

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA-DIMED
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ANESTESIA RIANIMAZIONE
TERAPIA INTENSIVA E DEL DOLORE**

Direttore: Prof. Paolo Navalesi

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**Citoriduzione (CRS) e chemioterapia intraoperatoria ad alte
temperature (HIPEC) in età pediatrica: problematiche
anestesiologiche.**

RELATORE: Prof. Michele Carron

CORRELATORE: Dott.ssa Luisa Meneghini

Medico in formazione specialistica:

Dott.ssa Marta Aliani

Anno Accademico: 2020-2021

Sommario

1. INTRODUZIONE	3
1.1. <i>Carcinosi peritoneale</i>	5
1.2. <i>Storia della CRS-HIPEC</i>	8
1.3. <i>Indicazioni di CRS e HIPEC</i>	10
2. PROCEDURA	0
2.1. <i>Tecniche recenti di CRS e HIPEC</i>	3
2.2. <i>La selezione dei pazienti</i>	5
3. VALUTAZIONE PREOPERTORIA	6
3.1. <i>Anamnesi</i>	6
3.2. <i>Esame obiettivo</i>	7
3.3. <i>Esami preoperatori</i>	8
3.4. <i>Preparazione pre-intervento</i>	9
4. GESTIONE ANESTESIOLOGICA	11
4.1. <i>Induzione e mantenimento</i>	11
4.2. <i>Monitoraggio della profondità dell'anestesia</i>	12
5. PROBLEMATICHE INTRAOPERATORIE e loro GESTIONE	18
5.1. <i>Gestione dei fluidi</i>	19
5.2. <i>Nefrotossicità</i>	24
5.3. <i>Coagulazione</i>	27
5.4. <i>Controllo della temperatura</i>	31
5.5. <i>Analgesia</i>	33
6. GESTIONE POST-OPERATORIA	39
7. BIBLIOGRAFIA	45

1. INTRODUZIONE

La carcinosi peritoneale, causata da metastasi, in genere di tumori gastrointestinali o ginecologici, o di tumori primitivi peritoneali, come il Pseudomixoma peritonei o il Mesotelioma peritoneale, è gravata da una prognosi poco favorevole.

La chemioterapia sistemica tradizionale e la resezione chirurgica associata a radioterapia possono fornire un beneficio temporaneo ma difficilmente sono in grado di eradicare tutta la malattia macro e microscopica

Per questi motivi, per molti anni è stata considerata una patologia incurabile e i pazienti avviati fin da subito a cure palliative e di supporto.

A partire dagli anni 90, l'introduzione della chirurgia citoriduttiva combinata con la chemioterapia intraperitoneale ipertermica ad opera del dott. Paul Sugarbaker, ha modificato le prospettive di sopravvivenza di un certo numero di pazienti affetti da tale patologia. (1)

Per alcuni selezionati pazienti, si è passati quindi da un approccio di tipo palliativo a un approccio curativo, con l'obiettivo di una sopravvivenza libera da progressione e da recidiva di malattia.

Il Dr. Paul Sugarbaker dimostrò infatti, che una accurata rimozione chirurgica del tumore visibile a livello peritoneale e degli organi intraddominali (chirurgia citoriduttiva), seguito dalla chemioterapia intraddominale ad elevata temperatura (HIPEC) potevano migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza di questi pazienti. (1)

Questo approccio terapeutico è molto complesso e prevede 2 step:

- Un intervento citoreducente (CRS);
- La chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC).

La CRS comporta la resezione del tumore primitivo, l'escissione di tutto il tumore visibile, la peritonectomia, l'omentectomia. L'accurata CRS, aiuta a massimizzare l'effetto del chemioterapico, poiché i chemioterapici somministrati a livello intraddominale possono penetrare il tessuto per un massimo di 3 mm. (2)

L'HIPEC, che è la somministrazione nella cavità addominale di chemioterapico riscaldato a 41°-43°, mediante una apposita pompa, determina una elevata concentrazione del farmaco a contatto delle cellule tumorali, con l'obiettivo di distruggere le parti microscopiche del tumore. Tale tecnica comporta un ridotto assorbimento sistemico e quindi una teorica minore tossicità sistemica.

1.1. Carcinosi peritoneale

La carcinosi peritoneale è definita come la diffusione di cellule neoplastiche a livello del peritoneo. Il peritoneo è una membrana sierosa che riveste la cavità addominale e parte di quella pelvica, questo si chiama peritoneo parietale e la parte che ricopre gli organi viscerale invece si chiama peritoneo viscerale.

I principali tumori che sviluppano metastasi a livello peritoneale sono quelli gastro-intestinali e quelli ginecologici: il tumore dell'ovaio, quello gastrico e quello colon-rettale sono i più diffusi nella popolazione adulta. Questa condizione rappresenta uno stadio avanzato della malattia tumorale.

La disseminazione intraperitoneale delle cellule neoplastiche può avvenire attraverso diversi meccanismi, i principali sono rappresentati dalla diffusione intraperitoneale per contiguità, diffusione ematogena, diffusione linfatica e diffusione iatrogena durante interventi chirurgici o procedure biotiche. (3)

Macroscopicamente la carcinosi peritoneale si presenta nella forma di noduli neoplastici localizzati sulla superficie peritoneale. Invece le caratteristiche microscopiche dipendono dall'origine delle cellule tumorali.

La sintomatologia della carcinosi peritoneale spesso è subdola e non specifica, ed è caratterizzata inizialmente da perdita di peso, dolore addominale e anoressia; questi sintomi possono essere associati ad un progressivo aumento della circonferenza addominale dovuto all'ascite reattiva o alla crescita del tumore stesso.

Progressivamente l'evoluzione della carcinosi peritoneale può portare a sub-occlusione intestinale od occlusione intestinale.

La diagnosi di carcinosi peritoneale può essere effettuata tramite diverse metodiche (4):

- Ecografia, questa è una modalità di imaging sicura e non invasiva per fare diagnosi ed ha il vantaggio di non emettere radiazioni e di essere efficace nel rilevare liquido peritoneale e noduli o masse. Tuttavia, è una metodica operatore dipendente. Infine, questa metodica può essere utilizzata per effettuare biopsie dei noduli o per aspirare liquido ascitico su cui poi verrà effettuata la citologia.
- La tomografia assiale computerizzata (TAC) con somministrazione di mezzo di contrasto è la tecnica gold standard, utilizzata nella valutazione preoperatoria dei pazienti selezionati per CRS-HIPEC. questa tecnica ha una sensibilità relativamente elevata nel definire il numero e le dimensioni dei noduli peritoneali presenti.
- La risonanza magnetica (RMI) con mezzo di contrasto è una valida modalità di diagnosi per la carcinosi peritoneale, questa tecnica infatti ha una alta sensibilità nell'identificare noduli di diverse dimensioni. Tuttavia, la RMI ha delle limitazioni come gli elevati costi, la durata dell'esame molto elevata e una disponibilità limitata. Quindi questa tecnica viene utilizzata come secondo livello nel momento in cui i risultati della TAC non sono risolutivi.
- La PET-TC è una tecnica di imaging funzionale, questa modalità mostra una risoluzione ad alto contrasto tra tessuti tumorali e tessuti sani. In particolare, i risultati di questo esame sono dati anatomici dettagliati ma anche dati relativi all'aumento del metabolismo del glucosio da parte dei tessuti tumorali. Essendo un esame total body è in grado di rilevare anche metastasi a distanza. Le limitazioni sono i costi elevati, la disponibilità e l'imaging limitato (l'attuale risoluzione è di 4 mm).

- Un altro esame diagnostico rilevante è la laparoscopia esplorativa che permette di vedere direttamente l'estensione della malattia in cavità addominale; questa tecnica è però notevolmente invasiva e richiede l'anestesia generale; quindi, viene riservata a quei pazienti in cui non si è riusciti a fare diagnosi definitiva con l'imaging. Tramite questo intervento chirurgico però è possibile effettuare prelievi biotici per la definizione dell'origine del tumore e inoltre calcolare il PCI, cioè il Peritoneal Carcinomatosis Index per identificare l'estensione di malattia, questo valore è correlato alla sopravvivenza dei pazienti.

1.2. Storia della CRS-HIPEC

La chirurgia citoreduttiva fu descritta per la prima volta, nel 1934 da Joe Vincent Meigs, per il tumore dell'ovaio, con la convinzione che la riduzione della massa tumorale avrebbe migliorato la clinica del paziente e ridotto le complicanze. (5)

Questo tipo di chirurgia non ha avuto una grande implementazione fino alla fine degli anni '70, tranne in alcuni centri in cui fu dimostrata un'associazione tra un esteso debulking del tumore ovarico in stadio II-III e il miglioramento dei tempi di sopravvivenza delle pazienti. (5)

Successivamente alla CRS fu associata la radioterapia post-operatoria e la chemioterapia sistemica nel tentativo di bloccare più efficacemente la progressione del tumore addominale.

A partire dagli anni '80 fu sviluppato un sistema di infusione di chemioterapico nel peritoneo da associare alla CRS. Iniziarono gli studi di fase I nell'uomo per evidenziare i vantaggi della chemioterapia intraperitoneale (HIPEC) per il trattamento dei tumori addominali in stadio avanzato localmente, rispetto alla chemioterapia sistemica. Si sono susseguiti studi di fase II che hanno fornito ulteriore esperienze cliniche in termini di benefici e sopravvivenza (5)

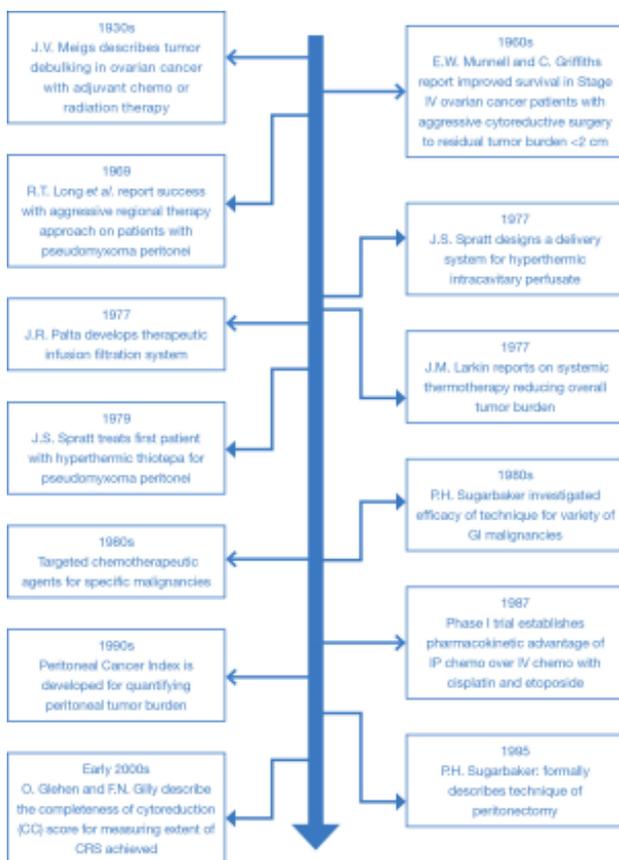
Altri studi su questo approccio terapeutico, per neoplasie intestinali con diffusione peritoneale, furono condotti dal Dr. Sugarbaker del Washington Cancer Institute, con ulteriore conferma di un beneficio sulla sopravvivenza nei pazienti con disseminazione peritoneale. (1)

Nel 1995 il Dr. Sugarbaker standardizzò e descrisse la procedura per la citoreduzione, la peritonectomia e la preparazione dell'addome alla somministrazione della chemioterapia intraddominale. (6)

Successivamente la CRS e HIPEC sono state perfezionate e sempre più utilizzate per trattare pazienti con carcinosi peritoneale di differenti istologie.

Nel 2016 fu descritta la tecnica laparoscopica LE-HIPEC, in cui il chemioterapico somministrato dopo la chiusura della ferita, viene diffuso con l'aiuto dell'approccio laparoscopico.(5,7)

I primi casi di CRS e HIPEC in ambito pediatrico sono stati descritti da Hayes-Jordan et all nel 2010 e nel 2015. (8,9)



(5)

1.3. Indicazioni di CRS e HIPEC

Attualmente nell'adulto le principali indicazioni alla CRS e HIPEC sono le carcinosi da tumore dell'ovaio, da tumori gastro-intestinali, i tumori primitivi del peritoneo come il Pseudomixoma Peritonei, il Mesotelioma peritoneale maligno, il tumore sieroso primitivo papillare del peritoneo.

