

# Avaliação da morbimortalidade e da sobrevida em pacientes portadores de carcinomatose peritoneal submetidos a cirurgia citorrredutora e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)

## *Assessing morbidity, mortality, and survival in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

JAIRO SEBASTIÁN ASTUDILLO VALLEJO<sup>1</sup> ; FABIO LOPES DE QUEIROZ<sup>1</sup> ; ANTÔNIO LACERDA FILHO<sup>1</sup> ; PAULO ROCHA FRANÇA NETO<sup>1</sup> ; BRENO XAIA MARTINS DA COSTA<sup>1</sup> ; RODRIGO ALMEIDA PAIVA<sup>1</sup> ; SILVÉRIO LEONARDO MACEDO GARCIA<sup>2</sup> ; SERGIO BOTREL SILVA<sup>3</sup> .

### R E S U M O

O diagnóstico de carcinomatose peritoneal (CP), indica um estágio avançado do câncer e em geral está associado a um mau prognóstico com sobrevida média variando de 6 a 12 meses. A cirurgia citorrredutora (CRS) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tem sido descrita como uma opção de tratamento para os pacientes portadores de CP primária como nos portadores de mesotelioma, ou secundária como em portadores de cancer colorretal ou pseudomixoma, até recentemente considerados sem possibilidade terapêutica. Objetivo: Avaliar os resultados do tratamento de pacientes portadores de CP submetidos a CRS + HIPEC. Foram analisadas as taxas complicações pós-operatórias, mortalidade e a sobrevida desses pacientes. Resultados: Foram incluídos 56 pacientes com CP, submetidos a c CRS + HIPEC, no período de Outubro 2004 a Janeiro 2020. A taxa de mortalidade foi de 3,8% e taxa de morbidade de 61,5%, sendo a ocorrência de complicações significativamente maior quanto maior o tempo cirúrgico ( $p < 0,001$ ). A sobrevida global pela curva de Kaplan-Meier foi de 81%, 74% e 53% em 12, 24 e 60 meses respectivamente. Já a sobrevida por diagnóstico nos mesmos períodos foi de 87%, 82%, 47% para os pacientes portadores de pseudomixoma e de 77%, 72% e 57% para pacientes portadores de câncer colorretal (Log -RANK 0,371,  $p = 0,543$ ). Conclusão: A CRS + HIPEC é uma opção de tratamento para pacientes portadores de CP primária ou secundária. Embora com taxa de complicações elevadas, pode proporcionar aumento da sobrevida quando comparado com resultados prévios da literatura e em alguns casos até a cura.

**Palavras-chave:** Neoplasias Peritoneais. Sobrevida. Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica. Procedimentos Cirúrgicos de Citorredução. Mortalidade.

### INTRODUÇÃO

O diagnóstico de carcinomatose peritoneal (CP), primária ou secundária, indica um estágio avançado do câncer e está associado a um mau prognóstico. No estudo multicêntrico europeu EVOCAPE I, as taxas de sobrevida mediana foram de 6,9 meses e 6,5 meses para câncer colorretal e gástrico associados a carcinomatose peritoneal, respectivamente. A taxa de sobrevida média em pacientes com câncer de ovário em estágio avançado varia de 12 a 23 meses e naqueles portadores de mesotelioma peritoneal maligno taxas de sobrevida inferiores a um ano são relatadas na maioria dos estudos<sup>1</sup>.

Em 1989 Chu et al. demonstrou os resultados de 100 pacientes com CP de diferentes origens, que eram 45 colorretal, 20 pâncreas, 6 gástricos, 4 intestino delgado, 2 apêndice, 2 primários desconhecidos e 21 diversos. A sobrevida média foi de 6 meses para origem colorretal, 0,7 meses para origem pancreática e 1 mês para origem gástrica<sup>2</sup>. Em 2002, Jayne et al. realizaram uma análise retrospectiva de 349 com CP de 3.019 pacientes com câncer colorretal, onde foi evidenciado que a sobrevida mediana foi de apenas 7 meses, sendo afetada pela extensão da CP e estágio do tumor primário<sup>3</sup>. Em 2015 um estudo sueco concluiu que a cirurgia citorrredutora mais HIPEC pode ser superior ao tratamento sistêmico

1 - Hospital Felício Rocho, Coloproctologia - Belo Horizonte - MG - Brasil 2 - Hospital Felício Rocho, Cirurgia Geral - Belo Horizonte - MG - Brasil 3 - Hospital Felício Rocho, Anestesiologia - Belo Horizonte - MG - Brasil

com oxaliplatina para pacientes com CCR e metástases peritoneais isoladas ressecáveis (sobrevida global média: 25 meses vs 18 meses,  $p=0,04$ )<sup>4</sup>. Kusamura et al., evidenciou também no seu estudo melhores resultados de sobrevida global em pacientes com pseudomixoma tratados com CRS mais HIPEC versus pacientes tratados só com CRS<sup>5</sup>.

A cirurgia citorreduzidora (CRS) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tem sido descrita como uma opção de tratamento para pacientes portadores CP, até recentemente considerados fora de possibilidade terapêutica<sup>6</sup>.

