

Avaliação da qualidade de vida em ensaio clínico de fase 2 envolvendo quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) de curta duração no momento da citorredução de intervalo em pacientes com câncer de ovário de grande volume tumoral

Quality of life in a phase 2 trial of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking surgery for high tumor burden ovarian cancer

ROBERTO JOSÉ COSTA LUSTOSA¹ ; THALES PAULO BATISTA, TCBC-PE²; VANDRÉ CABRAL GOMES CARNEIRO³; LEVON BADIGLIAN-FILHO⁴; RONALDO LÚCIO RANGEL COSTA⁵; ANDRÉ LOPES⁵; BRUNO JOSÉ DE QUEIROZ SARMENTO, TCBC-DF⁶; JUREMA TELLES DE OLIVEIRA LIMA⁷; MARIA JULIA GONÇALVES DE MELLO⁸; CRISTIANO SOUZA LEÃO¹.

R E S U M O

Objetivo: avaliar o impacto da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) de curta duração (*i.e.*: 30 minutos) na qualidade de vida (QoL) relacionada à saúde (HRQoL) no contexto de ensaio clínico terapêutico piloto; [NCT02249013](#). **Métodos:** avaliou-se o desfecho secundário predeterminado de HRQoL em ensaio clínico de fase 2 de segurança e eficácia, aberto, multicêntrico, de braço único, utilizando-se o questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30, versão 3.0)*. As pacientes foram solicitadas a responder o questionário de HRQoL antes do tratamento, após a HIPEC, e ao fim do tratamento interdisciplinar. As variações da HRQoL ao longo do tempo foram avaliadas pelas medianas dos escores de cada domínio e analisadas pelo teste de Friedman, considerando-se nível de significância estatística bicaudal de 5%. **Resultados:** quinze pacientes com câncer de ovário de grande volume tumoral foram recrutadas do sistema de saúde pública (*i.e.*: SUS) entre fevereiro de 2015 e julho 2019. Um questionário basal e pelo menos um questionário de acompanhamento foram coletados de todas as pacientes. Não se observou diferença significativa ao longo do tempo na HRQoL em nenhum dos domínios ou sintomas estudados ($p > 0,05$). O comprometimento transitório da HRQoL imediatamente após a HIPEC de curta duração tendeu a retornar à linha de base ao final do tratamento multimodal. **Conclusões:** não se observou impacto significativo da HIPEC de curta duração sobre a HRQoL no contexto deste protocolo de tratamento interdisciplinar.

Palavras chave: Injeções Intraperitoneais. Hipertermia Induzida. Tratamento Farmacológico. Neoplasias Peritoneais. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios.

INTRODUÇÃO

O câncer epitelial do ovário (EOC) é doença desafiadora que tende a ser diagnosticada em estágios avançados e já disseminada na cavidade peritoneal, o que torna o tratamento do peritônio um ponto de capital relevância no manejo desta neoplasia ginecológica. Neste contexto, a quimioterapia intraperitoneal (IP) continua a ser fortemente recomendada para pacientes que tenham recebido tratamento cirúrgico adequado, particularmente

aquelas sem qualquer doença residual e aquelas com mutações dos genes *BRCA* ou outras manifestações de deficiência dos mecanismos genéticos de reparo homólogo¹. No entanto, esta abordagem não tem sido amplamente adotada na prática clínica, principalmente devido à maior toxicidade, às inconveniências e complicações relacionadas ao cateter abdominal^{2,3}, assim como em decorrência da pior qualidade de vida (QoL) em comparação com pacientes tratadas com quimioterapia sistêmica convencional, isoladamente⁴.