Ci sono vari studi che hanno messo a confronto i diversi tipi di trattamento nel tumore all'ovaio; si è visto che tra le pazienti con carcinoma ovarico epiteliale in stadio III, l'aggiunta dell'HIPEC alla chirurgia citoreducitiva d'intervallo ha comportato una sopravvivenza libera da recidiva e una sopravvivenza globale più lunghe rispetto alla sola chirurgia e non ha comportato tassi più elevati di effetti collaterali.(10)

L'indicazione in età adulta oltre al tipo di neoplasia, dipende da altri fattori, quali l'età, le condizioni generali, le comorbidity, l'aggressività istologica, la sua estensione quantitativa.

L'utilizzo della CRS e dell'HIPEC in età pediatrica è relativamente recente. I dati presenti in letteratura sono limitati a studi clinici non randomizzati, a pubblicazioni con numeri limitati di pazienti, a case report.

Per il numero limitato di pazienti, mancano quindi studi clinici randomizzati, controllati, multicentrici che esaminino il potenziale beneficio dell'HIPEC in questa popolazione.

I principali tumori pediatrici che, dalla letteratura si evince, vengano trattati con CRS e HIPEC sono: il DSRCT (tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde), il mesotelioma, le carcinosi peritoneali da rhabdomyosarcoma, il tumore ovarico, il carcinoma del colon, il tumore di Wilms, il tumore epatocellulare e i sarcomi.

In una Review del 2023 Byrwa ha raccolto i casi pediatrici trattati con CRS-HIPEC descritti in letteratura; ha inoltre esposto le principali indicazioni a questo intervento, i chemioterapici utilizzati con le relative tossicità, le complicanze della chirurgia e dell'HIPEC e l'outcome. (11)

Il tumore desmoplastico a cellule rotonde (DSRCT) è un sarcoma aggressivo degli adolescenti e dei giovani adulti e ha una predilezione per la diffusione peritoneale, con un tasso di sopravvivenza del 18.1% a 5 anni secondo lo studio SEER. (12) In una review pubblicata da Hayes-Jordan (8), sono stati messi a confronto pazienti che erano stati trattati solo con chemioterapia con pazienti sottoposti a chemioterapia e chirurgia con resezione di almeno il 90% del tumore con pazienti che avevano ricevuto chemioterapia, CRS e HIPEC. Dal confronto tra chi aveva ricevuto CRS con HIPEC e chi era stato trattato solo con una chirurgia di debulking non sono emersi risultati statisticamente significativi in termini di sopravvivenza. Risultati statisticamente significativi sono emersi nel confronto tra pazienti trattati con CRS e HIPEC e quelli trattati con solo chemioterapia. Questo studio ha inoltre confermato i benefici sui tempi di sopravvivenza in assenza di metastasi extra-addominali. (8,9)

Ci sono anche studi che riportano l'associazione del trattamento con HIPEC e CRS con il trapianto di cellule autologhe ematopoietiche; in uno studio in cui hanno associato il trapianto di cellule ematopoietiche a CRS-HIPEC in tre pazienti, la sopravvivenza media è stata di 37,5 mesi. (13)

Il tumore desmoplastico a cellule rotonde è il tumore più studiato in età pediatrica per l'uso di HIPEC con maggior probabilità di successo nei pazienti che hanno malattia solo a livello intra-addominale e che hanno una iniziale risposta alla chemioterapia adiuvante.

Il Rhabdomyosarcoma è il sarcoma più diffuso in età pediatrica con prognosi sfavorevole. Lo studio di un gruppo tedesco ha preso in considerazione 6 bambini sottoposti a CRS+HIPEC con cisplatino e/o doxorubicina; tutti i pazienti non hanno evidenziato malattia a 12 mesi, il trattamento è stato ben tollerato e non ci sono stati grandi eventi avversi. (14)

L'angiosarcoma è un tumore vascolare raro nei bambini e che raramente dà metastasi peritoneali; in alcuni casi queste sono state trattate con successo con HIPEC.

Il carcinoma del colonretto è una patologia rara nella popolazione pediatrica, ma è associato a una prognosi più sfavorevole rispetto a quella dell'adulto. Il gold standard del trattamento è la resezione chirurgica. La CRS associata a HIPEC è una opzione fattibile anche in presenza di carcinomatosi se il tumore primario può essere resecabile, ma non devono coesistere metastasi extra-addominali.(15)

Le evidenze in merito al tumore ovarico in età pediatrica sono limitate. La diffusione peritoneale da tumore dell'ovaio in età pediatrica è rara. In uno studio Hayes-Jordan et al hanno dimostrato che anche in questi casi il trattamento con CRS e HIPEC può avere una indicazione e come negli adulti anche nella popolazione pediatrica la completezza della CRS si correla con la prospettiva di sopravvivenza.(16)

Il mesotelioma pediatrico è raro e sembra essere diverso da quello dell'adulto; infatti, nella popolazione pediatrica, rispetto a quella adulta, l'asbesto è una causa poco diffusa, più spesso il tumore primitivo è peritoneale. La terapia con Cisplatino-Pemetrexed ha mostrato una efficacia promettente. Il trattamento con CRS-HIPEC può essere una buona strategia per trattare le recidive.(17)

Sono stati anche descritti tre casi di HIPEC utilizzata con successo in pazienti con Tumore di Wilm, in tutti questi casi la terapia è stata ben tollerata con un aumento del tempo libero da malattia, in un caso addirittura maggiore di 2 anni.(18)

Due casi sono stati riportati in letteratura di bambini con Sarcoma indifferenziato trattato con CRS-HIPEC, in un caso il periodo libero da malattia è stato di 15 mesi.(19)

Il melanoma con diffusione nella cavità peritoneale è estremamente raro e c'è un solo caso in letteratura che descrive l'utilizzo di CRS-HIPEC su questo paziente di 3 anni, esso rimase libero da malattia per 6 mesi ma poi morì per la progressione di malattia a livello leptomeningeo.(20)

In letteratura si trova anche un caso di Sarcoma istiocitico in un bambino di 4 anni trattato con CRS-HIPEC, questo paziente rimase libero da malattia 7 anni dopo la diagnosi, completando una terapia multimodale.(21)

Nel complesso, l'uso dell'HIPEC, più comunemente con cisplatino, è generalmente tollerato con complicanze postoperatorie a breve termine; tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia sistemica e alla resezione chirurgica è incerto a causa della mancanza di studi clinici e della piccola dimensione del campione per molteplici pazienti per diversi tipi di tumore. Inoltre, alcuni articoli includevano anche pazienti sottoposti a radioterapia e trapianto di cellule staminali come parte della loro cura, il che può influenzare anche la morbilità e la sopravvivenza.(11)

2. PROCEDURA

La procedura di CRS-HIPEC è molto complessa e con tassi di complicanze a breve e medio termine di circa il 30%; in particolare sono descritte complicanze chirurgiche come perforazione, emorragie e fistole. Le complicanze mediche che possono svilupparsi sono insufficienza renale, tossicità midollare con anemizzazione e leucopenia, tossicità dell'apparato gastroenterico con nausea, inappetenza, disgeusia (alterazione del gusto) e vomito.

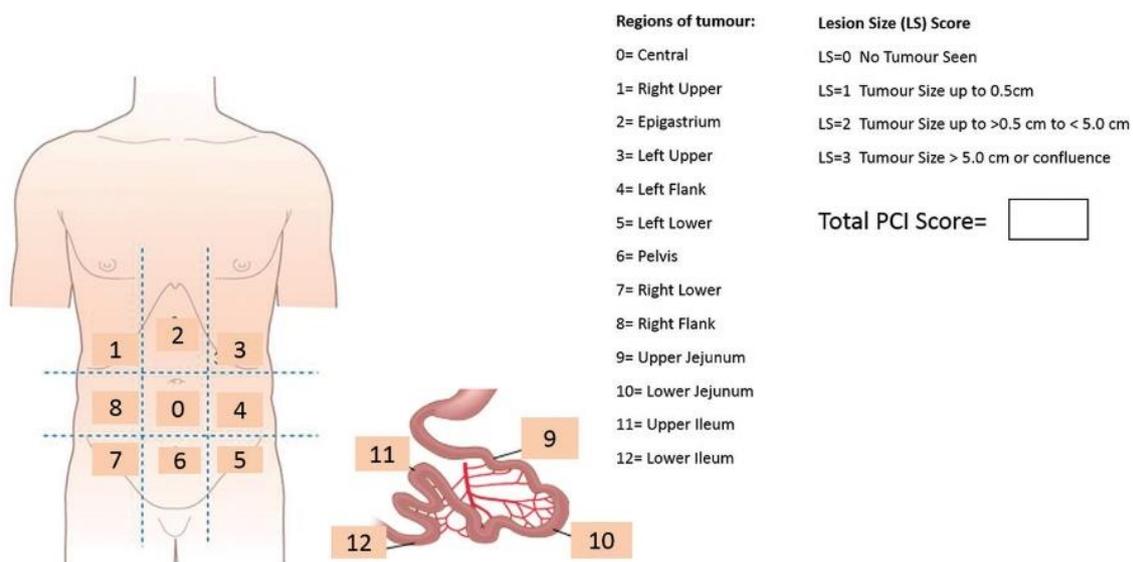
Questo procedimento è migliorato nel corso degli anni grazie a una più accurata selezione dei pazienti, standardizzazione della tecnica e crescita di esperienza.

La procedura si svolge in due fasi: la citoreduzione chirurgica e l'infusione di chemioterapico ad elevate temperature.

La prima fase ha l'obiettivo di asportare il tumore primitivo e quello visibile; a cui si associa l'omentectomia e la peritonectomia. E' un intervento di chirurgia maggiore a volte molto demolitivo.

Durante questa fase vengono valutati due parametri molto importanti:

- Il PCI, indice di carcinomatosi peritoneale che fornisce una valutazione quantitativa dell'estensione della malattia nella cavità peritoneale. E' un predittore di morbilità e di sopravvivenza. L'addome e la pelvi vengono divise in 9 regioni e l'intestino in 4 regioni. Ogni lesione viene misurata e le viene dato un punteggio in base alla grandezza. Il PCI score va da 1 a 39. Con un PCI>20 l'HIPEC non dovrebbe essere proposta.



- Lo score di completezza della citoriduzione (CC) è un indicatore prognostico importante che si basa sul tumore rimasto visibile dopo citoriduzione; lo score va da 0 a 3 cm. Per procedere dopo citoriduzione con l'HIPEC è ideale uno score di CC 0-1. (1)

CC-0: assenza di residuo macroscopico;

CC-1: residuo inferiore a 2.5 mm;

CC-2: residuo superiore a 2.5 mm e inferiore a 5 cm;

CC-3: residuo superiore a 5 cm.

La seconda fase (HIPEC) consiste nella instillazione a livello peritoneale di chemioterapico ad elevata temperatura, 41-43 °C, mediante cateteri di afflusso collegati ad una macchina costituita da una pompa roller, un generatore di calore e un termostato.

In questa fase, inizialmente viene fatta circolare una soluzione salina isotonica o una soluzione di destrosio al 5% riscaldata. Una volta arrivata alla temperatura ottimale viene aggiunto il chemioterapico (3-5 L) continuando a far circolare tutta la soluzione nella cavità peritoneale per 30-120 minuti mantenendo il range di temperatura stabilito. Al termine viene drenato dall'addome il chemioterapico con cateteri di efflusso ed effettuati dei lavaggi intraddominali per togliere eventuali residui di farmaco.

Il range di temperatura che deve essere mantenuto durante l'HIPEC è di 41.5-43 °C a livello intra-addominale, per mantenere questa temperatura la pompa riscaldante porta la soluzione, prima che venga somministrata, a una temperatura di circa 46-48 °C.(22)

La temperatura del paziente viene controllata costantemente tramite una sonda posizionata a livello vescicale e una a livello esofageo.

Per l'instillazione intraddominale del chemioterapico (HIPEC) ci sono tre metodi(1) :

- La tecnica ad addome aperto, chiamata Coliseum technique, descritta da Sugarbaker. Dopo la resezione chirurgica viene posto un divaricatore sulla ferita e coperto con un foglio di plastica, chiudendo tutta la cavità addominale, lateralmente alla ferita vengono inseriti i cateteri di afflusso ed efflusso che permetteranno di introdurre il chemioterapico e a fine procedura di drenarlo via; tramite questo foglio il chirurgo può inserire la mano e mobilizzare l'intestino per far distribuire in maniera ottimale il chemioterapico. Con questa tecnica è più difficile mantenere lo stato di ipertermia. C'è inoltre il problema dell'esposizione del personale di sala operatoria all'aerosolizzazione del chemioterapico; anche se Sugarbaker e i suoi collaboratori hanno effettuato analisi sui guanti del chirurgo per

valutare la permeabilità del chemioterapico, analisi sulla sua eventuale presenza nelle urine del personale di sala operatoria, i valori sono risultati tutti conformi agli standard di sicurezza.