O uso da cirurgia citorreduzidora foi introduzido por J. V. Meigs para tratamento do câncer de ovário avançado com metástases peritoneais na década de 1930. O desenvolvimento dessa abordagem cirúrgica agressiva ganhou maior aceitação na comunidade científica nos anos 60 e 70 com a obtenção de resultados positivos no tratamento do pseudomixoma peritoneal e tumores metastáticos de ovário<sup>7</sup>. O desenvolvimento dessa técnica para o tratamento de algumas doenças do peritônio avançou até o século 20 e foi otimizado por Sugarbaker que propôs seis procedimentos específicos para a remoção do peritônio, para se alcançar uma citorredução completa<sup>8</sup>. Por outro lado, nos anos 70, outros estudos mostraram os possíveis benefícios de utilizar quimioterápicos aplicados diretamente no peritônio por via abdominal para o controle de implantes celômicos<sup>9</sup>. Já a hipertermia foi introduzida por Spratt et al. nos anos 1980<sup>10-12</sup>. Posteriormente Zimm et al. e Howell et al., em estudos de fases I e II, mostraram benefícios desse tratamento, e a cirurgia citorreduzidora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica se tornou o tratamento padrão para os pacientes portadores de pseudomixoma e mesotelioma peritoneal<sup>13,14</sup>.

Um corolário natural desses resultados foi a utilização desse tratamento para metástases peritoneais provenientes de outros sítios primários, como estômago, pâncreas, sarcomas e cólon. Embora em algumas dessas doenças os resultados iniciais não tenham sido bons, na doença peritoneal proveniente do câncer colorretal os resultados foram promissores. Elias et al., por exemplo, relataram sobrevida de até 50% em 5 anos em pacientes portadores de carcinomatose peritoneal submetidos a CRS e HIPEC com Oxaliplatina intrabdominal e 5-FU

venoso concomitante<sup>15</sup>. Recentemente o estudo Prodiges 7, não demonstrou benefícios de sobrevida entre os pacientes do grupo que realizou apenas a cirurgia citorreduzidora comparados àqueles do grupo submetido à citorredução e HIPEC<sup>16</sup>. Wisselink et al. no entanto questionam os resultados desse estudo ressaltando um tempo curto de exposição à droga, bem como a eficácia da própria droga que foi utilizada, reforçando que os resultados obtidos com uso da Oxaliplatina não poderiam ser extrapolados para os resultados da Mitomicina, outra droga utilizada na HIPEC<sup>17</sup>.

Ao longo dos anos, centros de tratamento de carcinomatose peritoneal foram estabelecidos nos Estados Unidos, Europa, Japão e no Brasil. A viabilidade, eficácia e segurança de CRS e HIPEC foram comprovadas em vários ensaios clínicos<sup>18,19</sup>.

A despeito do sucesso dos resultados iniciais prévios, ainda existem muitas controvérsias no uso da CRS + HIPEC e poucos estudos controlados prospectivos sobre o assunto. Além disso as características dos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento são muito heterogêneas, pois na maioria das vezes consiste de um tratamento de resgate, utilizado quando cirurgias prévias menos agressivas ou o tratamento oncológico sistêmico falharam, o que dificulta a comparação entre os diversos estudos. A falta de publicações com estudos clínicos de qualidade ou mesmo de dados retrospectivos consistentes fazem com que haja necessidade de publicações de resultados de diferentes serviços e regiões do mundo, bem como em diferentes tipos de tumores, para que conclusões mais definitivas possam ser tomadas sobre o benefício desse tratamento. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar os resultados obtidos pelo Centro de Tratamento de Doenças do Peritônio do Hospital Felício Rocho, bem como as taxas de mortalidade, morbidade e sobrevida dos pacientes com carcinomatose peritoneal de diferentes sítios, tratados com CRS e HIPEC.

## **MÉTODO**

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, realizado no Hospital Felício Rocho no período de outubro de 2004 a Janeiro 2020. O estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética

do mesmo hospital. Foram incluídos 56 pacientes, todos submetidos à CRS completa com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, todos foram operados pelo mesmo cirurgião após treinamento na técnica.

Foram incluídos pacientes portadores de carcinomatose peritoneal secundária a câncer colorretal e pseudomixoma peritoneal. Alguns casos de pacientes portadores de tumores raros como sarcoma e mesotelioma e pacientes portadores de tumor gástrico e de ovário submetidos a tratamentos cirúrgicos prévios e quimioterápicos que apresentaram recidiva peritoneal também foram incluídos.

Nos pacientes portadores de CP de origem colorretal, na maioria deles já tinham sido submetidos a tratamento cirúrgicos, sendo realizadas colectomias prévias. No caso dos pacientes portadores de CP por pseudomixoma e tumor de ovário, a maioria deles foram submetidos a laparotomia e laparoscopias prévias onde foi realizado o diagnóstico de carcinomatose peritoneal e posteriormente foram encaminhados para nosso serviço de tratamento de doenças de peritônio.

Todos os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve ou ressonância magnética nuclear (RMN) do abdome e da pelve para avaliar a extensão da doença e afastar metástases a distância. No caso de lesões duvidosas, como metástases pulmonares, ósseas ou em linfonodos retroperitoneais, que poderiam contraindicar o procedimento foi realizada tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e quando presentes os pacientes não foram submetidos ao procedimento de CRS e HIPEC. A presença de metástases hepáticas ressecáveis não foi critério isolado para contraindicar o procedimento, desde que fosse possível realizar ressecção completa das mesmas.

Os pacientes considerados aptos para a cirurgia foram submetidos a laparotomia ampla e avaliado o índice de carcinomatose peritoneal (ICP)<sup>20</sup>. Após a laparotomia foram considerados aptos para a cirurgia citorreduzidora os pacientes portadores de câncer colorretal com ICP de até 24 e com ICP de até 39 para portadores de pseudomixoma, mesotelioma e câncer de ovário. Após calculado ICP se realizou o procedimento de Citorredução Completa (CC), que foi avaliado com o CC score, no qual uma pontuação CC-0 indica que