1 - Departamento de Cirurgia, IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; Recife - PE, Brasil 2 - Departamento de Cirurgia / Oncologia, IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; e Departamento de Cirurgia, UFPE - Universidade Federal de Pernambuco; Recife - PE, Brasil 3 - Departamento de Cirurgia / Oncologia, IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira Departamento de Cirurgia; e do Departamento de Ginecologia, HCP - Hospital de Câncer de Pernambuco; Recife - PE, Brasil 4 - Departamento de Ginecologia, AC Camargo Cancer Center; São Paulo - SP, Brasil 5 - Departamento de Ginecologia, IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, São Paulo - SP, Brasil 6 - Departamento de Oncologia Cirúrgica, IHBDF - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília - DF, Brasil 7 - Departamento de Oncologia Clínica, IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; Recife - PE, Brasil 8 - Departamento de Pesquisa Clínica, IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; Recife - PE, Brasil

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), por sua vez, tem sido apresentada como promissora alternativa de tratamento à quimioterapia IP no EOC⁵. Nesta abordagem, a quimioterapia é administrada apenas no intra-operatório, evitando-se a necessidade de implantação de dispositivos de acesso peritoneal, o que reduz a morbidade relacionada ao cateter e minimiza a intolerância ao tratamento IP. Recentemente, o ensaio clínico OV-HIPEC⁶ homologou os benefícios em termos de sobrevida global (OS) e livre de progressão (PFS) em favor da HIPEC realizada no momento da cirurgia citorrredutora (CRS) de intervalo (IDS) em pacientes com grande volume tumoral não elegíveis para a CRS primária. O efeito da HIPEC na QoL relacionada à saúde (HRQoL) foi avaliada no por meio do questionário básico (QLQ-C30) e dos módulos complementares para o câncer de ovário (QLQ-OV28) e câncer colorretal (QLQ-CR38) da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, o que demonstrou que a adição de HIPEC à IDS não influenciou significativamente a QoL das pacientes deste ensaio clínico⁷. Em seguida, análises posteriores deste estudo também indicaram benefício da HIPEC em termos de custo-eficácia para aquela população de mulheres com EOC⁸. Apesar de algumas críticas^{9,10}, a HIPEC emergiu como opção terapêutica interdisciplinar para o EOC avançado, e agora pode ser defendida como uma opção de tratamento com base nos dados deste ensaio clínico randomizado controlado⁶.

O presente estudo relata os resultados em termos de HRQoL de ensaio clínico de fase 2, aberto, multicêntrico e de braço único, desenvolvido pioneiramente no Brasil. Este estudo de factibilidade explorou a segurança e a eficácia de um protocolo de curta duração de HIPEC sob a hipótese de agregar baixa morbidade e produzir reduzido impacto na QoL, além de incrementar o desfecho primário em estudo denominado PD9 (i.e.: proporção de pacientes com progressão de doença ou morte dentro dos primeiros nove meses após a IDS associada à HIPEC)¹¹.

MÉTODOS

Esta é análise dos dados de QoL de ensaio clínico de fase 2 que explorou a HIPEC de curta duração (i.e.: 30 minutos) no momento da IDS, após a administração de quimioterapia neoadjuvante (NACT) em pacientes

com EOC avançado e de grande volume tumoral. Como parte da coleta de dados, as pacientes foram solicitadas a responder a questionário basal de avaliação da QoL imediatamente antes dos procedimentos de IDS/HIPEC (i.e.: no momento da admissão hospitalar), o qual foi repetido ambulatorialmente após o tratamento cirúrgico com HIPEC (i.e.: no momento do início da quimioterapia sistêmica adjuvante) e após a conclusão de todo o protocolo de tratamento (i.e.: entre 3-6 semanas após o último ciclo de quimioterapia sistêmica).

Detalhes referentes ao desenho do estudo foram previamente relatados⁵, o qual se encontra registrado no *ClinicalTrials.gov* sob o identificador [NCT02249013](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02249013). Em resumo, pacientes com grande volume tumoral que necessitaram de NACT foram alocadas para tratamento com HIPEC de curta duração no momento da IDS, seguindo-se com a quimioterapia sistêmica adjuvante. A quimioterapia sistêmica foi programada no total de seis ciclos perioperatórios, utilizando-se o esquema habitual que combina carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) administrados a cada 21 dias, adotando-se os critérios usuais de modificação da dose ou atraso da administração, quando necessários. A HIPEC foi realizada pela técnica do abdômen fechado utilizando-se cisplatina (25 mg/L/m², limite total de 240 mg) ou cisplatina com doxorrubicina (15 mg/L), diluídos em 4-6L de solução carreadora durante 30 minutos, sob temperatura intra-abdominal média de 41-43°C.