- La tecnica PCE (peritoneal cavity expander) è una modifica della tecnica aperta, consiste in un cilindro acrilico con i tubi di ingresso e uscita del fluido che sono assicurati alla ferita. Il chirurgo può manipolare il piccolo intestino inserendo la mano tramite questo cilindro. In questa tecnica la distribuzione del farmaco è più uniforme, simile alla tecnica chiusa.
- La tecnica chiusa consiste nel posizionare i cateteri per l'infusione del chemioterapico e suturare l'addome prima dell'infusione di questo. La chiusura dell'addome aumenta la pressione intra-addominale favorendo la penetrazione del farmaco all'interno dei tessuti e riduce, inoltre, la perdita di calore, quindi l'ipertermia viene mantenuta più facilmente. Gli svantaggi di questa tecnica sono la distribuzione meno uniforme del chemioterapico che si può accumulare in alcune parti favorendo nel post-operatorio la comparsa di fistole o perforazioni.

2.1. Tecniche recenti di CRS e HIPEC

- La tecnica laparoscopica consiste nell'effettuare la CRS in modalità laparoscopica, ed ha buoni risultati nei pazienti con malattia peritoneale limitata o ascite maligna. Segue la somministrazione di HIPEC mediante tecnica chiusa PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) con drenaggi posti sotto guida laparoscopica e tramite i trocar precedentemente utilizzati viene mobilizzato l'intestino per fare in modo che il chemioterapico si distribuisca equamente. (7)

- La tecnica Robot di recente introduzione, RCRS-HIPEC, sta emergendo negli ultimi anni. Viene utilizzata nei pazienti con PCI molto bassi, <2. È una tecnica mininvasiva e le porte che vengono utilizzate per inserire i trocar vengono poi riutilizzate durante l'HIPEC per inserire i cateteri di afflusso ed efflusso.(23,24)

I benefici dell'alta temperatura nell' HIPEC (2):

- Il calore aumenta la penetrazione del chemioterapico nei tessuti, con preferenza sui vasi tumorali, determinando stasi vascolare nella microcircolazione del tumore, acidosi e glicolisi anaerobia. Questo microambiente acido induce gli enzimi lisosomiali delle cellule maligne provocando un'accelerazione della loro morte;
- Il calore migliora la citotossicità del chemioterapico modificando la sua farmacocinetica;
- Il calore nel range di 39-43 °C altera il metabolismo delle cellule tumorali, la loro struttura, determinando una inattivazione dei recettori di membrana, altera l'attività enzimatica, un danno cromosomico e arresto della mitosi.

2.2. La selezione dei pazienti

Un punto molto importante nella indicazione al trattamento CRS-HIPEC è la selezione dei pazienti secondo valutazioni chirurgiche e anestesologiche.

I parametri da considerare sono diversi:

1. L'indice preoperatorio del cancro (PCI) che descrive radiologicamente l'estensione di malattia;
2. L'istopatologia del tumore, per esempio non ci sono evidenze in letteratura che supportino il suo utilizzo nelle neoplasie delle vie biliari e del pancreas;
3. L'assenza di estensione extra-addominale del tumore a livello toracico.(25)
4. L'assenza di metastasi a distanza, ciò assicura il migliore outcome. (8) Le metastasi epatiche non determinano l'esclusione del paziente dalla procedura di CRS-HIPEC, a condizione che sia possibile resecarle al momento della chirurgia o trattarle con radiazioni o ablazione.(26,27)
5. La funzionalità renale e la presenza di comorbidità, lo stato clinico e e nutrizionale del paziente. (28)
6. La probabilità di una citoriduzione completa. (1)
7. I criteri relativi sono: un intervallo minimo di 4 settimane dall'ultima seduta di radioterapia o chemioterapia, un intervallo di almeno 4 mesi dall'ultima procedura di HIPEC, un'aspettativa di vita di almeno 6 settimane, normale funzione epatica.(28)

3. VALUTAZIONE PREOPERTORIA

Una attenta valutazione anestesiologicala è fondamentale in questi pazienti. In questi pazienti lunghe e pesanti terapia possono aver compromesso in modo importante le loro condizioni generali, il loro stato nutrizionale, lo stato funzionale dei vari organi. Questa condizione, associata alla patologia neoplastica, può gravare di molto il rischio anestesiologicalo.

La visita preoperatoria ha lo scopo di determinare l' idoneità del paziente alla procedura e il suo rischio anestesiologicalo rapportato alla scala ASA, il tipo di anestesia ottimale oltre al conseguimento del consenso informato.

3.1. Anamnesi

È importante ottenere informazioni dettagliate sulla sua storia clinica, su eventuali eventi avversi verificatesi durante precedenti anestesie, su possibili diatesi allergiche, sulla terapia farmacologica in atto, eventuali specificità legate alla famiglia. (29)

In questi pazienti va raccolta dettagliatamente l' anamnesi legata alla patologia neoplastica. Il tipo di tumore, il tipo di terapia eseguita, gli effetti collaterali, eventuali scompensi metabolici o cardiaci determinati dalla terapia, le infezioni, i ricoveri ospedalieri, gli interventi di asportazione della massa o delle lesioni secondarie, lo stato psicologico del paziente.

3.2. Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha la funzione di completare la valutazione clinica del bambino, per identificare condizioni misconosciute e analizzare condizioni patologiche già conosciute. (29)

In ambito pediatrico è importante osservare oltre all'aspetto fisico del paziente anche quello comportamentale. Cercare un rapporto amichevole con il bambino, al fine di poter procedere poi con la visita, senza una eccessiva opposizione.

Dopo la valutazione generale, sul livello di perfusione e ossigenazione, sullo stato nutrizionale, sulla presenza di problemi respiratori, sullo sviluppo psicomotorio, sullo stato neuro muscolare, su eventuali dimorfismi facciali o altro che possano determinare difficoltà nel controllo delle vie aeree, si procede ad esaminare in dettaglio i vari sistemi.

Valutazione cardiologica

L'auscultazione cardiaca è volta a ricercare eventuali soffi o anomalie del ritmo. I soffi sono per la maggior parte dei casi benigni, ma talora possono essere espressione di una patologia cardiaca, o di una condizione di anemia.

Non è raro che le cardiopatie congenite non siano diagnosticate alla nascita ma durante il primo anno di vita o più tardivamente. Tali patologie, talvolta latenti potrebbero essere slatentizzate durante un intervento chirurgico qualora intervengano cambiamenti emodinamici causati dagli agenti anestetici, dalla ventilazione meccanica, dalla perdita di importanti quantità sangue o da una rapida infusione di liquidi, con gravi problematiche intra e postoperatorie.

Altri fattori possono influire in modo significativo sulla funzionalità cardiaca, ad esempio la chemioterapia a cui sono stati sottoposti i pazienti. Per la complessità

dell'intervento a cui devono sottoporsi e per la ripercussione che questo può avere sulla funzionalità cardiaca è importante che questi pazienti siano sottoposti a una attenta valutazione cardiologica. (1)

Valutazione respiratoria

La valutazione inizia osservando il colorito delle mucose e della cute, il numero di atti respiratori e la dinamica respiratoria. È importante osservare se sono presenti segni di distress respiratorio come alitamento delle pinne nasali, rientramenti al giugulo o sottocostali o se ci sono rumori patologici come stridor e sibili. A questo segue l'auscultazione del torace.

In base alle condizioni respiratorie si decidono le indagini strumentali da eseguire in previsione dell'intervento. (1)

Le infezioni respiratorie sono associate a un aumentato rischio di eventi avversi nel perioperatorio. Frequentemente emergono acutamente nei bambini, per questo è necessaria una rivalutazione nell'immediato periodo preoperatorio, per

3.3. Esami preoperatori

Gran parte della letteratura è concorde nel sostenere che gli esami preoperatori dovrebbero essere richiesti solo se possono aiutare a stratificare il rischio o se aiutano nella gestione perioperatoria. La decisione, quindi, di richiedere esami dovrebbe dipendere dalla storia clinica del paziente, dalle comorbidità, dall'esame obiettivo e dal tipo di chirurgia.

In questi pazienti è molto importante la valutazione della coagulazione perché spesso è alterata per diminuzione della conta piastrinica causata dalla

chemioterapia e per un prolungamento dell'aPTT e dell'INR dovuti a carenze nutrizionali e patologie epatiche. (30)

Dagli anni Ottanta le radiografie del torace non sono giustificate di routine nei bambini che devono essere sottoposti a intervento, se non motivate, in considerazione soprattutto del danno biologico dovuto all'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Nei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC va richiesta la radiografia del torace di routine.

In base alle condizioni respiratorie si possono decidere altre indagini strumentali da eseguire nel preoperatorio come per esempio la TC toracica, l'EGA arterioso e il test di funzionalità polmonare. (1)

3.4. Preparazione pre-intervento

Nella fase preoperatoria si può cercare di migliorare lo stato clinico del paziente per favorire un miglior outcome perioperatorio.

In questi pazienti è frequente la malnutrizione per inappetenza, malassorbimento, nausea e vomito legati alla terapia o alla stessa patologia. È raccomandato un supporto nutrizionale preoperatorio, se possibile per via enterale, in alternativa è raccomandata la nutrizione parenterale.(22)

Lo stato nutrizionale del paziente e i livelli di albumina sembrano influenzare l'outcome post-intervento, in particolare le complicanze infettive. (31)

L'anemia, spesso presente in questi pazienti, è causata dalla malnutrizione e dalla chemioterapia va trattata con adeguate trasfusioni.

I pazienti candidati all'HIPEC possono avere ascite e versamento pleurico, questi predispongono ad atelettasia e a complicanze respiratorie post-operatorie.

I pazienti con asma grave devono essere studiati approfonditamente e deve essere ottimizzata la loro terapia, per evitare una condizione di rischio di broncospasmo durante l'intervento o nel post-operatorio.

In presenza di trombi legati all'accesso venoso o alla patologia è utile il trattamento eparinico.

Per i bambini con cardiopatie congenite che assumono una terapia con anti-aggreganti va valutato il rischio beneficio di sospenderli prima dell'intervento chirurgico. In condizioni di patologia o scompenso cardiaco va ottimizzata la terapia.

Nei bambini è molto importante il mantenimento della normoglicemia. Nei pazienti diabetici sottoposti a chirurgia è tassativo il controllo glicemico. Nel periodo preoperatorio si può modificare la terapia e le abitudini del paziente per portarlo al giorno dell'intervento con un controllo glicemico ottimale.

Il digiuno preoperatorio dipende dall'età e da preesistenti comorbidità (bisogna infatti tenere conto delle condizioni che determinano rallentamento dello svuotamento gastrico). Per le procedure in elezione la durata del digiuno deve essere (32):

- 6 h dai pasti solidi
- 4 h dopo l'ingestione di latte in formula, latte vaccino
- 3 h dall'allattamento al seno
- 1h dall'ingestione di fluidi chiari per il bambino e l'infante

4. GESTIONE ANESTESIOLOGICA

4.1. Induzione e mantenimento

La scelta del tipo di ipnotico per l'induzione dell'anestesia dipende dal paziente, dalla sua patologia e dalle comorbidità presenti.

Viene consigliato l'utilizzo dell'induzione a sequenza rapida in tutti quei casi in cui c'è il rischio all'induzione di inalazione o di desaturazione importante per patologie sottostanti. Sono a rischio di inalazione i pazienti con ascite, ostruzioni intestinali, vomito frequente, rallentato svuotamento gastrico e particolarmente ansiosi. In genere l'induzione si effettua con Propofol e un oppioide, associato a Rocuronio o Cisatracurio. (22)

In casi particolari in alternativa al Propofol per l'induzione può essere utilizzata la Ketamina per il suo effetto broncodilatatore e i suoi minimi effetti emodinamici.(33)

Il mantenimento dell'anestesia può essere condotto con anestetici totalmente endovenosi (TIVA) o con vapori anestetici o con i due in associazione. A questi si aggiungono gli oppioidi. Nel caso in cui venga posizionato un catetere peridurale il controllo del dolore può essere gestito anche con l'infusione di anestetici in peridurale, ciò permette il risparmio sia degli ipnotici che degli oppioidi.