não existe tumor visível após citorredução, pontuação CC-1 indica que os nódulos tumorais que persistem após a citorredução são <2,5mm; uma pontuação CC-2 indica nódulos tumorais entre 2,5mm e 2,5cm; e uma pontuação CC-3 indica nódulos tumorais >2,5cm ou uma confluência de nódulos tumorais irressecáveis em qualquer local. Foi realizada a ressecção de órgãos acometidos quando necessário e dos implantes peritoneais separadamente quando indicado. Segmentos do peritônio acometidos por implantes foram ressecados conforme procedimentos descritos por Sugarbaker<sup>7</sup>. Após a citorredução completa os pacientes foram submetidos a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com temperatura entre 40°C e 42°C. Os esquemas de drogas utilizadas para a quimioterapia intraperitoneal foram a Mitomicina C (35mg/m<sup>2</sup>) durante 90 minutos<sup>17</sup>, Oxaliplatina (460mg/m<sup>2</sup>) intrabdominal, por 30 minutos, associadas com 5-FU venoso (20mg/m<sup>2</sup>) administrado 30 minutos antes da perfusão abdominal<sup>17</sup> ou Cisplatina por 90 minutos<sup>17,21</sup>, utilizados em 4 casos. Na maioria dos pacientes foi usada a técnica aberta do “Coliseu”<sup>18</sup> e em alguns casos a técnica fechada. Após a QT foi realizada revisão da cavidade e irrigação com SF 0,9%. Em seguida o abdome foi fechado e os drenos utilizados para a QT foram deixados in situ e retirados nos dias seguintes quando apresentassem drenagem menor que 100ml em 24 horas. Os pacientes foram ou não encaminhados para o centro de tratamento intensivo por indicação conjunta das equipes de anesthesiologia e cirurgia<sup>20,21</sup>.

Para avaliação dos resultados globais do serviço, no tratamento de pacientes portadores de carcinomatose peritoneal, foram analisados os dados demográficos dos pacientes como sexo, idade, índice de carcinomatose peritoneal, tempo de cirurgia, tempo de internação em terapia intensiva, estadia hospitalar e análise da ocorrência de complicações de acordo com a classificação de Clavien-Dindo<sup>22,23</sup>. Nos pacientes portadores de tumor de cólon e pseudomixoma peritoneal, a análise dos resultados foi feita separadamente de acordo com o tipo de tumor primário. Nos pacientes portadores de sarcoma, mesotelioma, tumor de ovário e tumor gástrico, não foi possível uma análise detalhada dos resultados em decorrência da pequena amostra de cada tipo desses tumores. Foi avaliada taxa de sobrevida global, sobrevida livre de doença e feita análise comparativa de sobrevida

dentro de cada grupo de acordo com o tipo de tumor primário e da droga utilizada na HIPEC.

### Análise estatística

Os dados quantitativos foram apresentados pelas medidas descritivas média, mediana, desvio-padrão e percentis e os dados categóricos pelas frequências absoluta e relativa. Os dados quantitativos foram testados quanto à Normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A ANOVA foi utilizada para comparar as médias e as comparações múltiplas pelo Teste T3 de Dunnet. As curvas de sobrevida global e livre de doença foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas de sobrevida global pelo teste de Log-Rank. Em todos os testes foi utilizado um nível de significância de 5%. Software SPSS versão 23.0.

## RESULTADOS

Foram incluídos 56 pacientes portadores de carcinomatose peritoneal, submetidos a cirurgia citorrredutora completa e HIPEC, no período de outubro

2004 a janeiro 2020 no Centro de Tratamento de Doenças do Peritônio do Hospital Felício Rocho. Todos os pacientes tinham carcinomatose peritoneal e foi realizado uma cirurgia CCO. Trinta e seis pacientes (64%), eram do sexo feminino, 24 pacientes (42%) tinham diagnóstico de Pseudomixoma, 19 (33%) com CCR e 13 (23%) tinham outras doenças como: 01 câncer gástrico, 7 câncer de ovário, 2 mesotelioma, 01 sarcoma e 01 tumor neuroendócrino (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes por sexo e diagnóstico (n=56).

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	36	64,3
Masculino	20	35,7
Diagnóstico		
CCR	19	33,9
Pseudomixoma	24	42,9
Outros	13	23,2

A idade média dos paciente foi de 51,1 anos, com tempo médio de internação hospitalar de 16,9 dias, sendo 8 dias de internação no CTI. O tempo médio de duração da cirurgia foi 7,9 horas, variando de 1 a 16h (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes submetidos a CRS + HIPEC, de acordo com idade, tempo de internação e duração da cirurgia (n=56).

Variáveis	n*	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentis
							25      75
Idade	56	51,1	14,3	14,0	84,0	52,5	43,3      60,5
Cirurgia (h)**	47	7,9	3,4	1,0	16,0	7,0	5,3      10,2
HIPEC -TEMPO	52	74,3	23,0	30,0	90,0	90,0	60,0      90,0
CTI (dias)	55	8,0	8,7	1,0	37,0	4,0	2,0      10,0
Internação (dias)	54	16,9	12,0	4,0	53,0	12,0	8,0      23,0

\*número; \*\*horas; HIPEC: quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; CTI: centro terapia intensiva.

O índice de carcinomatose peritoneal médio de todos o pacientes foi de 15, sendo respectivamente 11 para CCR, 18 para pseudomixoma e 14 para as outras doenças. O índice de carcinomatose peritoneal de acordo com o diagnóstico está descrito na Tabela 3.

Houve complicações em 32 pacientes (61,5%), sendo grave (tipo IV de Clavien-Dindo) em 23 pacientes. A taxa de mortalidade foi de 3,8% (Tabela 4). A ocorrência de complicações foi significativamente maior quanto maior o tempo cirúrgico ( $p < 0,001$ ) (Tabela 5).

As principais complicações de leves até mais graves classificadas segundo o Score de Clavien-Dindo foram: infecção de ferida operatória, infecção de trato urinário, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, pneumotórax e óbito.