A HRQoL foi avaliada por meio do questionário EORTC QLQ-C30 (versão 3.0, Português brasileiro). O módulo QLQ-C30 é um questionário de 30 itens, que avalia cinco domínios funcionais com múltiplas questões (física, desempenho, cognitivo, emocional e social), três escalas de sintomas com múltiplas perguntas (fadiga, náuseas e vômitos e dor), cinco escalas de sintomas com um item único (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, e diarreia), e uma questão sobre impacto financeiro; além de uma escala de QoL global de dois itens¹².

As escalas e os itens dos questionários foram linearmente transformados e analisados de acordo com as recomendações do comitê de QoL da EORTC¹². Assim, maiores pontuações nas escalas de domínios funcionais e nas escalas de saúde global indicam maior nível funcional e melhor QoL, enquanto pontuações mais altas nas escalas

de sintomas correspondem a pior *QoL* e maior intensidade dos sintomas. Respostas aleatoriamente esquecidas em determinada subescala foram substituídas pela pontuação média dos itens remanescentes em avaliação no referido domínio ou sintoma, desde que pelo menos 50% dos itens na referida escala tivessem sido respondidos. Para a omissão de questionários completos em determinado período da avaliação, não houve imputação de dados para tal análise. Alterações de *HRQoL* ao longo do período de tratamento foram descritas como mediana (*IQR*, intervalo interquartil) dos escore obtidos em cada domínio ou sintoma, e analisados pelo teste de Friedman a um nível de significância estatística bicaudal de 5%.

O protocolo do estudo foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes (Referência No.: CAAE 18388113.4.0000.5201, protocolo de aprovação no centro coordenador No.: 672,484; de 26 de maio de 2014) e, em seguida, registrado no *ClinicalTrials.gov* ([NCT02249013](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02249013)). Consentimento informado por escrito foi obtido de todas as pacientes e os procedimentos se deram em conformidade com as diretrizes éticas correntes. Ainda, o estudo obteve fomento do Decit/SCTIE/MS - CNPq/FACEPE/SES-PE (Referência No.: APQ 0187-4.01/13) e FAPE/IMIP

RESULTADOS

Quinze pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio III de grande volume de doença tratadas inicialmente com quimioterapia neoadjuvante (*NACT*) no Sistema Único de Saúde foram alocadas para tratamento com *HIPEC* de curta duração entre julho de 2015 e julho de 2019. A mediana de idade das pacientes foi de 46,0 (42,0-59,5) anos, com os níveis séricos de CA125 pré-operatórios de 765,4 (514,4-1.530,2) U/mL. O número mediano de ciclos de *NACT* foi de 3 (3-4), do que resultou um índice de disseminação peritoneal (*PCI*; *Peritoneal Cancer Index*) mediano de 11,0 (8,0-15,5) no momento da *IDS/HIPEC* – e realizados após 30 (27,5-32) dias do último ciclo de *NACT*. Catorze pacientes completaram todos os seis ciclos de quimioterapia intravenosa como previsto, com tempo mediano para iniciar a quimioterapia adjuvante de 39,0 (35,0-49,3) dias.

O tempo de cirúrgico mediano foi de 490,0 (390,0-605,8) minutos e nenhuma ostomia foi realizada nesta coorte, apesar de nove pacientes terem sido submetidas a algum tipo de ressecção intestinal, como retossigmoidectomia ($n = 8$) ou colectomia parcial ($n = 1$). O tempo de permanência hospitalar foi de 5,0 (4,0-6,5) dias, com tempo de permanência mediano em UTI de 1,0 (1,0-1,0) dia. Quatro pacientes não tiveram quaisquer complicações pós-operatórias, enquanto 5 sofreram efeitos adversos menores G1/G2 e 6 tiveram efeitos adversos maiores G3, de acordo com a classificação NCI/CTCAE (*i.e.*: *National Cancer Institute/ Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 4.0. Dois pacientes necessitaram de reoperação devido a hemorragia pós-operatória ou infecção intra-abdominal G3, respectivamente. Por outro lado, não houve registros de mortes nesta coorte de pacientes.

