



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 40 • Março 2017

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Abordagem Terapêutica da Carcinomatose Peritoneal em doentes com Carcinoma Colorretal

Therapeutic Approach of Peritoneal Carcinomatosis in patients with Colorectal Carcinoma

Ana Margarida Saraiva Santos Mosca¹, Laura Elisabete Barbosa²

¹ Mestrado Integrado de Medicina, Interna de formação específica de Medicina Interna, Hospital de Braga

² Assistente Graduada de Cirurgia Geral, Hospital de S. João

RESUMO

A carcinomatose peritoneal (CP) é uma fase avançada da evolução do carcinoma colorretal que está associada a um mau prognóstico. A CP era compreendida como uma doença incurável, o tratamento consistia numa abordagem meramente paliativa. Durante as últimas décadas surgiram novas opções terapêuticas; a cirurgia citorrredutora combinada com a quimioterapia intraperitoneal foi proposta como possibilidade terapêutica em doentes com carcinomatose peritoneal com origem no carcinoma colorretal (CCR). Estudos recentes defendem que esta nova abordagem pode promover um aumento da sobrevida em doentes selecionados. O conceito consiste em interpretar a CP como uma metastização regional da doença, suscetível a tratamento locoregional. Contudo, o resultado obtido depende da seleção adequada dos doentes submetidos a esta abordagem terapêutica: doentes com doença peritoneal limitada em que se verifica uma citorredução completa, apresentam benefício. Nesta revisão serão discutidas as indicações, os aspetos técnicos, as limitações, os resultados obtidos e os desafios desta nova abordagem terapêutica nos doentes com carcinomatose peritoneal com origem no CCR.

Palavras chave: *Carcinoma colorretal, Carcinomatose peritoneal, Quimioterapia intraperitoneal, HIPEC.*

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis is an advanced stage of colorectal cancer, with poor prognosis, that has been regarded as an untreatable condition, suitable only for palliative treatment. Over the last decades new treatment options have emerged; cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy has increasingly gain acceptance as a treatment for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. Recent clinical studies have suggested that this new approach could result in long-term survival in selected patients. The emerging trend is to regard peritoneal carcinomatosis as a regional metastatic disease, suitable to locoregional treatment. However a successful outcome depends on an appropriate selection of patients: patients with limited peritoneal disease, where complete cytoreduction is achieved have a greater benefit with this new therapeutic strategy. This review summarizes indications, technical aspects, limitations, outcomes and challenges of this new approach in the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis.

Key words: *Colorectal Cancer, Peritoneal carcinomatosis, Intraperitoneal chemotherapy, HIPEC.*



INTRODUÇÃO

O Carcinoma Colorretal (CCR) constitui o terceiro cancro mais frequentemente diagnosticado no sexo masculino e o segundo mais diagnosticado no sexo feminino a nível global; sendo a quarta causa mais frequente de mortalidade associada a cancro. Nos últimos 20 anos, tem-se verificado uma diminuição da mortalidade associada ao CCR apesar da sua incidência ter aumentado na maioria dos países¹.

A disseminação inicial do CCR ocorre através de três vias: via linfática, hematogénea ou metastização peritoneal. A disseminação peritoneal pode constituir apenas contaminação superficial do peritoneu parietal e visceral².

Estima-se que aproximadamente 40% dos doentes com CCR desenvolvem carcinomatose peritoneal (CP) na evolução da sua doença³. Atualmente, e apesar dos avanços verificados na deteção do CCR a CP continua a ser um modo frequente de progressão da doença. O prolongamento da sobrevida dos doentes com CCR primário poderá também contribuir para a tendência de aumento da incidência quer relativa que absoluta da CP. Cerca de 5 – 10% dos doentes apresentam doença síncrona. Sendo que em 25 % destes casos, a doença metastática parece confinada à cavidade peritoneal⁴. Em cerca de 30% dos doentes a CP é a causa primária de morte de doentes com CCR⁵.

Esta manifestação clínica abrange diferentes terminologias que incluem a metastização peritoneal, intra-abdominal difusa e a CP. A CP pode ocorrer como um processo espontâneo relacionado com a progressão da neoplasia (isoladamente ou associada a disseminação linfática, metástases hepáticas⁶) ou pode estar associada ao trauma cirúrgico³. A cirurgia tem um impacto adverso, podendo converter um processo localizado numa doença invasora com grande impacto negativo no prognóstico².