Ci sono alcuni studi che mettono a confronto gli effetti del tipo di anestesia sulla comparsa di metastasi dopo chirurgia. Dagli studi più recenti sembra che l'anestesia totale endovenosa (TIVA) non sia associata a un minor rischio di comparsa di metastasi dopo chirurgia oncologica. Questi hanno necessità di ulteriori approfondimenti.(34)

4.2. Monitoraggio della profondità dell'anestesia

Il monitoraggio della profondità dell'anestesia è un aspetto particolarmente importante per la condotta anestesiológica.

Un adeguato monitoraggio è fondamentale per prevenire un possibile sovradosaggio di anestetici con le conseguenze emodinamiche e una eccessiva soppressione dell'attività cerebrale. È anche da evitare il sovradosaggio che comporta la superficializzazione del paziente con possibili movimenti che possono provocare complicanze chirurgiche. Esso inoltre potrebbe comportare una superficializzazione dello stato di coscienza con ripercussioni psicologiche.

- Il BIS (Bispectral Index Score) è proposto come un valido strumento di monitoraggio in corso di anestesia. Esso è indicatore oggettivo che converte il segnale elettrico dell'EEG in un valore numerico. Le onde elettriche vengono catturate da un sensore composto da 4 elettrodi che vengono posizionati a livello frontale. Il sensore è connesso ad un monitor che mostra in continuo il valore rilevato. I valori hanno un range da 0 a 100. Valori ottimali per una anestesia profonda sono compresi tra 40 e 60.
- Il SEDLINE è un dispositivo che misura la profondità dell'anestesia tramite il monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale. Esso utilizza un sofisticato algoritmo multivariato per analizzare i dati forniti dai 4 canali EEG. Questo monitoraggio è validato per i pazienti di età superiore all'anno. Sul monitor viene indicato un valore, il PSI (Patient State Index), compreso tra 0 e 100. Un livello di anestesia ottimale corrisponde ad un range di valori tra 25 e 50.
- La NIRS (Near Infrared Spectroscopy) è una metodica di monitoraggio non invasivo che permette di misurare in tempo reale l'ossigenazione tissutale. Può essere applicato a diversi tessuti, tra cui anche quello cerebrale. Sulla

cute si applica una sonda che emette luce vicino all'infrarosso (con lunghezza d'onda elettromagnetica compresa tra 700 e 1000 nm) che penetra nei tessuti fino a 3 cm. L'emoglobina ossigenata e quella deossigenata presentano spettri di assorbimento differenti e questo permette in base al diverso assorbimento delle radiazioni di misurare la saturazione dell'emoglobina nei tessuti. I rivelatori presenti nella sonda percepiscono la quantità di luce riflessa che rappresenta la quantità relativa di emoglobina deossigenata, attraverso un calcolo viene indicata l'emoglobina ossigenata che rappresenta la quantità di ossigeno presente in quel distretto.(35)

La rSO₂ (la saturazione regionale di ossigeno) riflette l'equilibrio tra consumo e disponibilità di ossigeno nel tessuto e i cambiamenti sono visibili prima che le alternazioni diventino clinicamente evidenti.(36)

Una volta applicato il monitoraggio si osserva un valore basale di riferimento a cui fare poi riferimento. Una desaturazione maggiore del 20% rispetto ai valori basali, o un valore assoluto dell'rSO₂ inferiore al 50% suggeriscono una ridotta perfusione cerebrale e diventa fondamentale una rapida modifica della nostra condotta anestesiológica, per il rischio che si determinino problematiche neurologiche.

Il monitoraggio intraoperatorio durante l'intervento di CRS-HIPEC nei pazienti pediatrici è complesso e richiede un'attenta sorveglianza di diversi parametri per garantire la sicurezza e l'efficacia della procedura. La letteratura suggerisce un approccio multimodale al monitoraggio, comprendendo vari aspetti fisiologici.

Il monitoraggio standard consiste in:

- Elettrocardiogramma, per l'identificazione di eventuali aritmie;
- Saturimetria periferica;
- Misurazione della pressione arteriosa non invasiva;
- End-tidal CO₂, per valutare l'efficacia della ventilazione e nel caso della tecnica laparoscopica per modificare la ventilazione in base ai valori di CO₂;
- Temperatura interna, a livello esofageo, vescicale o rettale;
- Catetere vescicale per il monitoraggio dell'output urinario;
- BIS per il monitoraggio della profondità dell'anestesia.

Come monitoraggio invasivo, invece, è consigliato da vari autori l'inserzione di un catetere arterioso per la misurazione della pressione arteriosa in continuo e la possibilità di effettuare prelievi emogasanalitici per valutare gli scambi gassosi, il pH, il valore degli elettroliti e i lattati.

L'intervento di CRS e HIPEC è un intervento di chirurgia maggiore che determina nelle sue due fasi modificazioni emodinamiche molto importanti, nella prima fase per la perdita di fluidi ed eventualmente quella di sangue causate dalla ferita chirurgica e dalla rimozione del tumore; nella seconda a causa delle elevate temperature e della somministrazione di elevati volumi di liquidi in cavità addominale.

Per questo si può decidere di utilizzare dei monitoraggi emodinamici più accurati.

I monitoraggi più utilizzati sono il Mostcare/Flotrac e il sistema PiCCO che utilizza la Termodiluizione Transpolmonare.

Il FloTrac/Vigileo e il Mostcare sono sistemi mininvasivi di auto calibrazione che utilizzano l'analisi del contorno del polso e della morfologia della curva di

pressione arteriosa associati ai parametri del paziente; tramite l'algoritmo all'interno del sistema vengono estrapolati i parametri. I parametri che ci vengono forniti sono vari, tra questi troviamo il PPV (pulse pressure variation), SVV (stroke volume variation), SVR (resistenze vascolari sistemiche), CI (cardiac index), CO (cardiac output); tutti questi parametri possono essere indicizzati sui dati antropometrici del paziente.

La misurazione tramite Termodiluizione Transpolmonare si effettua tramite il sistema PiCCO che è una tecnica invasiva che utilizza boli intermittenti di soluzione fisiologica fredda tramite un accesso venoso centrale e un termistore a livello del catetere posizionato in Arteria Femorale; il termistore rileva il cambio di temperatura tra il sangue del paziente e il bolo di soluzione fisiologica fredda e delinea la curva di termodiluizione. Attraverso sistemi informatici, come l'IntelliVue MX800, viene effettuata la misurazione dei parametri. Questo metodo fornisce diverse variabili tra cui: il Cardiac Index, il volume telediastolico globale, il flusso sanguigno intratoracico, l'extra vascular lung water, la frazione globale di eiezione e l'indice di permeabilità vascolare polmonare.

Heijne et al hanno fatto uno studio per andare a vedere se le metodiche mininvasive di valutazione emodinamica del Cardiac Index (es FloTrac e Mostcare) sono sovrapponibili alla valutazione dello stesso tramite sistema PiCCO con Termodiluizione Transpolmonare, che è invasivo; hanno dimostrato che le due metodiche non sono sovrapponibili, a favore della Termodiluizione Transpolmonare.(37)

Anche Proulx et al avevano mostrato nel 2011 come il sistema PiCCO può essere utile nel monitorare l'emodinamica del paziente pediatrico critico; ma sono necessari ulteriori studi per chiarire l'affidabilità e il valore clinico del metodo del pulse contour e della misurazione dell'acqua polmonare extravascolare.(38)

Nel 2020 Singh et al hanno pubblicato delle raccomandazioni per il monitoraggio emodinamico nel paziente critico pediatrico. (39)

Queste sono le raccomandazioni riguardo al monitoraggio con consenso forte:

- Non c'è un singolo parametro che ci permette di valutare l'emodinamica globale e quindi raccomandano l'utilizzo di più parametri e di effettuare frequenti valutazioni.
- Non raccomandano di titolare la terapia fluidica solo sulla base dei segni clinici e dell'output urinario.
- Raccomandano l'utilizzo del monitoraggio della pressione intra-arteriosa quando sospettiamo ci possano essere cambiamenti repentini della pressione arteriosa.
- Raccomandano di non utilizzare la sola pressione non invasiva in paziente instabili.
- Nei pazienti instabili raccomandano l'utilizzo del monitoraggio della PVC per iniziare il trattamento.
- La tendenza della PVC può dare importanti informazioni riguardo problematiche cardiovascolari, non una misurazione singola.
- Raccomandano la terapia fluidica (con un bolo di 5-10 ml/kg) come parte precoce della rianimazione nei pazienti instabili guidata dagli effetti sulla pressione arteriosa o sul Cardiac output.
- Nei pazienti instabili raccomandano l'utilizzo anche dell'ecocardiografia trans esofagea.
- Anche la termodiluizione traspolmonare è raccomandata nei pazienti instabili emodinamicamente.

Il monitoraggio della temperatura durante questo intervento, nel quale si somministrano elevate quantità di fluidi ad alta temperatura in cavità addominale, è molto importante e deve essere accurato; per questo si hanno almeno due siti di misurazione.

Una sonda per il monitoraggio della temperatura interna è posta in esofago, tra la porzione superiore e media, bisogna stare attenti nel posizionamento perché se viene posizionata troppo profondamente la temperatura registrata sarà falsamente elevata a causa della vicinanza alla cavità addominale e quindi ai fluidi dell'HIPEC. La seconda sonda viene posizionata a livello rettale per misurare la temperatura dei tessuti adiacenti alla cavità addominale dove viene effettuata l'HIPEC.

5. PROBLEMATICHE INTRAOPERATORIE e loro GESTIONE

Le problematiche che andremo ad affrontare ora sono:

- Il controllo dei fluidi:
 - La gestione delle importanti perdite di liquidi durante CRS;
 - La gestione di elevate quantità di liquidi (farmaci e solventi) somministrate a livello addominale durante HIPEC.
- La funzionalità renale:
 - Come gestire lo stress a livello renale determinato da HIPEC;
 - Come evitare l'acidosi e la nefrotossicità indotte dai farmaci chemioterapici.
- La coagulazione:
 - Il trattamento della coagulopatia durante l'intervento e nel periodo post-operatorio.
- Temperatura:
 - Il trattamento dell'ipotermia causata da CRS;
 - Il trattamento dell'ipertermia determinata dall'HIPEC.
- L'analgesia:
 - Quali farmaci usare;
 - Il posizionamento del catetere epidurale per l'analgesia combinata o l'analgesia esclusivamente endovenosa.

5.1. Gestione dei fluidi

La gestione dei fluidi durante la CRS-HIPEC è una questione ancora molto aperta e discussa. Innanzitutto, bisogna dividere le due fasi di questo intervento perché hanno problematiche e gestioni differenti.

Durante la fase di citoriduzione ci può essere un'importante perdita di fluidi che viene stimata da alcuni studi intorno agli 8-12 ml/kg.(1,22) Questa perdita importante di fluidi è causata da tre fattori:

- Dalla ascite che viene aspirata all'inizio dell'intervento, che causa quindiipoproteinemia e ipoalbuminemia che determinano passaggio di fluidi in terzo spazio e quindi diminuzione dei fluidi intravascolari;
- Dalla perdita di fluidi (perspiratio) dovuta alla grossa ferita chirurgica (nella tecnica aperta la ferita chirurgica è xifo-pubica) e all'esposizione della cavità addominale per lungo tempo, questi interventi infatti possono durare anche 10 ore;
- Dalla perdita di sangue dovuta alla resezione della carcinosi peritoneale ed eventualmente di altre parti dell'intestino associato a problematiche di tipo coagulativo dovute alla patologia di base e alle terapie effettuate prima dell'intervento.

La perdita di fluidi cambia anche in base alla tipologia di tecnica che viene utilizzata; tuttavia, in uno studio retrospettivo Silva et al mostrano che non ci sono differenze significative a livello emodinamico, quindi nella pressione arteriosa sistolica e diastolica, nella frequenza cardiaca e nella PVC; anche se a loro sembra che con la tecnica chiusa l'emodinamica sia più stabile e questo possa aiutare soprattutto nei pazienti più fragili.(40)

Durante la fase di HIPEC invece le temperature elevate delle soluzioni che vengono somministrate in cavità addominale determinano vasodilatazione

periferica che può causare spostamento di fluidi in terzo spazio e quindi ipotensione.