Analisando os dois grupos de pacientes com CCR e Pseudomixoma, que são as patologias mais frequentes constatamos que a taxa de complicações para pacientes com CCR foi de 63% e para o grupo de Pseudomixoma foi de 50%, sendo a SIRS a complicação mais frequente.

**Tabela 3** - Índice de Carcinomatose Peritoneal por Diagnóstico (n=56).

ICP	n*	Média	Desvio Standard	Erro Standard	95% intervalo de confiança da média		Mínimo	Máximo
					Limite inferior	Limite superior		
CCR	19	11,16	5,805	1,332	8,36	13,96	2	24
PSEUDOMIXOMA	24	18,50	12,752	2,603	13,12	23,88	0	39
OUTROS	13	14,38	6,923	1,920	10,20	18,57	3	27
Total	56	15,05	10,001	1,336	12,38	17,73	0	39

\*número; ICP: índice de carcinomatose peritoneal; CCR: câncer colorretal.

**Tabela 4** - Ocorrência de complicações de acordo com classificação de Clavien - Dindo.

Variáveis	n*	%
Complicações		
N**	20	38,5
I	3	5,8
II	3	5,8
III	1	1,9
IV	23	44,2
V	2	3,8

\*número; \*\*Não complicações

**Tabela 5** - Frequência de complicações dos paciente submetidos a cirurgia citorreduutora + HIPEC, de acordo com o tempo cirúrgico.

Tempo de cirurgia (horas) e Complicações	n	Média	Desvio Padrão	IC 95%		Mínimo	Máximo	Valor p*	Comparações Múltiplas	Valor p**
Sem complicações	18	5,9	2,1	4,9	6,9	1,0	10,0	<0,001	N x I e II	0,681
I e II	5	6,7	1,4	5,0	8,4	5,0	8,0		N x III IV	<0,001
III, IV, e V	22	9,8	3,6	8,2	11,4	4,0	16,0		I e II x III e IV	0,17

\*ANOVA; \*\*T3 de Dunnet.

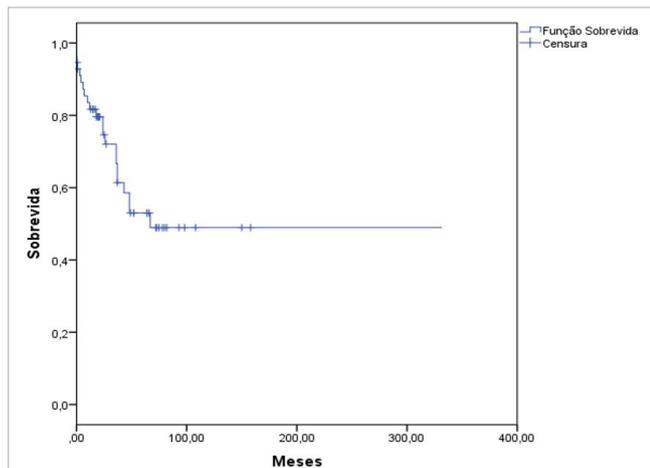
Houve tendência a maior taxa de complicações graves tipo IV em 19 (50%) de 38 pacientes, com 2 (5%) nos pacientes que usaram Mitomicina, independentemente do tipo de tumor ( $p=0,078$ ), tendo ocorrido complicações óbitos. Por outro lado, ocorreram complicações graves em 5 (36%) de 14 pacientes que usaram a Oxaliplatina (Tabela 6).

**Tabela 6** - Frequência de complicações pela classificação de Clavien-Dindo pelo tipo de quimioterapia utilizado, Mitomicina versus oxaliplatina em pacientes submetidos a cirurgia citorreduutora + HIPEC ( $p=0,078$ ).

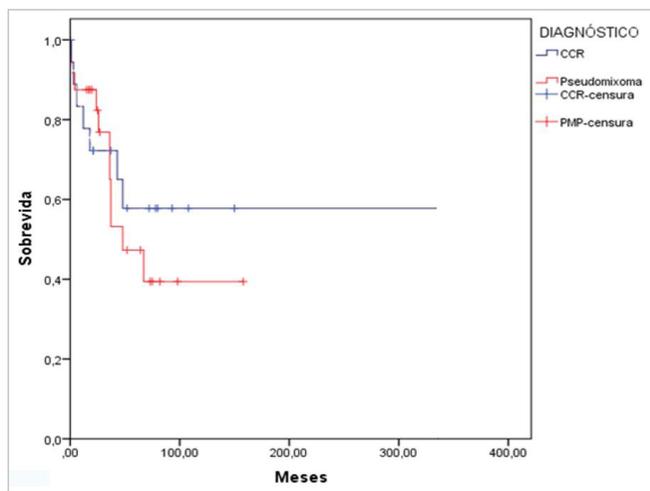
Variáveis	Não	I	II	III	IV	V	Total
Mitomicina ICP médio 16,6	12 (31%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	19 (50%)	2 (5%)	38
Oxaliplatina ICP médio 12,7	8 (57%)	1 (7%)	-	-	5 (36%)	-	14

A sobrevida global pela curva de Kaplan-Meier foi de 81% em 12 meses, 74% em 24 meses e 53% em 5 anos (Gráfico 1). Já a sobrevida por diagnóstico nos mesmos períodos foi de 87%, 82%, 47% para os pacientes portadores de pseudomixoma e de 77%, 72% e 57% para pacientes portadores de

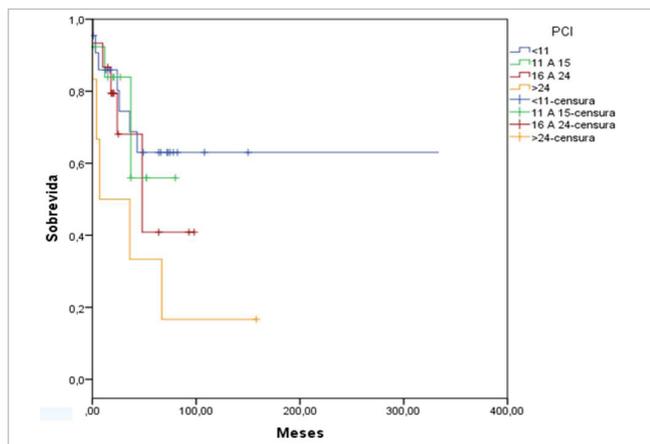
câncer colorretal (Log -RANK 0,371,  $p=0,543$ ) (Gráfico 2).