A disseminação intra-celómica pode ocorrer por inúmeros processos decorrentes ou não do trauma cirúrgico. Segundo Sugarbaker, há três tipos de disseminação:

1. Na ausência de tumor secretor, a neoplasia GI dissemina de forma aleatória imediatamente adjacente ao tumor primário, que penetrou na camada serosa. Este padrão de disseminação é expectável numa fase precoce de disseminação intraperitoneal. As células aderem, implantam e progridem localmente;
2. No caso de neoplasias secretoras existem padrões de “redistribuição” caraterísticos. Os locais de destaque para progressão do processo maligno após “redistribuição” são o espaço subdiafragmático hepático, a goteira paracólica esquerda e o fundo de saco de Douglas. Por ação da gravidade, a queda de fluido ascítico sobre os *milky spots* do grande e pequeno omento (tecido linfóide da cavidade peritoneal onde ocorre absorção de pequenas partículas e fluido), sobre o tecido gonadal e perigonadal e sobre bordo mesentérico do intestino delgado pode formar aglomerados/nichos de células neoplásicas;
3. O terceiro padrão de disseminação é o promovido pelo trauma cirúrgico é designado *tumor cell entrapment*. Neste caso, verifica-se incidência aumentada de neoplasia no local anastomótico, no intestino manuseado e nos tecidos lesados pela disseção retroperitoneal^{6, 7}.

No passado, a disseminação peritoneal do CCR foi considerada uma fase terminal da doença. O tratamento baseava-se numa abordagem paliativa que compreendia cuidados de suporte e/ou quimioterapia (QT) sistémica convencional associada ou não a cirurgia paliativa. A QT isolada ou associada a cirurgia não alterou a sobrevida global destes doentes, o que resultava numa sobrevida mediana de 5 – 7 meses⁸.

A CP constitui um subgrupo específico de CCR estadio IV que difere da doença metastática sistémica [9]. Atualmente, pensa-se que a metastização para a cavidade peritoneal apresenta um mecanismo biológico distinto da disseminação linfática e hematogénea.

Durante a última década assistiu-se a um aumento do interesse relativamente à disseminação neoplásica para o peritoneu⁷. A crescente compreensão da



biologia destes tumores e o desenvolvimento técnico-científico associados à falência terapêutica prévia e ao mau prognóstico destes doentes promoveram a investigação de novas abordagens terapêuticas mais agressivas.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa Bibliográfica

A 21 de dezembro de 2013, foi iniciada uma pesquisa sistemática da literatura (concluída em agosto de 2014) em três bases de dados distintas; PubMed, Scopus e EBSCO, usando as seguintes palavras-chave: “*colorectal cancer*”; “*peritoneal carcinomatosis*”; “*intraperitoneal chemotherapy*”, “*cytoreductive surgery*”, “*treatment*” e o conector *AND* nas várias associações.

Procedeu-se à revisão dos títulos e *abstracts* dos estudos identificados pela pesquisa, assim como à determinação da disponibilidade dos artigos completos. As publicações selecionadas foram lidas criticamente de forma a verificar se preenchiam os critérios de inclusão. Também se recolheram estudos adicionais potencialmente relevantes através de referências bibliográficas cruzadas de artigos já incluídos.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão usados na realização desta monografia compreendem: artigos publicados após o ano 2000, publicados em inglês ou português, que incluíssem estratégias de tratamento da CP com origem no CCR e o resultado destas mesmas estratégias.

Estudos referentes à abordagem terapêutica de doentes com CP de origem (unicamente) não colorretal ou desconhecida foram excluídos. Também estudos não realizados em humanos foram excluídos.

Não integram esta monografia artigos sem full text disponível, editoriais, opiniões de especialistas, comentários e cartas. No total, obtiveram-se 52 referências bibliográficas.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Avanços terapêuticos

A CP com origem no CCR foi durante muito tempo considerada uma doença sistémica; tratada com QT sistémica convencional, muitas vezes associada a cirurgia meramente paliativa. Contudo, esta opção terapêutica revelou-se pouco eficaz a alterar a história natural da doença, com um mau prognóstico e uma curta sobrevida associados¹⁰.