La gestione dei fluidi, quindi, è un problema importante per l'anestesista in questo tipo di intervento perché bisogna evitare la restrizione fluidica importante che può portare a ipotensione e a danno renale, che si aggiunge alla nefrotossicità dei farmaci chemioterapici utilizzati; e bisogna evitare anche il sovraccarico fluidico che può determinare lo spostamento di fluido in terzo spazio e quindi edema, con aumento delle complicanze post-operatorie a livello polmonare, cardiaco e addominale.(22)

Per effettuare una adeguata terapia fluidica la gestione più riconosciuta è la Goal directed fluid therapy (GDFT). Colantonio et al ha effettuato uno studio mettendo a confronto una popolazione di pazienti su cui è stato mantenuto un regime restrittivo fluidico e un'altra popolazione in cui viene utilizzata la GDFT. Nella prima popolazione la gestione dei fluidi è guidata dalla PVC e viene effettuato un mantenimento di 4-10 ml/kg/h per mantenere una MAP tra i 65 e i 95 mmHg; nella seconda popolazione la GDFT si basa su parametri emodinamici come Cardiac Index, Stroke Volume Variation, Stroke volume Indexed e in base a questo monitoraggio viene decisa la quota di mantenimento fluidica, eventuali boli estemporanei di fluidi; in questo gruppo oltre all'utilizzo di fluidi per mantenere una ossigenazione tissutale ottimale sono stati utilizzati anche vasopressori, come noradrenalina e dopamina. Colantonio ha mostrato che l'utilizzo della GDFT determina una diminuzione dei giorni di degenza ospedaliera e un numero minore di complicanze post-operatorie.(41)

Angelescu et al mostrano che nell'adulto sottoposto a questo tipo di intervento la somministrazione di fluidi necessaria per mantenere un output urinario adeguato

è di 9-12 ml/kg/h; nei bambini e nei giovani adulti però non è ancora stato determinato il range di fluidi da somministrare. Inoltre, descrivono che i pazienti di questo studio hanno ricevuto circa 133 ml/kg di cristalloidi intraoperatori, equivalenti a 13 ml/kg/ora. La perdita di sangue è stata significativa (15 ml/kg), ma la produzione urinaria intraoperatoria è stata adeguata, circa 2 ml/kg/ora. Nonostante l'apparente adeguata sostituzione del volume intraoperatorio negli adulti, nei pazienti più giovani potrebbe essere necessaria una rianimazione con fluidi più vigorosa per evitare l'oliguria e potenziare la nefrotossicità correlata al cisplatino.(42)

Owusu-Agyemang descrive che nel paziente pediatrico i fluidi somministrati durante l'intervento variano tra 6 e 15 ml/kg/h, che sono valori più elevati rispetto ai 6-8 ml/kg/h descritti durante gli interventi di chirurgia maggiore. Inoltre, spiega che nonostante il riempimento medio sia di 9 ml/kg/h e l'output urinario medio sia 3 ml/kg/h, tutti i pazienti hanno un aumento della creatinina sierica; nel 50% dei pazienti presenti in questo studio la creatinina sierica torna a livelli normali in circa 2-3 settimane.(43)

Per effettuare una gestione dei fluidi adeguata si possono utilizzare diversi parametri estrapolati dal monitoraggio di base oppure si può utilizzare un monitoraggio più invasivo con parametri più accurati. Tra i parametri non invasivi che si possono valutare c'è la pressione venosa centrale o PVC che però è inaccurata nel predire la responsività al riempimento volemico; alternativamente tramite monitoraggi invasivi della pressione arteriosa si possono utilizzare alcuni parametri per farsi guidare nella somministrazione di fluidi, questi parametri sono lo Stroke volume variation (SVV), il Cardiac output (CO) e il Pulse pressure variation (PPV), questi parametri possono essere estrapolati da dispositivi come il Vigileo o il FloTrac; oppure possiamo utilizzare l'ecocolor doppler transesofageo per andare a guardare la cinetica cardiaca ed effettuare misurazioni durante

l'intervento, oppure il sistema PiCCO che tramite la termodiluizione ci può dare parametri utili per determinare la risposta al riempimento volemico.(44)

La scelta del tipo di fluido da utilizzare per la fluidoterapia è molto dibattuta; alcuni autori preferiscono i cristalloidi, altri i colloidi o le soluzioni bilanciate. Anche rispetto all'infusione di albumina c'è un grande dibattito, soprattutto relativo ai livelli sotto i quali infonderla, alcuni autori infatti utilizzano come cut off livelli di albumina molto bassi (<15 mg/dL).(45)

Oltre alla fluidoterapia, come l'abbiamo descritta precedentemente, un'altra strategia che può essere utilizzata soprattutto durante la fase di HIPEC, in cui la vasodilatazione, dovuta alle alte temperature della soluzione con chemioterapico che viene infusa in cavità addominale, può causare uno shift di liquido in terzo spazio con successiva ipotensione e stato iperdinamico con aumento della frequenza cardiaca; è quella di impiegare farmaci vasopressori come la Noradrenalina.

Output urinario

Durante questo intervento a causa dell'ingente perdita di fluidi, dell'ipotensione che si può presentare e alla tossicità renale di alcuni farmaci, si può osservare uno stato di oligo-anuria. Per evitare questo le strategie sono diverse: la fluidoterapia, quindi mantenere un volume intravascolare adeguato, l'utilizzo di farmaci vasopressori per mantenere una pressione arteriosa che determini un flusso renale adeguato e come ultima possibilità l'utilizzo di farmaci diuretici.

I farmaci diuretici non sono raccomandati, ma possono essere utilizzati in casi selezionati di pazienti in cui l'output urinario è inadeguato nonostante uno stato di euvoemia, quindi dopo aver attuato una strategia di fluidoterapia appropriata.(22)

In letteratura possiamo notare come alcuni autori danno anche indicazioni sul range da mantenere rispetto all'output urinario per evitare un sovraccarico fluidico o la restrizione fluidica con il rischio di aumentare la tossicità renale. Gupta et al suggeriscono come indicazioni di mantenere un output urinario minimo di 0.5 ml/kg/h durante la citoriduzione, 2-4 ml/kg/h durante l'HIPEC e 1-2 ml/kg/h nel post-HIPEC; per mantenere questi valori suggeriscono innanzitutto di mantenere una euvoemia e una perfusione renale ottimale e solo nel caso ci fosse ancora necessità l'utilizzo di diuretici.(1)

5.2. Nefrotossicità

La tossicità renale è un'altra problematica molto importante che si presenta durante questo tipo di intervento. Per ovviare a questa problematica, causata principalmente dall'utilizzo durante HIPEC di farmaci nefrotossici come il Cisplatino, la letteratura indica che si può utilizzare come profilassi il Sodio Tiosolfato, effettuare un riempimento volêmico appropriato e mantenere un output urinario adeguato durante tutto l'intervento.

L'incidenza di nefrotossicità di grado 3-4 dopo CRS/HIPEC negli adulti è del 6% e può arrivare fino al 25% nei pazienti pediatrici e nei giovani adulti. (42,46) In un rapporto su 50 pazienti sottoposti a CRS/HIPEC, Hayes-Jordan et al. hanno riportato due pazienti con AKI di grado III e tre pazienti con insufficienza renale acuta di grado IV.(9) Thong et al., in uno studio su 111 pazienti adulti sottoposti a 113 procedure di CRS/HIPEC, hanno notato che 6 pazienti hanno sviluppato insufficienza renale, con uno che ha sperimentato AKI e due che hanno richiesto emodialisi. (Thong SY 2016)

Nello studio di Angelescu et al, i livelli di creatinina sierica postoperatoria sono aumentati rispetto ai valori basali in tutti i pazienti tranne uno, con due pazienti che hanno sviluppato una grave AKI. I due pazienti che hanno sviluppato una grave AKI (pazienti 8 e 10) hanno ricevuto una quantità di fluidi bassa relativamente alla produzione urinaria intraoperatoria. Uno ha richiesto emodialisi a breve termine ed entrambi hanno recuperato la funzione renale. Sebbene il cisplatino sia noto per essere nefrotossico, un'adeguata rianimazione con fluidi può mitigare il danno renale osservato dopo HIPEC.(42)

Come è stato detto precedentemente il Sodio Tiosolfato è un agente chelante cationico che interagisce su diversi fronti, a livello endoteliale, interagisce con

alcuni enzimi producendo agenti vasodilatatori e ha proprietà antiossidanti; esso è eliminato per via renale mediante filtrazione e secrezione glomerulare.

Non ci sono dosaggi di Sodio Tiosolfato prestabiliti per contrastare la nefrotossicità da chemioterapici, soprattutto da Cisplatino; tutti i protocolli prevedono un bolo iniziale effettuato prima dell'inizio dell'HIPEC e poi un mantenimento durante l'HIPEC, ma i dosaggi sono variabili. Vachez et al suggeriscono un bolo di 9 mg/m² seguito da un mantenimento di 12 mg/m² per 6 h (47); Suchar in un protocollo pediatrico suggerisce 7.5 mg/m² seguito da un mantenimento di 15.3 mg/m² per 12 h.(33)

Alterazioni metaboliche

Un altro aspetto molto importante da tener monitorato durante questo tipo di intervento sono gli elettroliti.

Infatti, durante questi interventi si può andare incontro a diverse disionie che vanno corrette. Per esempio, si può avere iperglicemia dovuta all'assorbimento del destrosio contenuto nella soluzione carrier del chemioterapico; l'iperglicemia può causare uno shift dei fluidi nel comparto intravascolare e causare quindi iponatriemia; questo disturbo può essere facilmente corretto correggendo l'iperglicemia.

Questi pazienti possono anche sviluppare acidosi lattica causata dal metabolismo del glucosio e dal metabolismo anaerobio.

Inoltre, il Cisplatino può causare ipomagnesemia che può determinare aritmie cardiache. Mentre l'Oxaliplatino può causare acidosi lattica, iperglicemia e iponatriemia.

Per tutti questi motivi è necessario effettuare controlli degli elettroliti frequenti tramite emogasanalisi e correggere eventuali carenze.

5.3. Coagulazione

I pazienti che vengono sottoposti a CRS-HIPEC sono soggetti quasi sempre a disordini della coagulazione già nel periodo preoperatorio; tra questi disordini ci possono essere una diminuzione della conta piastrinica dovuto alla somministrazione di chemioterapici prima dell'intervento e un allungamento del tempo di protrombina e dell'INR dovuti ai deficit nutrizionali.

La causa quindi dei disordini della coagulazione nei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC è multifattoriale; la durata dell'intervento chirurgico, il genere femminile, l'età (5°-6°decade) e il tumore di per sé contribuiscono a rendere questi pazienti soggetti ad un aumentato rischio trombotico. Per questo motivo nella gestione preoperatoria è importante effettuare esami ematici della coagulazione, questi ci aiuteranno nella gestione intraoperatoria ma ci sono necessari anche per la scelta della gestione anestesiologicala, come per esempio l'inserzione della peridurale.(30)

I pazienti, come detto prima, nel periodo intraoperatorio possono andare incontro a coagulopatie a causa della durata dell'intervento, dell'estensione della resezione, dalla perdita di sangue, e dal grado di emodiluizione che è causato dal rimpiazzo volemico con colloidi e cristalloidi, dalle trasfusioni e dall'ipotermia; tutte queste problematiche si aggiungono alla coagulopatia che può essere già presente preoperatoriamente.

Per questi motivi la valutazione del profilo della coagulazione durante l'intervento è resa più difficile; infatti, l'INR, l'aPTT e la conta piastrinica ci aiutano poco in questo frangente. La valutazione, invece, del profilo coagulativo durante l'intervento, considerando la possibilità che si sviluppi

una coagulopatia da diluizione, possiamo farla tramite tromboelastografia (TEG).(22)

I test di laboratorio standard, tra cui il fibrinogeno, INR, PT e aPTT, furono utilizzati inizialmente per diagnosticare la coagulopatia acquisita intraoperatoriamente e tramite questi decidere il trattamento per l'emorragia massiva. Alcuni studi suggeriscono però che questi test di laboratorio dimostrano in modo insufficiente l'impatto dello stress chirurgico, dell'ipertermia e della chemioterapia sull'emostasi del paziente durante CRS-HIPEC. Infatti, i test di routine vengono eseguiti su plasma carente di piastrine e i risultati sono disponibili dopo un tempo considerevole. Invece con la tromboelastografia (TEG) l'esame può essere effettuato direttamente in sala operatoria e i risultati sono disponibili in poco tempo.

