai SGS. *Cystic Mesothelioma of the Peritoneum: A Report of Five Cases and Review of the Literature.* *Cancer* 50, 1615-1622 (1982). doi:10.1002/1097-0142(19821015)50:8<1615::aid-cnrcr2820500826>3.0.co;2-k.

21. Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(1):80-87. doi:10.1053/ejso.2001.1152
22. S W Weiss FAT. Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(10):737-746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3421410/>
23. Amy M Vallerie, Jodi P Lerner, Jason D Wright LVB. Peritoneal inclusion cysts: a review. *Obs Gynecol Surv*. 2009;64(5):321-334. doi:10.1097/OGX.0b013e31819f93d4
24. Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, Konstantinos G, Constantinos S, Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2006;12(35):5739-5742. doi:10.3748/wjg.v12.i35.5739
25. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: Outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(11):1047-1053. doi:10.1016/j.ejso.2010.08.130
26. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, et al. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(7):1100-1104. doi:10.1016/j.ejso.2018.03.004
27. Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (So-called cystic mesotheliomas). *Cancer*. 1989;64(6):1336-1346. doi:10.1002/1097-0142(19890915)64:6<1336::AID-CNCR2820640628>3.0.CO;2-X
28. Patricia M Baker, Philip B Clement RHY. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(5):724-737. doi:10.1309/2h0n-vrer-pp21-jdua
29. D B DeStephano, J R Wesley, K P Heidelberger, R J Hutchinson, C E Blane AGC. Primitive Cystic Hepatic Neoplasm of Infancy with Mesothelial Differentiation: Report of a Case. *Pediatr Pathol*. 1985;4(3):291-302. doi:10.3109/15513818509026902
30. H Richard Alexander, Kenneth K Tanabe DMS. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. Published 2020. [https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?search=mesotelioma&source=search\\_result&selectedTitle=3~87&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?search=mesotelioma&source=search_result&selectedTitle=3~87&usage_type=default&display_rank=3)
31. Mahmut Kebapci, Eser Vardareli, Baki Adapinar MA. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol*. 2003;13(12):2620-2626. doi:10.1007/s00330-003-1851-6
32. P R Ros, T J Yuschok, J L Buck, K M Shekitka JVK. Peritoneal mesothelioma. Radiologic appearances correlated with histology. *Acta Radiol*. 1991;32(5):355-358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1910986/>
33. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed

- tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):839-849. doi:10.1002/cncr.20836
34. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):500-508. doi:10.1245/s10434-006-9192-8
  35. Schaub NP, Alimchandani M, Quezado M, et al. A Novel Nomogram for Peritoneal Mesothelioma Predicts Survival Nicholas. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):555-561. doi:10.1245/s10434-012-2651-5
  36. Park JY, Kim KW, Kwon HJ, et al. Peritoneal mesotheliomas: Clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):814-825. doi:10.2214/AJR.07.3628
  37. Camilla E Comin, Calogero Saieva LM. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1139-1148. doi:10.1097/PAS.0b013e318033e7a8
  38. Patel NP, Taylor CA, Levine EA, Trupiano JK, Geisinger KR. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens: Examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(3):414-422. doi:10.1309/DV1JYBL8LLYYT4J5
  39. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*. 1995;221(1):703-727. doi:10.1097/00000658-199501000-00004
  40. de Pangher Manzini V, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: A multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol*. 2010;21(2):348-353. doi:10.1093/annonc/mdp307
  41. Churg A, Colby T V., Cagle P, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1183-1200. doi:10.1097/00000478-200009000-00001
  42. Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1394-1401. doi:10.1245/s10434-012-2236-3
  43. Alexander HR. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. Published online 2021. [https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?sectionName=Radiographic imaging&search=mesothelioma peritoneal&topicRef=82913&anchor=H11&source=see\\_link#H11](https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?sectionName=Radiographic%20imaging&search=mesothelioma%20peritoneal&topicRef=82913&anchor=H11&source=see_link#H11)
  44. Lee M, Alexander HR, Burke A. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: A pathological study of 64 tumours treated with cytoreductive therapy. *Pathology*. 2013;45(5):464-473. doi:10.1097/PAT.0b013e3283631cce



45. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6237-6242. doi:10.1200/JCO.2009.23.9640
46. Paul H Sugarbaker, Marcelo Deraco, Kurt van der Speeten; tradução de Gustavo Andrezza Laporte, Claudio de Almeida Quadros JGMJ. *Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Perioperatória Para Tumores Da Superfície Peritoneal*. 2.ed. Lemar Editora; 2019.
47. Greenbaum A, Alexander HR. Peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):S120-S132. doi:10.21037/tlcr.2019.12.15
48. Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(5):375-386. doi:10.1007/s11864-002-0003-6
49. Delafield Du Bois EFDB. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:862-871. doi:10.1016/s0021-9258(18)88160-1
50. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: Phase I study. *Cancer*. 2002;94(2):492-499. doi:10.1002/cncr.10176
51. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published 2021. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>



## Apêndice 1 – Estratégia de busca

No dia 15 de maio de 2021, foi realizada uma busca por referências no Pubmed, onde se obteve 203 referências para avaliação. Para a elaboração do protocolo foram utilizadas referências que tratavam especificamente das seções do documento como diagnóstico, critérios de inclusão, medicamentos e técnica dos procedimentos.

A estratégia de busca utilizada foi: ((Hipec[Title/Abstract] OR “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy” [Title/Abstract] OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion[Title/Abstract]) AND (mesothelioma peritonei [Title/Abstract] OR peritoneal mesothelioma [Title/Abstract] ) AND (Cytoreductive surgery OR Cytoreduction [Title/Abstract]))