Nos últimos 20 anos, verificou-se uma grande transformação nas estratégias terapêuticas aplicadas na CP. Investigação sobre a forma de disseminação do tumor demonstrou que a implantação de células malignas/neoplásicas no peritoneu é um processo muito mais eficiente do que a disseminação hematogénea. Possivelmente o que acontece é que o peritoneu é um “hospedeiro” mais favorável à proliferação tumoral. Partindo ainda do pressuposto que muitos doentes com CCR apresentam metastização restrita à cavidade peritoneal, sem disseminação sistémica, surgiu o conceito de tratamento loco-regional desta condição¹¹.

Na década de 80, começaram a surgir, na literatura, relatos de uma técnica inovadora, multimodal desenvolvida para o tratamento da CP. A abordagem mais promissora consistia na combinação da exérese da maior carga tumoral possível com a administração de uma dose “máxima” de QT regional¹². Esta abordagem é atualmente designada de Cirurgia Citorredutora (Cc) + QT intraperitoneal.

Lógica Conceptual

Cirurgia citorredutora

Este novo procedimento terapêutico baseia-se primariamente numa cirurgia de carácter agressivo com o intuito de eliminar todo o tumor macroscópico presente na cavidade peritoneal. A técnica cirúrgica consiste em procedimentos de peritonectomia: sendo o recurso a electrocirurgia uma possibilidade; conhecendo o padrão de distribuição da CP, o cirurgião remove os implantes neoplásicos evidentes no abdómen/cavidade pélvica^{6, 13}.



Pode haver necessidade de ressecção visceral de estruturas anatómicas que possam estar comprometidas, assim, se necessário, associam-se ainda procedimentos cirúrgicos como esplenectomia, ressecção gástrica ou cólica e histerectomia¹³.

QT intraperitoneal

Permanece ainda alguma controvérsia no modo de utilização da QT intraperitoneal. Aquando do desenvolvimento desta abordagem inovadora, surgiram vários tipos de QT intraperitoneal: a Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) – que decorre no período perioperatório, Quimioterapia Intraperitoneal Precoce (EPIC) – é efetuada sem hipertermia no período pós-operatório imediato durante 3 – 6 dias, e a Quimioterapia Intraperitoneal Sequencial (SPIC) – que ocorre também no período pós-operatório mas funciona como tratamento adjuvante e tem uma duração de 6 meses^{14, 15}.

Há relatos na literatura que favorecem a técnica de HIPEC comparativamente às outras descritas. O estudo caso-controlo de P. H. Cashin *et al.*¹⁴ reporta uma sobrevida superior (36.5 vs 23.9 meses, $p = 0.01$) quando compara as técnicas de HIPEC e SPIC, sem diferenças estatisticamente significativas na mortalidade e morbidade.

Segundo Elias *et al.*¹⁶, a técnica de HIPEC é superior à técnica de EPIC; causa um menor desconforto ao doente, permite uma exposição homogénea à solução administrada e apresenta taxas de recorrência inferiores (estatisticamente significativas $p = 0.03$). Associado a isto, a técnica EPIC apresentou taxas de morbidade e mortalidade superiores, com incidência de fístulas de 26%. Há também investigadores que associam a técnicas de HIPEC e EPIC, mas esta combinação agressiva está associada a uma elevada mortalidade e morbidade¹².

Após esta contextualização, a seguinte informação exposta acerca desta nova abordagem terapêutica corresponde apenas a técnica de HIPEC:

Imediatamente após a cirurgia, procede-se à administração intraperitoneal de agentes citostáticos.

O objetivo deste segundo procedimento é eliminar a doença residual microscópica⁶. Segundo estudos farmacocinéticos, este procedimento permite a obtenção de concentrações farmacológicas superiores à administração parentérica. A permeabilidade peritoneal é consideravelmente inferior à depuração plasmática, o que permite uma ação local dos citostáticos muito mais intensiva, potenciando o seu efeito antitumoral e minimizando a toxicidade sistémica⁷. A adição da hipertermia apresenta duas potenciais vantagens: uma é o efeito citotóxico intrínseco, presumivelmente desencadeado pela formação de proteínas de choque térmico; outra está dependente do efeito sinérgico da hipertermia sobre certos fármacos citotóxicos. A técnica combina efeitos diretos da hipertermia nas células neoplásicas com efeitos da QT loco-regional^{11, 17}. O calor pode ainda promover uma maior penetração dos fármacos nos tecidos e reduzir a pressão do fluido intersticial sobre o tecido neoplásico, permitindo uma distribuição homogénea dos fármacos administrados⁷. Os fármacos com maior experiência de utilização são a Mitomicina C (MMC) e compostos platinados (Cisplatino e Oxaliplatino), embora a Doxirrubina e o Irinotecano demonstrem efeitos anti tumorais potenciados pela hipertermia e possam ser incluídos no tratamento. As características farmacocinéticas específicas destes fármacos, elevado peso molecular e solubilidade, favorecem a retenção prolongada na cavidade peritoneal, a reduzida absorção sistémica e o perfil de menor toxicidade. Não existem, no entanto, doses standard validadas para cada regime¹³.