La tromboelastografia (TEG) fu inventata nel 1948 da Hartert, ed è un test che misura le proprietà viscoelastiche del sangue intero mentre coagula, fornendo informazioni complete sulla dinamica dello sviluppo, stabilizzazione e dissoluzione del coagulo, inoltre da informazioni riguardanti la trombosi e la fibrinolisi. Questa tecnologia fornisce una valutazione visiva della formazione del coagulo e della successiva lisi in condizioni simili a quelle presenti in vena cava.(48)

I valori che la TEG ci fornisce sono:

- Tempo di reazione, che è il periodo che intercorre tra l'immissione nella macchina del sangue e l'inizio della formazione del coagulo; un aumento di questo tempo può essere corretto con la somministrazione di plasma fresco.

- L'angolo alfa è la misurazione della velocità di rafforzamento del coagulo. Un angolo più stretto ci indica una mancanza di fibrinogeno che può essere corretta con la somministrazione di fibrinogeno o di plasma fresco.
- L'ampiezza massima (MA) è un effetto diretto delle proprietà di legame della fibrina e del PLT, che rappresenta la forza dei coaguli di fibrina. Un MA basso può essere corretto mediante la somministrazione di PLT.
- I valori LY30 mostrano la velocità di rottura del trombo a 30 minuti dopo MA. Quando il valore LY30 è >8%, indica iperfibrinolisi, che può essere corretta con acido tranexamico.

Nuovi studi stanno dimostrando che l'applicazione della strategia di trasfusione guidata da TEG può ridurre la richiesta di emoderivati e migliorare la morbidity dei pazienti sanguinanti.

Wang et al in questo studio voglio dimostrare che le trasfusioni guidate dalla TEG migliorano la prognosi dei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC; ma andranno effettuati altri studi per confermarlo.(48)

I pazienti sottoposti a CRS-HIPEC hanno un elevato rischio di perdite ematiche soprattutto durante la fase di citoriduzione; queste vengono stimate fino anche a 9 L e dipendono da fattori chirurgici e da disordini della coagulazione. I pazienti on alto PCI e che vanno incontro a numerose resezioni possono avere necessità di trasfusioni di emazie. Se è possibile si può effettuare il recupero delle perdite di sangue, questo sangue di recupero poi viene irradiato a 50 Gy per eliminare le cellule tumorale presenti. Questo sangue recuperato è più fisiologico ed è associato a minori complicanze legate alle trasfusioni. (1)

Alcuni studi hanno mostrato che la ricezione di emoderivati sia associato a un outcome oncologico peggiore per alcuni tumori come quello del colon, della vescica e del fegato; l'immunosoppressione causata dalla immunomodulazione legata alle trasfusioni è citata come la possibile spiegazione dell'aumentato rischio di complicanze e outcome peggiori a lungo termine dopo trasfusioni di sangue.

Ma lo studio retrospettivo di Owusu-Agyemang nel 2016, condotto su bambini sottoposti a CRS-HIPEC, non dimostra una associazione significativa tra la trasfusione di emoderivati e una elevata incidenza di complicanze maggiore o peggior outcome oncologico in questi pazienti. (49)

5.4. Controllo della temperatura

La gestione perioperatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia citoreduttiva con HIPEC è una sfida per l'anestesista, anche se molti pazienti sono giovani e senza comorbidità rilevanti. Durante questo intervento il cambiamento di temperatura è notevole, infatti nella prima fase di CRS si assiste a un quadro di ipotermia e invece nella seconda fase di HIPEC si assiste a un quadro di ipertermia severa.(44)

Il monitoraggio della temperatura durante la CRS-HIPEC è quindi molto importante e deve essere effettuato in modo adeguato e continuo. Questo viene effettuato tramite una sonda a livello esofageo o vescicale o rettale, che misura la temperatura centrale corporea del paziente; e il termistore presente sui drenaggi che vengono utilizzati per l'HIPEC per monitorare la temperatura a livello addominale. Alcuni autori sostengono che la sonda posta a livello rettale durante l'HIPEC potrebbe dare valori falsamente elevati a causa della vicinanza con i soluti che vengono infusi ad alte temperature durante questa fase.

Nelle due diverse fasi di questo intervento la gestione della temperatura varia poiché la prima fase è caratterizzata da ipotermia e la seconda invece da ipertermia.(44)

Quindi durante la prima fase della procedura il paziente va incontro a ipotermia a causa del debulking esteso, dell'ampio accesso chirurgico addominale, dalla perdita di fluidi e dai tempi prolungati di chirurgia; quindi, per prevenire l'ipotermia si possono utilizzare coperte riscaldate ad aria forzata e infusioni riscaldate. Questo è essenziale poiché la coagulazione, l'omeostasi metabolica, la cascata antinfiammatoria e lo stato neurologico dipendono tutti dall'omeostasi termica.

Invece, nella seconda parte di HIPEC a causa della soluzione ipertermica intraperitoneale somministrata, la temperatura corporea, misurata a livello esofageo, vescicale o timpanico, può aumentare fino a 40,5 °C (media 37,7 °C). Quindi in questo caso è importante il ripristino della normotermia utilizzando infusioni di liquidi freddi, mantenendo le coperte riscaldanti, utilizzate in precedenza, ai valori di temperatura minimi o spenti ed eventualmente utilizzando dei sacchetti di ghiaccio a livello delle ascelle. Nel caso in cui la temperatura corporea interna superi i 39 °C nonostante tutte le strategie di raffreddamento siano state messe in atto, si può chiedere ai perfusionisti di abbassare la temperatura della soluzione chemioterapica infusa. Il raffreddamento (attivo o passivo) del paziente prima di iniziare la fase HIPEC è un'altra tecnica che può essere utilizzata per prevenire un eccessivo aumento della temperatura durante questa fase.(22)

Questa condizione di ipertermia porta a uno stato metabolico significativamente aumentato e a una circolazione iperdinamica; inoltre può anche causare disordini della coagulazione, disfunzione renale ed epatica, neuropatie e convulsioni.

In questo stato ipermetabolico i pazienti sviluppano una crescente domanda di ossigeno sistemico, un aumento della frequenza cardiaca e dei livelli di CO₂ espirata, accompagnati da acidosi metabolica e valori elevati di lattati arteriosi che raggiungono il loro massimo alla fine della fase HIPEC. Siccome possono esserci anche queste problematiche metaboliche, come detto sopra dovuto allo stato ipermetabolico che si instaura, bisogna modificare la ventilazione per mantenere una normocapnia e bilanciare gli elettroliti. (44)

5.5. Analgesia

L'intervento di CRS-HIPEC è considerato un intervento altamente doloroso rispetto agli altri interventi chirurgici addominali, questo anche perché tanti pazienti subiscono una incisione laparotomica molto grande, spesso xifopubica; per questo la gestione intraoperatoria e postoperatoria dell'analgesia è molto importante e decisiva.

Questi pazienti però spesso hanno una lunga lista di farmaci antidolorifici per trattare il dolore cronico che gli determina una scarsa qualità di vita; per questo è necessaria una gestione del dolore adeguata e prolungata anche nel post-operatorio.

L'analgesia intraoperatoria può essere effettuata tramite oppioidi, che però vanno utilizzati con attenzione perché possono essere associati ad un aumento di complicanze respiratorie e necessità di supporto ventilatorio. (1)

L'anestesia peridurale è una valida alternativa per gestire il dolore sia intraoperatorio che postoperatorio. Questa viene inserita a livello toracico poiché la copertura necessaria per questo tipo di intervento è da T4 fino ai dermatomeri lombari.

Ci sono sempre più evidenze che dimostrano che il controllo del dolore tramite peridurale toracica con anestetici locali e oppioidi è migliore e gioca un ruolo chiave nel controllo anche nell'estubazione e nella mobilizzazione precoci, riducendo le complicanze polmonari e l'incidenza di dolore cronico post-operatorio. Si è visto che nei pazienti trattati con la peridurale c'è una riduzione dell'utilizzo di oppioidi nel periodo post-operatorio, con tutte le conseguenze che possono esserci; infatti, l'utilizzo di questi può portare per esempio al blocco intestinale. Inoltre, spesso questi pazienti soffrono di Sindrome da dolore cronico

già per la patologia di base, e per questo è raccomandato continuare la loro terapia del dolore associandola nell'intraoperatoria all'analgia peridurale.(44)

Angheliescu et al descrivono la loro esperienza in un gruppo di pazienti pediatrici affetti da (DSRCT) e sottoposti a CRS-HIPEC.(42) L'analgia epidurale è stata effettuata a discrezione dell'anestesista e consisteva in bupivacaina 0,1-0,2% o ropivacaina 0,125-0,2%, titolata a 5-12 ml/ora. Dopo la rimozione del catetere epidurale, è stata utilizzata una pompa per analgia controllata dal paziente (PCA) per un ulteriore controllo del dolore, se necessario. La somministrazione di oppioidi intravenosi è stata analizzata utilizzando un fattore di conversione di 5:1 (5 mg di morfina equivalgono a 1 mg di idromorfone) per calcolare la dose equivalente di morfina (MED) quando l'idromorfone è stato utilizzato per il sollievo dal dolore. In questo studio otto pazienti hanno ricevuto analgia epidurale e non si sono verificati complicazioni correlate all'epidurale che richiedessero una rimozione anticipata.

L'uso dell'analgia epidurale è associato a una riduzione dei requisiti di oppioidi, una diminuzione della necessità di ventilazione meccanica postoperatoria, una riduzione della permanenza in terapia intensiva e può essere eseguita in sicurezza con minima morbilità. Tuttavia, nonostante l'uso dell'analgia epidurale, l'uso di oppioidi intravenosi dopo CRS/HIPEC è stato più alto e per una durata maggiore del previsto. La durata mediana dell'uso di oppioidi intravenosi è stata di 11 giorni, con una dose mediana equivalente di morfina di 0,67 mg/kg/giorno. Questa dose di oppioidi è superiore a quella precedentemente riportata dopo chirurgia addominale pediatrica e contrasta con i dati riportati negli studi sugli adulti, in cui l'analgia epidurale è associata a un uso di oppioidi per una durata più breve.(42)

Ci sono, però, due problematiche legate all'anestesia peridurale in questi pazienti:

- Questi pazienti spesso hanno disordini della coagulazione già nel preoperatorio a causa delle chemioterapie, l'inserzione quindi del catetere peridurale può essere messa in discussione per evitare complicanze come l'insorgenza di un ematoma nel sito di ingresso del catetere. Anche durante l'intervento di CRS-HIPEC ci possono essere disordini della coagulazione, causati dalle perdite di sangue, dall'emodiluizione, dalle alte temperature dei soluti che vengono somministrati in cavità addominale; ma recenti studi hanno dimostrato che l'anestesia peridurale è sicura. Per questi motivi bisogna accuratamente monitorare la coagulazione nell'intraoperatorio. Diversi autori suggeriscono che il miglior modo per valutare la coagulazione sia tramite tromboelastografia, che è un metodo in tempo reale e direttamente in sala operatoria; grazie a questo metodo poi l'anestesista deciderà se c'è la necessità di somministrare fattori della coagulazione o il plasma fresco congelato. In questo modo si previene la formazione dell'ematoma spinale conseguente ai disordini della coagulazione dovuti all'intervento. (50)

Vari autori tra cui Schmidt riportano che l'incidenza di ematomi spinali dopo inserzione di catetere peridurale è molto bassa, ma riferiscono che la gestione migliore per prevenire questa complicanza è effettuare una anamnesi accurata del rischio di sanguinamento del paziente e della sua terapia farmacologica ed effettuare una puntura atraumatica da parte di personale esperto. Per decidere se posizionare il catetere peridurale bisogna anche seguire le linee guida dell'anestesia neuroassiale, dove sono

descritti i benefici di questo tipo di anestesia a discapito di effetti collaterali molto rari.(51)

Owusu-Agyemang descrive che i disordini coagulativi che appaiono durante l'intervento di CRS-HIPEC si risolvono entro 72 ore. Inoltre, descrive che la gestione del paziente con catetere peridurale consiste nel monitoraggio dei parametri coagulativi tutti i giorni per i primi tre giorni post-operatori, oltre alla valutazione quotidiana dal punto di vista neurologico e anche successivamente alla rimozione e nella valutazione quotidiana da parte di un esperto del dolore.(43)

Anche Piccioni et al descrivono che nel periodo post-operatorio i disordini della coagulazione si normalizzano entro il 3° giorno, per questo suggeriscono di controllare i valori della coagulazione quotidianamente e di rimuovere il catetere solo quando questi si sono normalizzati; in questo studio il catetere viene rimosso tra il 5° e il 6° giorno post-operatorio per massimizzare la gestione del dolore.(52)