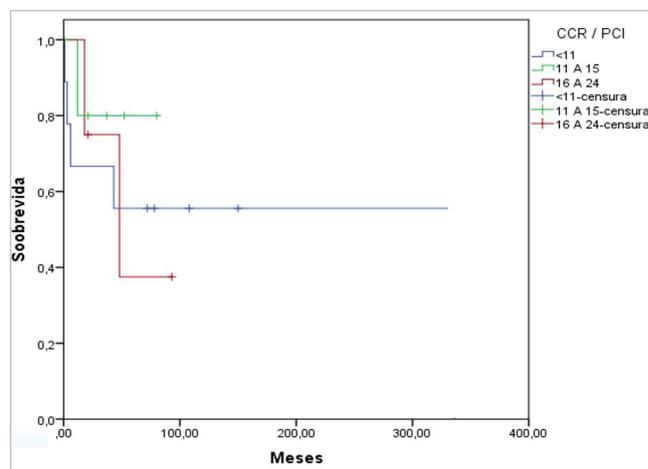
**Gráfico 1.** Sobrevida Global dos pacientes submetidos a cirurgia citorredutora + HIPEC.



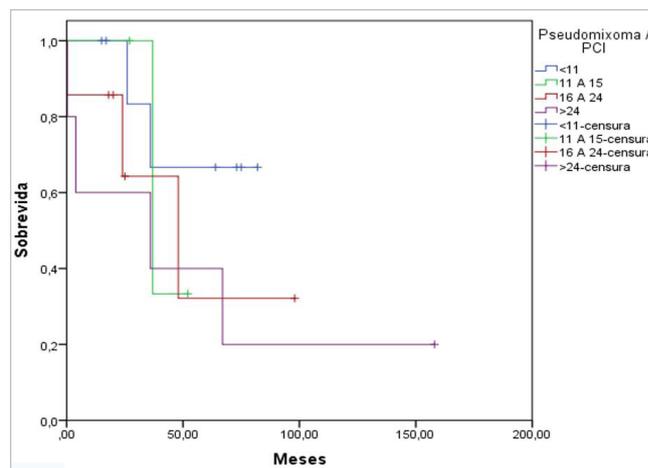
**Gráfico 2.** Sobrevida por Diagnóstico de CCR e Pseudomixoma dos pacientes submetidos a cirurgia citorredutora + HIPEC (Log -RANK 0,371,  $p=0,543$ ).



**Gráfico 3.** Sobrevida por Diagnóstico de CCR e Pseudomixoma dos pacientes submetidos a cirurgia citorredutora + HIPEC (Log -RANK 0,371,  $p=0,543$ ).



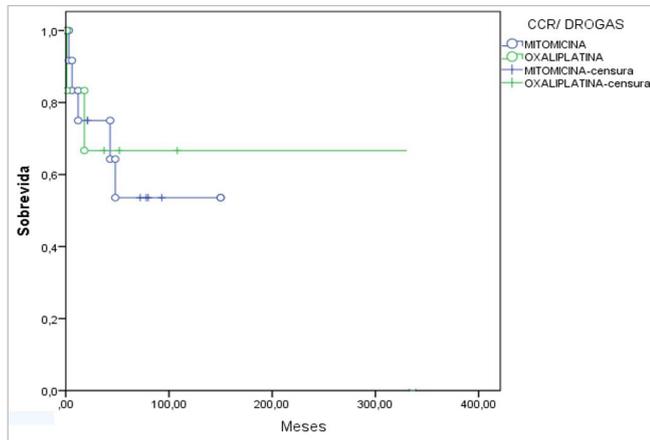
**Gráfico 4.** Sobrevida dos pacientes portadores de câncer colorretal submetidos a cirurgia citorredutora e HIPEC de acordo com o índice de carcinomatose peritoneal ( $p=0,733$ ), ( $n=19$ ).



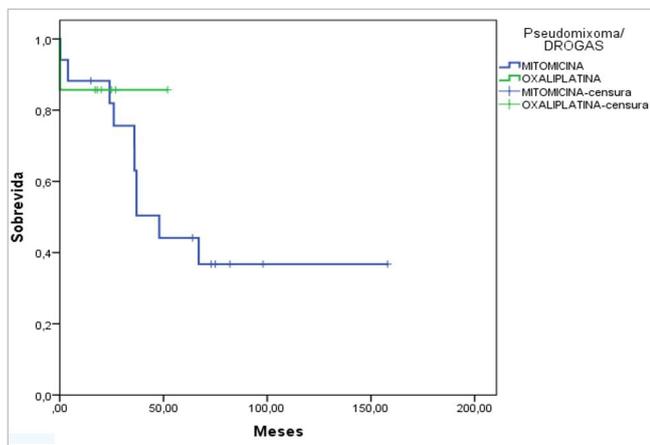
**Gráfico 5.** Sobrevida dos pacientes portadores de Pseudomixoma submetidos a cirurgia citorredutora e HIPEC de acordo com o índice de carcinomatose peritoneal ( $p=0,447$ ), ( $n=24$ ).

Quanto à sobrevida de pacientes com outros diagnósticos foi menor, sendo de 56% em 24 meses.