Um questionário *EORTC QLQ-C30* basal e pelo menos um questionário de acompanhamento foram coletados de todas as pacientes. Treze (86,7%) pacientes responderam ao questionários após a *IDS/HIPEC*, enquanto onze (73,3%) respostas foram obtidas após finalizado todo o protocolo de tratamento. Os tempos medianos para responder aos questionários de acompanhamento foram de 32,0 (25,0-4,0) e 52,0 (31,5-92,5) dias, respectivamente. O segundo questionário de acompanhamento não foi aplicado em duas pacientes que iniciaram a quimioterapia adjuvante antes da avaliação do investigador. Dois pacientes não foram capazes de completar o último questionário evolutivo devido à progressão da doença ou ao tratamento de complicações pós-operatórias, respectivamente. Outra razão para não haver respostas para os questionários de avaliação após o final do tratamento foi a perda de seguimento por um curto período de tempo devido a razões pessoais das pacientes, em dois casos.

Não se observou diferença significativa ao longo do tempo na *HRQoL* em nenhum dos domínios funcionais ou sintomas ($p > 0,05$). O comprometimento transitório da *HRQoL* imediatamente após a *HIPEC* de curta duração tendeu a retornar aos limites basais ao final do tratamento interdisciplinar. A análise da evolução dos domínios funcionais e escalas de sintomas do questionário *EORTC QLQ-C30*, ao longo do tratamento, estão resumidos nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Evolução temporal do escores de domínios funcionais (EORTC QLQ-C30) em pacientes com câncer de ovário submetidas à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) de curta duração.

Domínios Funcionais	Questionários Evolutivos ¹			p-valor ²
	Basal	Após HIPEC	Após Protocolo	
Função física	86,7 (80 - 100)	66,7 (66,7-80)	86,7 (76,7-90)	0,066
Desempenho funcional	100,0 (50 - 100)	50,0 (16,7-66,7)	100,0 (75 - 100)	0,055
Função emocional	75,0 (33,3-87,5)	58,3 (41,7-91,7)	66,7 (38,9-91,7)	0,541
Função cognitivo	83,3 (66,7 - 100)	83,3 (50 - 83,3)	83,3 (58,3 - 100)	0,963
Função social	83,3 (58,3 - 100)	66,7 (33,3-100)	83,3 (58,3 - 100)	0,564
Estado global de saúde	83,3 (75 - 100)	66,7 (58,3-83,3)	83,3 (62,5-91,7)	0,295

¹As pacientes foram solicitadas a responder o questionário QLQ-C30 da EORTC antes do tratamento, após a HIPEC, e ao fim do tratamento multidisciplinar. Todas as respostas foram convertidos em escalas 0-100, de acordo com as diretrizes do EORTC. As mudanças ao longo do tempo de cada domínio funcional ou sintoma estão descritas em mediana (IQR, intervalo interquartil).

²Analisados pelo teste de Friedman ao nível de significância estatística bicaudal de 5% (i.e.: $p > 0,05$).

Tabela 2. Evolução temporal do escores de domínios funcionais (EORTC QLQ-C30) em pacientes com câncer de ovário submetidas à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) de curta duração.

Escalas de Sintomas	Questionários Evolutivos ¹			p-valor ²
	Basal	Após HIPEC	Após Protocolo	
Fadiga	22,2 (0-27,8)	33,3 (33,3-44,4)	33,3 (0-38,9)	0,065
Náusea e vômito	0,0 (0-16,7)	16,7 (0-16,7)	0,0 (0-16,7)	0,320
Dor	0,0 (0-33,3)	16,7 (0-50)	16,7 (0-50)	0,525
Dispneia	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,367
Insônia	0,0 (0-33,3)	33,3 (0-66,7)	0,0 (0-50)	0,411
Perda de apetite	0,0 (0-0)	33,3 (0-33,3)	0,0 (0-0)	0,311
Constipação	0,0 (0-33,3)	0,0 (0-66,7)	33,3 (16,7-66,7)	0,778
Diarreia	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,716
Dificuldades financeiras	33,3 (0-67,7)	33,3 (0 - 100)	33,3 (0-50)	1,000
Diarreia	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	0,716

¹As pacientes foram solicitadas a responder o questionário QLQ-C30 da EORTC antes do tratamento, após a HIPEC, e ao fim do tratamento multidisciplinar. Todas as respostas foram convertidos em escalas 0-100, de acordo com as diretrizes do EORTC. As mudanças ao longo do tempo de cada domínio funcional ou sintoma estão descritas em mediana (IQR, intervalo interquartil).