A maioria dos centros reportam o uso de temperaturas compreendidas entre os 41,5 – 43 °C e períodos de perfusão que habitualmente não excedem os 90 minutos. Há diferentes técnicas de instilação da QT intraperitoneal: a técnica aberta (Coliseum) e a fechada.

Na técnica aberta o cirurgião consegue manipular as vísceras intra-abdominais permitindo um contacto constante com a solução de perfusão. Contudo, com esta técnica verifica-se uma maior dissipação do calor e uma maior exposição da equipa cirúrgica.

Na técnica fechada, efetua-se a perfusão após encerramento da cavidade peritoneal. Contrariamente



à anterior, esta abordagem protege a equipa cirúrgica e alcança facilmente a temperatura indicada para perfusão mas pode pôr em causa a distribuição equitativa da solução administrada. Possivelmente esta diferença é mais teórica do que real, segundo a literatura disponível, não se verificando diferenças na taxa de sobrevivência.

Segundo Cavaliere *et al.*¹¹, a técnica de perfusão fechada parece ser mais eficaz que as restantes pelas razões anteriormente descritas, contudo não existem estudos prospetivos que provem a eficácia/segurança de um método em relação ao outro. Existe ainda uma abordagem semiaberta que implica dispositivos complexos e como tal não é muito adotada^{7, 13}.

QT sistémica

A QT sistémica é cada vez mais utilizada previamente à cirurgia, contudo a QT adjuvante administrada após recuperação do procedimento cirúrgico também é adequada. Os regimes utilizados são semelhantes aos da QT sistémica paliativa – FOLFOX (5-Fluorouracilo, Levocoverina e Oxalipaltina) e FOLFRI (5-Fluorouracilo, Levocoverina e Irinotecano)¹⁸.

SELEÇÃO DOS DOENTES

Há uma ampla evidência na literatura que demonstra que os resultados obtidos no tratamento dependem da adequada seleção de doentes. É importante ter em consideração de que nem todos os doentes com CP com origem colo-retal são candidatos a esta abordagem agressiva. A decisão de quando se deve ou não proceder a esta terapêutica é difícil².

Muitas vezes esta seleção é realizada consoante resultados de indicadores de prognóstico clínicos e quantitativos, baseados na extensão da doença peritoneal e na probabilidade de aquisição de uma citorredução. Desta forma, assegura-se a obtenção de sobrevivência satisfatória e simultaneamente uma menor taxa de complicações decorrentes do tratamento. No entanto, a adoção de critérios de seleção muito rígidos pode condicionar uma limitação de acesso a doentes que

potencialmente beneficiariam desta terapêutica, e que ficam sem alternativas (exceto o tratamento paliativo). A adequada seleção dos doentes constitui ainda um assunto controverso e de grande preocupação¹¹.

Imagiologia

Na prática clínica, o diagnóstico da doença metastática intraperitoneal pode ser bastante difícil de realizar e de quantificar. O curso natural desta doença e a resposta à terapêutica ainda não estão completamente esclarecidos.

Não está descrito com pormenor a percentagem de doentes que, em estudos prévios, foram submetidos a laparotomias com intenção curativa e que no momento cirúrgico apresentavam doença irressecável/extensa. Num estudo de coorte prospetivo, conduzido por Hagendoorn *et al.*¹⁹, em doentes diagnosticados com CP (com origem em CCR e outros carcinomas gastrointestinais) verificou-se que em 18 dos 67 doentes incluídos no estudo, não foi possível realizar cirurgia com intenção curativa, apesar dos resultados favoráveis da Tomografia Computorizada (TC).¹⁹

A realização de TC pré-operatórias toracoabdominopélvicas é necessária na preparação da abordagem terapêutica do doente com CP. Esta avaliação radiológica permite excluir disseminação pleural, hepática ou metástases sistémicas. Infelizmente, a TC é pouco precisa na identificação da distribuição e volume da carcinomatose não-mucínosa. O processo maligno desenvolve-se como uma camada na superfície peritoneal e obedece aos contornos das estruturas abdominopélvicas (contrariamente ao verificado em metástases hepáticas ou pulmonares)⁶. Está documentado que 12% dos casos de CP avançada não são detetados pela TC²⁰.