A sobrevida dos pacientes portadores de câncer colorretal submetidos à cirurgia citorredutora e HIPEC de acordo com a quimioterapia utilizada está demonstrada no Gráfico 6, os pacientes portadores de câncer colorretal tratados com oxaliplatina tiveram sobrevida de 73% em 60 meses e os tratados com Mitomicina de 55%, não sendo evidenciado uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,831$ ). Não houve também uma diferença significativa na sobrevida em 5 anos, nos portadores de pseudomixoma tratados com oxaliplatina quando comparados aos que receberam Mitomicina (80% x 50%,  $p=0,601$ ) (Gráfico 7).

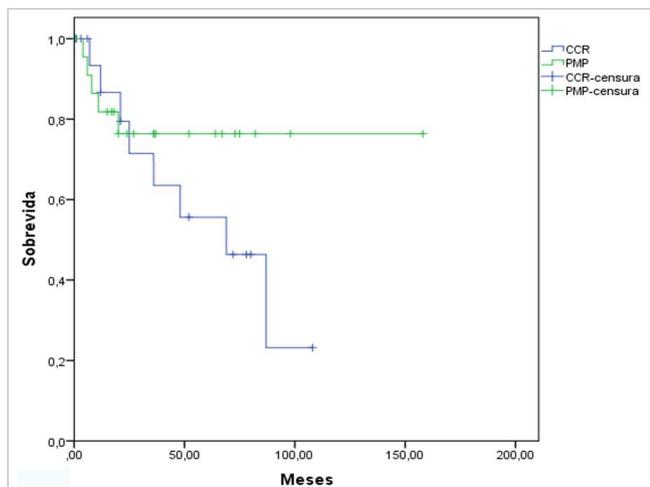


**Gráfico 6.** Sobrevida de acordo com o diagnóstico (CCR) e tipo de droga utilizada para HIPEC ( $p=0,831$ ), ( $n=19$ ).



**Gráfico 7.** Sobrevida de acordo com o diagnóstico (Pseudomixoma) e tipo de droga utilizada para HIPEC ( $p=0,601$ ), ( $n=24$ ).

A sobrevida livre de doença foi de 86% em 12 meses e 55% em 60 meses nos pacientes com CCR e 81% em 12 meses e 76% em 60 meses nos pacientes com pseudomixoma ( $p=0,248$ ) (Gráfico 8).



**Gráfico 8.** Sobrevida Livre de Doença segundo diagnóstico (câncer colorretal e pseudomixoma) ( $p=0,248$ ) ( $n=43$ ).

## DISCUSSÃO

A carcinomatose peritoneal primária ou secundária indica um estágio avançado da doença. O tratamento sistêmico apresenta resultados frustrantes e a utilização da cirurgia citorrredutora e HIPEC proporciona melhores resultados com aumento da sobrevida global e livre de doença, embora com altas taxas de morbimortalidade, em decorrência de cirurgias extensas muitas vezes realizadas em pacientes já debilitados por tratamentos oncológicos ou cirúrgicos prévios. Dessa forma é muito importante que os serviços que realizam a CRS + HIPEC analisem periodicamente seus resultados gerais de morbidade e mortalidade, que se devem muito mais ao trauma cirúrgico em si, associado aos efeitos da quimioterapia hipertérmica, experiência da equipe multidisciplinar e indicação do tratamento, do que ao tipo de tumor primário especificamente. Também é importante a observação dos resultados de sobrevida a longo prazo, mesmo nos tumores menos frequentes como sarcomas, mesotelioma e tumores de ovário para orientar a indicação dessa modalidade terapêutica nesses tipos de tumores.

Nosso estudo evidenciou que a sobrevida global de pacientes com CP submetidos a CSR e HIPEC foi de 81% em 12 meses, 74% em 24 meses e 66% em 36 meses. Resultados superiores aos relatados no estudo europeu EVOCAPE I e em series históricas na literatura que realizaram apenas a cirurgia citorrredutora<sup>5,24</sup>.

Os resultados de sobrevida global em pacientes portadores de pseudomixoma, foram de 87% em 12 meses, 82% em 24 meses e 47% em 5 anos, confirmando os resultados relatados por Sugarbaker assim como de duas publicações da Mayo Clinic de 1990<sup>24</sup>, que relataram uma sobrevida de 10 anos de 32% para Pseudomixoma de baixo grau e uma sobrevida de 5 anos de 6% para adenocarcinoma do apêndice que foram submetidos a CSR só, reafirmando o papel da CSR mais HIPEC no tratamento deste tipo de patologia.

Nos pacientes portadores de carcinomatose peritoneal proveniente de câncer colorretal a SG foi de 77% em 12 meses, 72% em 24 meses e 57% em 5 anos. Elias et al., também relataram que a sobrevida de pacientes com CCR com CP tratados com CSR e HIPEC pode chegar de até 50% em 5 anos. Recentemente o

estudo Prodiges 7, encontrou resultados da sobrevida global piores, e além disso não demonstrou benefícios de sobrevida entre os pacientes do grupo que realizou apenas a cirurgia citorreduzidora com aqueles do grupo submetido à citorredução + HIPEC<sup>16</sup>. Wisselink et al. em um outro estudo sobre o assunto, questionam os resultados do Prodiges 7 ressaltando o tempo curto de exposição à droga durante a HIPEC, bem como a eficácia da própria droga que foi utilizada, reforçando ainda que os resultados obtidos com uso da Oxaliplatina não poderiam ser extrapolados para resultados com a Mitomicina, outra droga utilizada na HIPEC<sup>17</sup>. Os dados do nosso estudo, embora não tenha um grupo controle, sugerem que a CRS + HIPEC proporcionam melhores resultados de sobrevida global e livre de doença para os pacientes portadores de CCR quando comparados com séries históricas da literatura<sup>1</sup> que realizaram apenas a citorredução ou quimioterapia sistêmica, que apresentam sobrevida muito reduzida.