²Analisados pelo teste de Friedman ao nível de significância estatística bicaudal de 5% (i.e.: $p > 0,05$).

DISCUSSÃO

CRS primária seguida por quimioterapia sistêmica representa a base do tratamento para o EOC avançado¹³. No entanto, a HIPEC tem emergido como valiosa opção de tratamento interdisciplinar para pacientes com grande volume tumoral, baseando-se nos benefícios em termos de sobrevida, em longo prazo, da quimioterapia IP¹⁴, conforme dados recentes

do ensaio clínico holandês OV-HIPEC⁶. Neste contexto, apresentamos resultados em termos de HRQoL de nosso ensaio clínico de factibilidade, que explorou as potenciais vantagens de combinar a via IP para administração de quimioterapia sem a necessidade de cateteres abdominais, o sinergismo de hipertermia e os benefícios da NACT e de procedimentos de recuperação pós-operatória acelerados (i.e.: *fast-track recovery*) para promover rápida mobilidade, recuperação e alta

hospitalar de pacientes não candidatas à CRS primária. Desta forma, observou-se que este protocolo abrangente de tratamento não teve impacto significativo sobre a QoL, notando-se apenas piora transitória e não significativa no período pós-operatório, bastante semelhante ao que se tem observado ao se realizar IDS isoladamente.

Apesar de muitas críticas em torno da HIPEC se dirigirem à potencial morbidade inerente a abordagem de tratamento que combina CRS avançada, quimioterapia IP e hipertermia, grande estudo norte-americano explorou, recentemente, o uso de HIPEC para o tratamento de várias neoplasias peritoneais malignas. Os autores concluíram ser esta abordagem segura quando comparada a outros procedimentos oncológicos de porte cirúrgico semelhante, destacando-se que as altas taxas de complicações atribuídas à HIPEC presumivelmente decorriam do efeito da curva de aprendizado destes procedimentos¹⁵. Além disso, com base nos resultados de QoL do estudo OV-HIPEC⁷, evidências atuais indicam QoL e sintomas semelhantes entre os pacientes tratados com ou sem HIPEC durante a IDS. Em linha com estes resultados, revisão sistemática e meta-análise de 15 estudos, incluindo 1583 pacientes, também sugeriu que a CRS/HIPEC pode até conferir moderado benefício na HRQoL em pacientes com carcinomatose peritoneal¹⁶. Digno de nota, no relevante ensaio clínico⁶, ostomias intestinais foram realizados mais comumente entre as pacientes do grupo HIPEC (11% vs. 17%, $p = 0,19$) com taxa de ressecção intestinal de 24% em ambos os braços do estudo, o que contrasta nitidamente a taxa zero de ostomia em nosso estudo, apesar de 60% de nossas pacientes necessitarem de algum tipo de ressecção intestinal colorretal. Como descrito anteriormente, estas ostomias estão associadas a prejuízos clinicamente significantes e persistentes da QoL relacionada ao funcionamento intestinal, assim como dos domínios funcionais em pacientes submetidas a ressecções intestinais após a CRS/HIPEC¹⁷. Embora a reconstrução intestinal após estes procedimentos seja bem-sucedida na maior parte dos casos, taxas de complicações relativamente maiores também têm sido relatadas¹⁸. Por outro lado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratado com ou sem HIPEC no estudo OV-HIPEC em relação às queixas gastrointestinais, utilizando-se o questionário

EORTC QLQ-CR38 que aborda sintomas relevantes para pacientes submetidos a operações abdominais⁷.