- Un'altra problematica che sollevano alcuni autori è che l'utilizzo della peridurale durante l'intervento può portare instabilità emodinamica e ad episodi di ipotensione causati dal blocco del sistema simpatico. Per evitare ciò alcuni autori come Schmidt suggeriscono di mantenere un adeguato riempimento fluidico, sapendo che durante la procedura di CRS-HIPEC c'è un importante turnover fluidico. Owusu-Agyemang suggerisce che per evitare le problematiche emodinamiche dovute alla somministrazione di anestetici e oppioidi in peridurale si può decidere di iniziare l'infusione al termine della parte chirurgica, se invece si decide di iniziare l'infusione all'inizio dell'intervento chirurgico bisogna titolare la dose in base alla risposta emodinamica che ne consegue. In alcuni casi c'è necessità di utilizzo di farmaci vasopressori ma è difficile discriminare se questo sia

dovuto agli effetti dei farmaci utilizzati in peridurale o sia causato dalle modificazioni emodinamiche dovute all'intervento in sé.(43)

Altre opzioni per la gestione del dolore includono il blocco paravertebrale singolo o continuo tramite l'inserzione di due cateteri o il tap-block.(22)

Nell'adulto viene anche descritto da Wang et al il blocco dei muscoli retti, dal loro studio retrospettivo questo blocco può fornire una buona analgesia a breve termine, riducendo l'utilizzo degli oppioidi e l'incidenza di complicanze post-operatorie; quindi, risulta una alternativa efficace per la gestione del dolore in questi pazienti.(53)

Boesl et al, invece, hanno pubblicato una revisione retrospettica di un singolo istituto in cui comparano l'utilizzo dell'analgesia peridurale all'analgesia effettuata con un sistema continuo di infusione a livello della ferita (CWIS) associato alla somministrazione di metadone intraoperatorio; e hanno visto che la CWIS associata a metadone offre in modo sicuro un migliore controllo del dolore con un minore uso di oppioidi in ospedale, una degenza più breve e un ridotto utilizzo delle risorse rispetto all'analgesia epidurale nei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC.(54)

Questi blocchi, che possono essere effettuati in alternativa alla peridurale se non ci sono le condizioni per poterla inserire, sono però studiati solo sugli adulti; rispetto ad alternative efficaci all'analgesia peridurale in ambito pediatrico non sono stati fatti studi.

6. GESTIONE POST-OPERATORIA

La fase post-operatoria è una fase molto delicata per questi pazienti, per il tipo di intervento e le complicanze che ne possono conseguire.

Le criticità che si devono affrontare in questa fase sono: la decisione di dove ricoverare il paziente nel post-operatorio, il controllo emodinamico, il monitoraggio coagulativo, la gestione renale, dell'output urinario e dei metaboliti, l'analgesia, la prevenzione delle complicanze, la tromboprolifassi, la nutrizione, il supporto ventilatorio, il controllo delle infezioni.(55)

Ricovero post-operatorio: Riguardo al ricovero post-operatorio in molti studi è raccomandato il ricovero in UTI. Questo perché le complicanze post-operatorie sono diverse, esse comprendono sia quelle chirurgiche che quelle legate allo stato del paziente. Quindi per un monitoraggio più accurato almeno per 24-48 h è raccomandato il ricovero in UTI.

Perdita di fluidi: Durante le prime 72 ore post-operatorie, la perdita di fluidi può raggiungere i 4,1 litri al giorno a causa della fuoriuscita di liquidi ricchi di proteine dalle superfici esposte della peritonectomia. La maggior parte dei pazienti necessita di supporto con vasopressori nel primo periodo post-operatorio per contrastare la vasodilatazione indotta dalla HIPEC. La terapia con fluidi intravenosi dovrebbe essere guidata dalle variazioni emodinamiche, dalla produzione di urina e dalle perdite dai drenaggi e dal sondino nasogastrico. Sangue e prodotti ematici come il plasma fresco congelato dovrebbero essere trasfusi in base alla quantità di liquido drenato, ai valori di emoglobina ed ematocrito, e al profilo coagulativo. I pazienti possono continuare a perdere

liquidi ricchi di proteine negli essudati, con conseguente diminuzione dei livelli di albumina nel periodo post-operatorio.

Monitoraggio del profilo coagulativo: Durante il periodo post-operatorio, il paziente può continuare a presentare trombocitopenia dovuta ai farmaci citotossici utilizzati e a una coagulopatia da diluizione causata dall'elevato rimpiazzo volêmico. Questa disfunzione coagulativa raggiunge il picco tra le 24 e le 48 ore post-intervento, normalizzandosi entro 72 ore in quasi tutti i pazienti, al massimo entro 6 giorni. Plasma fresco congelato e piastrine dovrebbero essere trasfusi per correggere eventuali anomalie coagulativi documentate, e non come profilassi di routine. Il TEG (Thromboelastography) è un importante monitor di assistenza per identificare e gestire le anomalie della coagulazione anche nel periodo post-operatorio, insieme agli esami di routine come INR, PT, aPTT e conta piastrinica.(1)

Gestione del profilo renale: Nell'immediato post-operatorio è necessario mantenere una adeguata perfusione degli organi ed evitare una deplezione di volume intravascolare; questo per evitare di aumentare il rischio di insufficienza renale acuta, già elevato a causa dei farmaci chemioterapici, soprattutto il Cisplatino, utilizzati durante l'HIPEC. Per monitorare l'output urinario viene utilizzato il catetere vescicale, e in base alle rilevazioni si deciderà cosa è necessario fare per mantenerlo appropriato. Il periodo più critico per la perfusione renale è le prime 24-48 h post-operatorie.(56)

L'utilizzo prolungato del catetere vescicale è associato a due outcome sfavorevoli che sono le infezioni del tratto urinario associate al catetere e il delirium. Ed è quindi raccomandata, quando possibile, la rimozione del catetere vescicale nel terzo giorno post-operatorio. (57)

Squilibri elettrolitici: A causa del significativo spostamento di fluidi durante l'intervento e nel periodo post-operatorio immediato, gli elettroliti dovrebbero essere misurati e sostituiti periodicamente. Si può verificare ipofosfemia nei primi 2-3 giorni a causa della tubulopatia renale legata all'ipertermia. Durante questa fase, frequentemente, si può avere anche iperglicemia che torna a livelli di normalità in 48 h circa.(30)

Analgesia: Un'analgesia multimodale, che combina anestetici locali e oppioidi in un'epidurale toracica e FANS e oppioidi per via endovenosa, fornisce un'ottima analgesia. L'analgesia peridurale viene normalmente utilizzata per circa 3-5 giorni post-operatori per evitare il rischio di infezione e è bene controllare il sito di inserzione quotidianamente; in alcuni studi la peridurale viene utilizzata fino a 8 giorni. (Arakelian, 2011) inoltre, vari studi hanno dimostrato che l'utilizzo dell'analgesia peridurale permette di diminuire l'utilizzo anche nella fase post-operatoria di oppioidi. (Kajdi, 2014) Questo gioca un ruolo importante nella mobilitazione precoce, nell'estubazione precoce e nella riduzione dell'ileo paralitico post-operatorio. Come detto precedentemente questi pazienti spesso soffrono già di sindrome da dolore cronico per la patologia di base, quindi è molto importante l'analgesia post-operatoria e se c'è la necessità anche l'invio ad un servizio di terapia del dolore. (30)

I principali effetti collaterali dell'analgesia peridurale, riportati da diversi studi, sono nausea, vomito, prurito, ipotensione e blocco motorio; l'incidenza di questi effetti collaterali nello studio di Piccioni et al, dimostra che è uguale all'incidenza degli stessi dopo chirurgia addominale maggiore.(43,52)

Alla rimozione del catetere peridurale è raccomandata una analgesia multimodale consistente in Paracetamolo, FANS e oppioidi; l'utilizzo di FANS non sempre è raccomandato a causa del rischio di disfunzione renale. (Hubner, et al)

Profilassi delle ulcere da stress: Questi pazienti sono a rischio di ulcere da stress a causa della necessità di ventilazione meccanica, ipotensione che richiede vasopressori, farmaci antinfiammatori non steroidei e coagulopatia. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere antagonisti dei recettori H2 o inibitori della pompa protonica come profilassi dopo HIPEC.

Tromboprofilassi: La chirurgia citoreduttiva con HIPEC è associata a un elevato rischio di tromboembolismo, in assenza di profilassi, con possibilità di eventi tromboembolici ed embolismo polmonare. I fattori di rischio principali sono: la quantità di malattia, le trasfusioni di emazie, l'estensione della chirurgia, il PCI, le perdite ematiche, la durata della chirurgia, la durata della degenza ospedaliera e di quella in UTI. Per tutti questi motivi andrebbe eseguita una tromboprofilassi con dispositivi meccanici come la compressione pneumatica intermittente e calze a compressione graduata per prevenire la TVP (trombosi venosa profonda). Gli agenti farmacologici come l'eparina o l'LMWH dovrebbero essere iniziati quando il profilo coagulativo si è normalizzato e il rischio di sanguinamento è minimo. (1,56)

Nutrizione: La nutrizione enterale è sempre preferibile a quella parenterale. L'alimentazione enterale precoce aiuta nel movimento intestinale e riduce la traslocazione batterica, diminuendo così le complicanze infettive nei pazienti chirurgici. Spesso i pazienti non tollerano la nutrizione enterale per la prima settimana post-operatoria, quindi, è necessario iniziare una nutrizione parenterale.(1)

Nel protocollo ERAS viene raccomandata la ripresa della nutrizione già il giorno dell'intervento con i liquidi e dal primo giorno post-operatorio con cibi solidi, se non ci sono fattori di rischio legati al ritardato svuotamento gastrico (come, per esempio, la resezione del piccolo omento); questa ripresa precoce della

nutrizione è raccomandata per migliorare la mortalità, le deiscenze anastomotiche, la ripresa delle funzionalità intestinali e la degenza ospedaliera.(56)

Supporto respiratorio: Questi pazienti possono essere ipossici a causa di ascite, versamento pleurico e atelettasia. Sebbene i parametri respiratori migliorino dopo CRS grazie al drenaggio ascitico, alcuni pazienti richiedono ventilazione post-operatoria a causa dell'instabilità emodinamica, lesioni diaframmatiche o comorbidità multiple che impediscono un'estubazione sicura. In questi casi è possibile dopo estubazione effettuare cicli di CPAP. Schimdt et al hanno osservato che l'utilizzo dell'analgesia peridurale incide positivamente anche sulla precocità dell'estubazione; infatti, nel loro studio il 40% dei pazienti con peridurale contro il 14% senza sono stati estubati in sala operatoria al termine dell'intervento chirurgico.(55)

Controllo delle infezioni: Le complicanze infettive dovute a immunosoppressione (neutropenia e leucopenia dopo la chemioterapia) possono essere presenti.

Complicanze chirurgiche: le complicanze più comuni che si possono riscontrare nel post-operatorio sono infezioni del sito chirurgico, inclusi ascesso intra-addominale, perforazione gastrica o intestinale, ileo post-operatorio, perdita anastomotica, disturbi urinari, fistola intestinale e sanguinamento.

Altre problematiche meno studiate ma importanti riguardano la salute mentale di questi pazienti. In alcuni studi viene descritto come una percentuale considerevole di essi possa andare incontro a deprivazione di sonno, ansia, allucinazioni e depressione; con necessità di supporto psicologico e utilizzo di farmaci ansiolitici o antidepressivi.(58)

Esempio di protocollo pediatrico

Nel 2022 Suchar et al hanno prodotto un protocollo per la gestione anestesiológica del paziente pediatrico durante l'intervento di CRS-HIPEC.