Um outro fator que pode ser importante para o resultado do tratamento é o paciente ter sido exposto previamente à droga que será utilizada na HIPEC, o que poderia gerar resistência das células implantadas no peritônio, reduzindo assim seu efeito. Wisselink et al. consideram que a realização do CRS + HIPEC com a Mitomicina é uma melhor opção para o tratamento dos pacientes com CCR, uma vez que o tempo de exposição à droga é maior, em torno de 90 minutos e em geral as células tumorais desses pacientes ainda não foram expostas a essa droga que não é utilizada no tratamento sistêmico do CACR<sup>17</sup>. Outros autores como Glockzin et al. sugeriram que o uso de oxaliplatina para quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, em combinação com 5-FU intravenoso, não aumenta a morbidade perioperatória, podendo melhorar os resultados. Ele conclui que a oxaliplatina deve ser considerada nos protocolos padrão para HIPEC em pacientes com carcinomatose peritoneal decorrente de adenocarcinoma apendicular e colorretal<sup>25,26</sup>. Recentemente a descontinuidade do fornecimento da Mitomicina pela indústria farmacêutica dificultou o uso dessa droga para a realização da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Os resultados em nosso estudo, apesar de não terem mostrado uma diferença estatística significativa com respeito a ICP, demonstrou assim como outros estudos

da literatura, que a sobrevida global pode ser maior em pacientes com ICP <11, o que seria esperado pelo menor volume de doença<sup>1</sup>, e os resultados podem ainda melhorar nos portadores de pseudomixoma quando comparados com CCR, provavelmente por tratar-se de uma doença menos agressiva e mais indolente. No grupo de pacientes com CCR aqueles com ICP entre 11-15, apresentaram uma tendência a melhores resultados na sobrevida, o que também foi evidenciado no estudo Prodiges 7, no qual, na análise de subgrupos, os pacientes com ICP de 11-15 submetidos a CRS + HIPEC tiveram uma sobrevida global mediana de 41,6 meses versus 32,7 meses naqueles que foram submetidos apenas a cirurgia ( $p=0,0209$ )<sup>16</sup>. Sugerindo que um ICP >15 impacta negativamente na sobrevida dos pacientes portadores de CCR e aqueles com ICP menor que 11 talvez não tenham benefício da HIPEC, ou o benefício não é compensado pela ocorrência de complicações e mortalidade cirúrgica.

Na análise comparativa dos dados desse estudo, não houve diferença na sobrevida global de acordo com o tipo de droga utilizada (Oxaliplatina x Mitomicina) tanto para pacientes portadores de pseudomixoma quanto para os portadores de câncer colorretal. Zhang et al., na conclusão do seu estudo, relatam que a Oxaliplatina e Mitomicina poderiam alcançar sobrevida comparável quando utilizadas em HIPEC para carcinomatose em CCR.

A CRS + HIPEC tem uma alta taxa de complicações. No nosso estudo a taxa global de complicações de acordo com a classificação Clavien-Dindo foi de 61,5% sendo que o óbito nos primeiros 30 dias ocorreu em 3,8% dos pacientes. Além disso ficou demonstrado que a ocorrência de complicações foi significativamente maior quanto maior o tempo cirúrgico.

A taxa de complicações associadas a realização da HIPEC com Oxaliplatina é maior. No estudo Prodiges 7 a taxa de complicações observada com a utilização da Oxaliplatina foi elevada, em torno de 42% dentro dos 30 dias após cirurgia. Zhang et al., considerando a maior incidência de complicações associadas à oxaliplatina, do que com a Mitomicina, consideram essa última opção como mais segura para ser adotada nas rotinas clínicas. Em nosso estudo o quimioterápico mais utilizado foi a mitomicina, aplicada em 38 pacientes versus 14 que receberam oxaliplatina. Complicações graves (Score Clavien-Dindo IV) ocorreram em 50% dos pacientes

que receberam mitomicina e em 36% nos pacientes que usaram oxaliplatina ( $p=0,078$ ), demonstrando uma tendência para uma maior taxa de complicações com a mitomicina, ao contrário do que é relatado na literatura. Esses resultados poderiam ser explicados pelo maior número de pacientes que receberam mitomicina, assim como ICP mais alto nesse grupo, além do número total de pacientes da amostra ser pequeno.

Comparando nosso estudo com o publicado por Rabelo et al. em 2012 no mesmo centro hospitalar, podemos constatar um aumento importante na sobrevida em 12 meses de 61% para 81% e diminuição da taxa de complicações de 83% para 61% observado no presente estudo. Esses dados evidenciam que melhores resultados podem ser obtidos com o aumento da experiência da equipe multidisciplinar e uma melhor seleção de paciente que ocorre com a amadurecimento dos profissionais envolvidos<sup>27</sup>.

Pacientes portadores de carcinomatose peritoneal encontram-se em uma fase avançada da doença, com sobrevida limitada e poucas opções de tratamento. A combinação da CRS + HIPEC no tratamento desses pacientes pode aumentar a sobrevida, possivelmente mesmo naqueles portadores de CCR, e em casos de pseudomixoma e mesotelioma até alcançar a cura da doença. Não há consenso entre os diversos autores sobre o esquema de quimioterapia ideal a ser utilizado para a HIPEC. Pacientes com ICP menor tiveram maior sobrevida e nos portadores de CCR o maior benefício foi no grupo com ICP entre 11 e 15. A taxa de mortalidade encontrada foi aceitável, porém a CRS + HIPEC comporta uma alta taxa de morbidade,

reforçando o conceito de que esses procedimentos devem ser uma opção terapêutica para pacientes muito bem selecionados e realizados por uma equipe bem treinada, com experiência na técnica e em procedimentos de alta complexidade. Mesmo pacientes portadores de tumores raros como sarcomas e mesotelioma com carcinomatose e naqueles portadores de carcinomatose proveniente de tumores gástricos e de ovário que não responderam adequadamente aos tratamentos convencionais a CRS + HIPEC, pode ser uma opção de tratamento, com intenção de prolongar a sobrevida e reduzir a ocorrência de complicações abdominais como ascite e obstrução intestinal. Nesses casos a indicação deve ser individualizada e compartilhada com o paciente e com o oncologista.