Outros resultados discrepantes entre o ensaio clínico OV-HIPEC⁶ e o nosso estudo dizem respeito ao binômio de maior tempo operatório [338,0 (299,0-426,0) vs. 490,0 (390,0-605,8) minutos, respectivamente] e menor tempo de permanência hospitalar [10,0 (8,0-12,0) vs. 5,0 (4,0-6,5) dias, respectivamente] favorecendo o presente estudo. A duração da operação é frequentemente reflexo da complexidade dos procedimentos cirúrgicos e da carga tumoral, os quais estão intrinsecamente relacionadas com o aumento da morbidade pós-operatória e, conseqüentemente, com decréscimos da QoL. É também medida indireta da qualidade cirúrgica e da radicalidade operatória em operações oncológicas. Assim, aplicando conceitos atuais de recuperação pós-operatória acelerada em pacientes com EOC (tratadas com ou sem HIPEC)^{19,20} em associação a regime de curta duração de HIPEC que leva menos de uma hora no procedimento de quimioperfusão propriamente dito (dados não reportados), observamos rápida recuperação pós-operatória na população deste estudo, com tempo de internação hospitalar muito curto, morbidade manejável e sem comprometimento aparente da QoL relacionado ao tratamento em avaliação. Caso se confirmem melhores taxas de sobrevida com o protocolo deste estudo, esse poderá ser considerado como alternativa promissora ao regime de perfusão de 90 minutos do estudo OV-HIPEC⁶, uma vez que este protocolo abrangente de tratamento é mais simples para o paciente, cirurgião e cuidadores.

Nosso estudo foi limitado pelo lento recrutamento de pacientes, o que nos levou a rever o desenho e a antecipar a conclusão. Apesar dos esforços de outros centros oncológicos brasileiros para participar deste ensaio clínico, experimentamos as dificuldades relacionadas ao desenvolvimento de estudos cirúrgicos que exigem grandes mudanças das práticas cirúrgicas institucionais. Além disso, não aplicamos questionários complementares direcionados a domínios e funções específicas que poderiam melhorar a análise da QoL após procedimentos de CRS/HIPEC. Ao contrário, usamos apenas o questionário genérico EORTC QLQ-C30 que pode não captar adequadamente algumas mudanças em domínios e sintomas de relevância para mulheres

com EOC avançado. Outras limitações incluem não termos coletado um questionário de QoL basal antes do início da NACT, uma vez que nossa atenção foi dirigida para o componente CRS/HIPEC do nosso protocolo; além da falta de alguns dados do último questionário referentes a duas pacientes, devido à progressão da doença ou tratamento de complicações pós-operatórias, e tempo para coleta destes últimos questionários maior que o inicialmente planejado (i.e.: 3-6 semanas após o último ciclo de quimioterapia adjuvante). Isto pode ter atenuado o impacto negativo do tratamento sobre a QoL no contexto de estudo de pequena casuística. Por outro lado, destaca-se ser estudo pioneiro realizado no Brasil, que pode somar algumas evidências ao tema da QoL relacionada à HIPEC.

Concluindo, relatamos análise planejada da HRQoL em ensaio clínico pioneiro que avaliou a estratégia terapêutica abrangente de combinar quimioterapia perioperatória (i.e.: NACT e quimioterapia adjuvante), técnicas de CRS avançadas, procedimentos de aceleração da recuperação (i.e.: *fast-track recovery*) e HIPEC de curta duração para o tratamento do EOC em estágios avançados e com grande volume tumoral. Assim, não se observou prejuízo significativo relacionado à HIPEC sobre a QoL no contexto desta abordagem multidisciplinar.

ABSTRACT

Introduction: To evaluate the effect of short-course (i.e.: 30 minutes) HIPEC on health-related quality of life (HRQoL) in our feasibility study; [NCT02249013](#). **Methods:** A prespecified secondary end-point of our open-label, multicenter, single-arm, phase 2 trial on safety and efficacy was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30, version 3.0). Patients were required to complete the HRQoL questionnaire at baseline, after HIPEC, and after the end of the treatment. Changes of HRQoL over time were assessed by median scores for each domain and analyzed by Friedman's test at a significant two-sided level of 0.05. **Results:** Fifteen patients with high tumor burden EOC were recruited from our public health system between February 2015 and July 2019. A baseline EORTC QLQ-C30 questionnaire and at least one follow-up questionnaire was received from all of the patients. No significant difference over time in the QLQ-C30 summary scores was observed ($p > 0.05$). The transitory impairment on patients HRQoL immediately after the short-course HIPEC trended to return to baseline at the end of the multimodal treatment. **Conclusions:** We found no significant impairment of short-course HIPEC on patients HRQoL into the context of our comprehensive treatment protocol.