Pre-Op	<p>1.5x maintenance fluid overnight and during mechanical bowel prep</p> <p>Complete Blood Count, Type and Screen, Chemistry 10</p> <p>Gabapentin- <20kg, 10mg/kg OR 20-40kg, 400mg OR >40kg, 600mg night before surgery and morning of surgery</p>
Intra-op Anesthesia/ Analgesia	<p>Total Intravenous Anesthetic:</p> <p>Propofol 1% infusion @150-200mcg/kg/h, titrate to BIS, No volatile agent</p> <p>Ketamine infusion @ 0.3mg/kg/h, 2h after start reduce to 0.15mg/kg/h</p> <p>Dexmedetomidine infusion @ 0.3mcg/kg/h, 2h after start reduce to 0.15mcg/kg/h</p> <p>Cisatracurium infusion @ 2-4mcg/kg/min</p> <p>Tunneled thoracic epidural:</p> <p>Load with 0.125% versus 0.25% bupivacaine, PF hydromorphone 5mcg/kg</p> <p>Infusion: 0.125% bupivacaine +10mcg/ml hydromorphone</p>
Intra-op Renal protection	<p>Fluid boluses 1st line treatment for hypotension, avoid pressors if possible</p> <p>Avoid albumin after HIPEC portion starts if using cisplatin</p> <p>If Cisplatin is used, Sodium Thiosulfate dosing</p> <p>Loading dose: 7.5g/m² in 0.9% sodium chloride given over 20min started 30min from addition of intraperitoneal cisplatin, Maximum dose of 12.5g</p> <p>Maintenance dose: 15.3g/m² infused over 12h following the sodium thiosulfate loading dose</p>
Temperature control	<p>Maintain normothermia during surgical debulking</p> <p>30min before initiation of heated chemotherapy, start cooling patient with underbody cooling blanket set to achieve patient temperature 35.5°C</p> <p>Addition of ice to patient's face and axillae may be needed during chemoperfusion to keep patient's temperature <38°C</p> <p>Overall, goal is to maintain temperature of the outflow chemotherapy >39.5°C</p> <p>Start rewarming 15-30min before conclusion of heated chemotherapy</p>
Post-Op analgesia	<p>Epidural infusion of bupivacaine, opioid, +/- clonidine (Rate was calculated to provide 0.2-0.4mg/kg/h of bupivacaine, 3-7mcg/kg/h morphine, 1-2.5mcg/kg/h hydromorphone, 0.05-0.2mcg/kg/h clonidine)</p> <p>Scheduled IV acetaminophen, +/- prn Diazepam</p> <p>Transition to oral pain regimen when tolerating feeds/oral intake</p> <p>Followed by dedicated pediatric pain service 24/7</p>
<p>Abbreviations: BIS, bispectral index; C, Celsius; g, grams; h, hour; IV, intravenous; kg, kilograms; m², meters squared; mcg, microgram; mg, milligrams; min, minute; ml, milliliter; PRN, pro re nata.</p>	

(33)

7. BIBLIOGRAFIA

1. Gupta N, Kumar V, Garg R, Bharti S, Mishra S, Bhatnagar S. Anesthetic implications in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(1):3–11.
2. A L Lewis. anesthesia for cytoreductive surgery with heated intraperitoneal chemotherapy. 2023;
3. Angela Damato S, Petrelli F, De Simone M, Di Bartolomeo M, Frigerio L, Garofalo Chirurgia Oncologica Apparato Digerente Peritoneo-Istituto Nazionale Tumori Regina Elena -Roma Gian Franco Zannoni A, et al. TUMORI PERITONEALI PRIMITIVI E SECONDARI Estensori Marcello Deraco Tumori Peritoneali-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori-Milano Si ringrazia per la collaborazione [Internet]. Available from: www.aiom.it.
4. Reginelli A, Giacobbe G, Del Canto MT, Alessandrella M, Balestrucci G, Urraro F, et al. Peritoneal Carcinosis: What the Radiologist Needs to Know. Vol. 13, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
5. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. Vol. 7, *Journal of Gastrointestinal Oncology*. Pioneer Bioscience Publishing; 2016. p. 18–28.
6. Sugarbaker PH. Peritonectomy Procedures. Vol. 221, *ANNALS OF SURGERY*. 1995.
7. Lotti M, Capponi MG, Piazzalunga D, Poiasina E, Pisano M, Manfredi R, et al. Laparoscopic HIPEC: A bridge between open and closed-techniques. *J Minim Access Surg*. 2016;12(1):86–9.
8. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg*. 2010 May;45(5):1000–6.
9. Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, Owusu-Agyemang P, Mejia R, Okhuysen-Cawley R, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Children, Adolescents, and Young Adults: The First 50 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2015 May 1;22(5):1726–32.
10. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):230–40.
11. Byrwa DJ, Twist CJ, Skitzki J, Repasky E, Ham P Ben, Gupta A. A Review of the Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Malignancy in Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 May 18;15(10).

12. Bent MA, Padilla BE, Goldsby RE, DuBois SG. Clinical characteristics and outcomes of pediatric patients with desmoplastic small round cell tumor. *Rare Tumors*. 2016 Apr 1;8(1):24–6.
13. Siddiqui A, Pinto N, Applebaum MA, Mak GZ, Cunningham JM, LaBelle JL, et al. The addition of autologous stem cell transplantation to neoadjuvant chemotherapy, radiation, and HIPEC for patients with unresectable desmoplastic small round cell tumor: a single center case series. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2020 Dec;5(6):e95–e95.
14. Gesche J, Beckert S, Neunhoeffer F, Kachanov D, Königsrainer A, Seitz G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Feb 26;66(2).
15. Sorrentino L, Serra F, Cabry F, Cautero N, Zmora O, Gelmini R. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in the pediatric population: Cytoreductive surgery and HIPEC. A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021 Feb;47(2):211–5.
16. Hayes-Jordan A, Lopez C, Green HL, Xiao LC, Huh W, Herzog CE. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric ovarian tumors: a novel treatment approach. *Pediatr Surg Int*. 2016 Jan 25;32(1):71–3.
17. Deban M, Taqi K, Knapp GC, Soucisse M, Curry M, Sidéris L, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma: Canadian practices and outcomes. *J Surg Oncol*. 2023 Sep;128(4):595–603.
18. Zhu Z, Chang X, Wang J, Yang S, Qin H, Yang W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant tumors in children: Initial experience in a single institution. *Front Surg*. 2023 Jan 11;9.
19. Findlay BL, Gargollo PC, Granberg CF. Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Pediatric Sarcoma for Maximal Oncologic Control. *Urology*. 2020 Jul;141:139–42.
20. Hayes-Jordan A, Green H, Prieto V, Wolff JE. Unusual cases: melanomatosis and nephroblastomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):782–7.
21. Sandler G, Franklin A, Hayes-Jordan A. Histiocytic sarcoma in a child—successful management and long-term survival with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jul 6;65(7).
22. Solanki S, Mukherjee S, Agarwal V, Thota R, Balakrishnan K, Shah S, et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth*. 2019 Dec 1;63(12):972–87.

23. Rooks CO, Hughes T, Rodgers S, Brister K, Christopher WO, Orr WS. Robotic Cytoreductive Surgery With Heated Intraperitoneal Chemotherapy. *Am Surg*. 2023 Aug;89(8):3476–7.
24. Ortega J, Orfanelli T, Levine E, Konstantinidis IT. The robotic future of minimally invasive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *Chin Clin Oncol*. 2023 Apr;12(2):16.
25. Ashvin R, Nikhilesh J. Preoperative Preparation and Patient Selection for Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):208–14.
26. Lo Dico R, Faron M, Yonemura Y, Glehen O, Pocard M, Sardi A, et al. Combined liver resection and cytoreductive surgery with HIPEC for metastatic colorectal cancer: Results of a worldwide analysis of 565 patients from the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan;47(1):89–100.
27. Cracco A, Roy M, Simpfendorfer CH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with two-stage hepatectomy for multiple and bilobar desmoplastic small round cell tumor liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Aug;8(4):E60–4.
28. Garnier H, Murawski M, Jastrzebski T, Pawinska-Wasikowska K, Balwierz W, Sinacka K, et al. Case Report: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Application in Intraperitoneally Disseminated Inflammatory Myofibroblastic Tumor and in the Youngest Patient in the World: New Indication and Modification of Technique. *Front Surg*. 2021;8:746700.
29. Sbaraglia F, Cuomo C, Della Sala F, Festa R, Garra R, Maiellare F, et al. State of the Art in Pediatric Anesthesia: A Narrative Review about the Use of Preoperative Time. Vol. 14, *Journal of Personalized Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
30. Sheshadri DB, Chakravarthy MR. Anaesthetic Considerations in the Perioperative Management of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Vol. 7, *Indian Journal of Surgical Oncology*. Springer India; 2016. p. 236–43.
31. Reece L, Dragicevich H, Lewis C, Rothwell C, Fisher OM, Carey S, et al. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2622–30.
32. Dobson G, Chau A, Denomme J, Frost S, Fuda G, Mc Donnell C, et al. Guidelines to the Practice of Anesthesia—Revised Edition 2024. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2024 Jan 1;71(1):8–54.

33. Suchar AM, Lane J, King AC, Hayes AA, Phelps JR. Anesthesia and pain management of pediatric cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Pediatric Anesthesia*. 2023 Mar 8;33(3):193–200.
34. Li R, Mukherjee MB, Jin Z, Liu H, Lin K, Liu Q, et al. The Potential Effect of General Anesthetics in Cancer Surgery: Meta-Analysis of Postoperative Metastasis and Inflammatory Cytokines. *Cancers (Basel)*. 2023 May 15;15(10).
35. Sakudo A. Near-infrared spectroscopy for medical applications: Current status and future perspectives. *Clin Chim Acta*. 2016 Apr 1;455:181–8.
36. Bruns N, Moosmann J, Münch F, Dohna-Schwake C, Woelfle J, Cesnjevar R, et al. How to Administer Near-Infrared Spectroscopy in Critically ill Neonates, Infants, and Children. *J Vis Exp*. 2020 Aug 19;(162).
37. Heijne A, Krijtenburg P, Bremers A, Scheffer GJ, Malagon I, Slagt C. Four different methods of measuring cardiac index during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(2):120–33.
38. Proulx F, Lemson J, Choker G, Tibby SM. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. Vol. 12, *Pediatric Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 459–66.
39. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, Tibby SM, Bottari G, Saxena R, et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children—expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020 Dec 1;24(1).
40. 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 Feb 21;15(1).
41. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, et al. A Randomized Trial of Goal Directed vs Standard Fluid Therapy in Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Apr 1;19(4):722–9.
42. Anghelescu DL, Brown CL, Murphy AJ, Davidoff AM, Dickson P V., Glazer ES, et al. Anesthesia and Pain Management for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Desmoplastic Small Round Cell Tumors in Children, Adolescents, and Young Adults. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jan 15;26(1):131–8.
43. Owusu-Agyemang P, Soliz J, Hayes-Jordan A, Harun N, Gottumukkala V. Safety of epidural analgesia in the perioperative care of patients undergoing cytoreductive

surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1487–93.

44. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. Vol. 25, *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2012. p. 348–55.
45. Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. In: *Journal of Surgical Oncology*. 2009. p. 297–301.
46. Verwaal VJ, Van Tinteren H, Ruth S V., Zoetmulder FAN. Toxicity of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2004 Feb;85(2):61–7.
47. Vachez E, Kefleyesus A, Bakrin N, Ranchon F, Rioufol C, Vassal O, et al. Eliminating the need for preoperative intravenous hyperhydration: Sodium thiosulfate as nephrotoxicity prevention in HIPEC-treated patients - A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Feb;50(2):107955.
48. Wang S, Zhang Q, Chen L, Liu G, Liu PF. Thromboelastography-guided blood transfusion during cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Study protocol for a prospective randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Nov 12;10(11).
49. Owusu-Agyemang P, Williams UU, Van Meter A, Zavala AM, Rebello E, Feng L, et al. Investigating the association between perioperative blood transfusions and outcomes in children undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Vox Sang*. 2017 Jan;112(1):40–6.
50. Teoh DA, Hutton MJH, Else S, Walker A, Lee A, Mack LA. Epidural analgesia? A prospective analysis of perioperative coagulation in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2019 May 1;217(5):887–92.
51. Schmidt C, Steinke T, Moritz S, Bucher M. Thoracic epidural anesthesia in patients with cytoreductive surgery and HIPEC. Vol. 102, *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 545–6.
52. Piccioni F, Casiraghi C, Fumagalli L, Kusamura S, Baratti D, Deraco M, et al. Epidural analgesia for cytoreductive surgery with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Surgery*. 2015 Apr 1;16(Part A):99–106.
53. Wang X, Li T. Postoperative pain pathophysiology and treatment strategies after CRS + HIPEC for peritoneal cancer. Vol. 18, *World Journal of Surgical Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2020.

54. Boesl MA, Brown N, Bleicher J, Call T, Lambert DH, Lambert LA. Continuous Wound Irrigation and Intraoperative Methadone Decreases Opioid Use and Shortens Length of Stay After CRS/HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2024 Jun 1;31(6):3742–9.
55. Zmora O, Hayes-Jordan A, Nissan A, Kventsel I, Newmann Y, Itskovsky K, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for disseminated intra-abdominal malignancies in children—a single-institution experience. *J Pediatr Surg*. 2018 Jul;53(7):1381–6.
56. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part II: Postoperative management and special considerations. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Dec;46(12):2311–23.
57. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part I: Preoperative and intraoperative management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Dec 1;46(12):2292–310.
58. Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlén K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2011 Oct;37(10):897–903.