Entre as deficiências do nosso estudo ressaltamos o número pequeno da amostra, não ter um grupo controle que não recebeu HIPEC e o fato de não ter havido randomização para o tipo de droga utilizada, Oxaliplatina versus Mitomicina.

## CONCLUSÃO

A realização de mais estudos prospectivos randomizados comparativos são necessários para determinar os benefícios ou não da associação da HIPEC à CRS principalmente nos pacientes portadores de CCR. Também há necessidade de mais estudos para definir qual o melhor regime de tratamento a ser utilizado principalmente no tangente à morbidade, mortalidade e resultado oncológico a longo prazo nos pacientes portadores carcinomatose peritoneal.

## ABSTRACT

*Peritoneal carcinomatosis (PC) indicates advanced stage cancer, which is generally associated with a poor outcome and a 6 to 12 months. Cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an option for treating patients with primary PC, such as mesothelioma, or secondary PC, such as colorectal cancer (CRC) or pseudomixoma. Until recently, such patients were deemed untreatable. Objective: The purpose of this study was to assess the results of CRS + HIPEC in patients with PC. Postoperative complications, mortality and survival rates were evaluated according to the diagnosis. Results: Fifty-six patients with PC, undergoing full CRS + HIPEC between October 2004 and January 2020, were enrolled. The mortality rate was 3.8% and the morbidity rate was 61.5%. Complications were significantly higher in proportion to the duration of surgery ( $p<0.001$ ). The overall survival rates, as shown in the Kaplan-Meier curve, were respectively 81%, 74% and 53% at 12, 24 and 60 months. Survival rates according to each diagnosis for the same periods were 87%, 82% and 47% in patients with pseudomixoma, and 77%, 72% and 57% in patients with CRC (log-rank 0.371,  $p=0.543$ ). Conclusion: CRS with HIPEC is an option for patients with primary or secondary PC. Although complication rates are high, a longer survival rate may be attained compared to those seen in previously published results; in some cases, patients may even be cured.*

**Keywords:** Mortality. Survival. Peritoneal Diseases. Cytoreduction Surgical Procedures. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.

## REFERÊNCIAS

1. Sugarbaker P. Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(8):62. doi: 10.1007/s11912-018-0703-0.
2. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989;63(2):364-7. doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cncr2820630228>3.0.co;2-v.
3. Jayne D, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89(12):1545-50. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x.
4. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, Frödin JE, Torkzad M, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer.* 2016;53:155-62. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.017.
5. Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 2021;156(3):e206363. doi:10.1001/jamasurg.2020.6363.
6. Solaini L, D'Acapito F, Passardi A, Framarini M, Tauceri F, Di Pietrantonio D, et al. Cytoreduction plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: a single-center cohort study. *World J Surg Oncol.* 2019;17:58. doi: 10.1186/s12957-019-1602-z.
7. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):18-28. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106.
8. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004.
9. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(1):1-11.
10. Palta JR. Design and Testing of a Therapeutic Infusion Filtration System. Columbia, MO: University of Missouri; 1977.
11. Morano W, Aggarwal A, Love P. et al. Intraperitoneal immunotherapy: historical perspectives and modern therapy. *Cancer Gene Ther.* 2016;23(11):373-81. doi: 10.1038/cgt.2016.49.
12. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusionsystem in canines. *Cancer Res.* 1980;40(2):253-5.
13. Zimm S, Cleary SM, Lucas WE, Weiss RJ, Markman M, Andrews PA, et al. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide. *Cancer Res.* 1987;47(6):1712-6.
14. Howell SB, Zimm S, Markman M, et al. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5(10):1607-12. doi: 10.1200/JCO.1987.5.10.1607.
15. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):681-5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
16. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):256-66. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
17. Wisselink DD, Braakhuis LLF, Gallo G, van Grevenstein WMU, van Dieren S, Kok NFM, et al. Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;142:119-29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.014.
18. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy:

- retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):63-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1808.
19. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5. doi: 10.1186/1477-7819-7-5.
  20. Sugarbaker PH. Prevention and treatment of peritoneal metastases: a comprehensive review. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(1):3-23. doi: 10.1007/s13193-018-0856-1.
  21. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):29-44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
  22. Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, et al. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(3):141-8. doi:10.1590/0100-69912016003001.
  23. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
  24. Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma Peritonei: Natural history and treatment. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):511-9. doi: 10.1080/02656736.2017.1310938.
  25. Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):574-8. doi: 10.1002/jso.23228.
  26. Zhang X, Wu Q, Wei M, Deng X, Gu C, Wang Z. Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(10):1831-1839. doi: 10.1007/s00384-020-03702-y.
  27. Rabelo F, Queiroz F, Rego R, Costa B, Lamounier P, Oliveira T, et al. Multimodal treatment of peritoneal malignancies - results of the implantation in a tertiary hospital. *J Coloproctol (Rio J)*. 2012;32(2):106-12. doi: 10.1590/S2237-93632012000200002.

Recebido em: 13/07/2022

Aceito para publicação em: 19/09/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Jairo Sebastián Astudillo Vallejo

E-mail: jairo\_as05@hotmail.com