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

REFERÊNCIAS

1. Armstrong DK, Walker JL. Role of Intraperitoneal Therapy in the Initial Management of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Sep20;37(27):2416-9. doi: 10.1200/JCO.19.00671. Epub 2019 Aug 12.
2. Wright AA, Cronin A, Milne DE, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à *Rand Company (Medolla, Italy)* pela assistência técnica e a todos os enfermeiros, clínicos, cirurgiões e funcionários administrativos das instituições envolvidas pela ajuda no desenvolvimento deste projeto.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pelo Decit/SCTIE/MS – CNPq/FACEPE/SES-PE (APQ:0187-4.01/13) e FAPE/IMIP.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Concepção e desenho do estudo: Todos os autores, principalmente *Batista TP* e *Lustosa RJC*; Aquisição de dados: *Batista TP*, *Carneiro VCG*, *Sarmiento BJQ*, *Lopes A* e *Costa RLR*; Análise e interpretação dos dados: *Lustosa RJC*, *Batista TP*, *Mello MJG* e *Lima JTO*; Confecção do manuscrito: *Lustosa RJC* e *Batista TP*; Revisão crítica do conteúdo científico do manuscrito: Todos os autores, principalmente *Leão CS*, *Badiglian-Filho L* e *Mello MJG*; Suporte administrativo e material: *Leão CS*; Supervisão do estudo: *Leão CS* e *Badiglian-Filho L*.

- 2015 Sep10;33(26):2841-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.477.
3. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):27-32. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.013.
 4. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D; Gynecologic Oncology Group. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Feb1;25(4):437-43. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3494.
 5. Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, Teles ALB, Badiglian-Filho L, Leão C. Neoadjuvant chemotherapy followed by fast-track cytoreductive surgery plus short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: preliminary results of a promising all-in-one approach. *Cancer Manag Res.* 2017;9:869–878. Published 2017 Dec 13. doi:10.2147/CMAR.S153327.
 6. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230–40. doi:10.1056/NEJMoa1708618.
 7. Koole SN, Kieffer JM, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RH, et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019;S0748-7983(19)30444-5. doi:10.1016/j.ejso.2019.05.006.
 8. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ, et al. Cost Effectiveness of Interval Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer on the Basis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2041–50. doi:10.1200/JCO.19.00594.
 9. Spriggs DR, Zivanovic O. Ovarian Cancer Treatment - Are We Getting Warmer? *N Engl J Med.* 2018;378(3):293-294. doi: 10.1056/NEJMe1714556.
 10. Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced ovarian cancer. *Cancer.* 2019;125 Suppl 24:4594. doi:10.1002/cncr.32496.
 11. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(2):431–8. doi:10.1093/annonc/mdx754.
 12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76. doi:10.1093/jnci/85.5.365.
 13. Tsunoda AT, Ribeiro R, Reis RJ, et al. Surgery in ovarian cancer - Brazilian Society of Surgical Oncology consensus. *BJOG.* 2018;125(10):1243–1252. <https://doi:10.1111/1471-0528.15328>.
 14. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1460-6. doi: 10.1200/JCO.2014.55.9898.
 15. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e186847. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.68.
 16. Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014;23(4):199-210. doi:

- 10.1016/j.suronc.2014.10.002. Epub 2014 Oct 28.
17. Bayat Z, Taylor EL, Bischof DA, McCart JA, Govindarajan A. Impairments in Bowel Function, Social Function and Quality of Life After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(1):124-131. doi: 10.1245/s10434-019-07385-w. Epub 2019 May 9.
18. de Cuba EM, Verwaal VJ, de Hingh IH, van Mens LJ, Nienhuijs SW, Aalbers AG, et al. Morbidity associated with colostomy reversal after cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):883-90. doi:10.1245/s10434-013-3370-2.
19. Webb C, Day R, Velazco CS, Pockaj BA, Gray RJ, Stucky CC, et al. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program is Associated with Improved Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(1):303-312. doi: 10.1245/s10434-019-07900-z. Epub 2019 Oct 11.
20. Lindemann K, Kok PS, Stockler M, Jaaback K, Brand A. Enhanced Recovery After Surgery for Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of Interventions Trialed. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1274–1282. doi:10.1097/IGC.0000000000000981.

Recebido em: 19/03/2020

Aceito para publicação em: 27/04/2020

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Thales Paulo Batista

E-mail: t.paulo@outlook.com