Dada a acuidade de avaliação de tecidos moles da Ressonância Magnética, esta pode constituir uma alternativa/complemento à TC, na avaliação dos doentes com CP. Contudo, o seu benefício potencial ainda está a ser estudado²¹.

Também Hamilton e colaboradores, propuseram que uma das técnicas complementares de diagnóstico que pode auxiliar na seleção dos doentes é a PET scan



pré-operatória. O uso conjunto da PET scan com a TC evidencia um aumento da sensibilidade da técnica. A PET é superior à TC na predição de CP, havendo uma boa correlação entre PET/TC e laparoscopia exploradora. A PET parece ser mais sensível na detecção de carcinomatose de alto grau, apesar da CP com baixa atividade metabólica e produção de grandes volumes de mucina extracelular ser melhor representada na TC¹⁷. Elias *et al.*²², consideram que a detecção de implantes inferiores a 1 cm por PET scan é muito baixa; muitos doentes com doença peritoneal significativa não revelam alterações na imagiologia.

Laparoscopia/Laparotomia exploradora

Uma das limitações atuais na avaliação de doentes com CP submetidos a novas abordagens terapêuticas está relacionada com a falta de meios de diagnóstico adequados. Apesar do desenvolvimento técnico-científico, a acuidade de técnicas de imagem na detecção de depósitos tumorais da cavidade peritoneal é insuficiente e insatisfatória. O tamanho reduzido dos implantes peritoneais (geralmente <1 cm) e as características da disseminação peritoneal nas camadas anatómicas do peritoneu influenciam negativamente a sensibilidade das técnicas imagiológicas. Consequentemente, verifica-se frequentemente uma má correlação entre os achados radiológicos e a observação aquando da cirurgia²³.

Quando o risco de doença irressecável não pode ser calculado após avaliação imagiológica pré-operatória (limitação intrínseca na detecção de carcinomatose localizada ou carga tumoral reduzida), a laparoscopia representa um passo diagnóstico muito útil, com um bom valor preditivo de ressecabilidade. Neste sentido, pode ser considerada como meio último de diagnóstico; mais sensível na seleção de doentes que serão submetidos a Cc associada à QT intraperitoneal^{13,24}. É importante não esquecer que existe sempre o risco potencial de lesão iatrogénica, agravado pela presença aderências resultantes de cirurgias prévias¹⁷.

Comparativamente à laparotomia exploradora, a laparoscopia deve ser considerada primariamente dado que pode evitar uma intervenção mais agressiva caso

a doença verificável seja muito extensa. Além disso, verifica-se uma elevada taxa concordância entre a laparotomia e a laparoscopia na obtenção do resultado de um score de prognóstico (PCI)¹⁷.

Crítérios de seleção/Fatores prognósticos

A abordagem terapêutica com intenção curativa da CP tem subjacentes alguns pressupostos, que implicam a restrição à cavidade peritoneal e uma boa expectativa de ressecabilidade da carga tumoral. A aplicação de indicadores qualitativos e quantitativos, é necessária para a elegibilidade dos doentes candidatos a tratamentos tão agressivos. Os doentes devem estar clinicamente aptos para serem submetidos a esta abordagem com segurança⁷. Atualmente há critérios clínicos importantes usados na seleção de doentes: a histopatologia do tumor; a extensão da doença na cavidade peritoneal (avaliada pelo PCI – *Peritoneal Cancer index*); o grau de completude da Cc e a presença de gânglios linfáticos invadidos^{6, 25, 26}.

• Histopatologia do tumor

As implicações prognósticas do tipo histológico do CCR não são completamente compreendidas. Contudo, sabe-se que carcinomas tipo mucinoso, cuja incidência de 10 a 20%, têm tendência a causar disseminação para o peritoneu²⁶.

Sabe-se que comparativamente ao adenocarcinoma não mucinoso, o carcinoma de células em anel de sinete e o adenocarcinoma mucinoso apresentam um padrão distinto de carcinogénese/metastização; o carcinoma de células em anel de sinete é altamente propenso a metástases peritoneais, potencialmente resultantes da disrupção dos mecanismos de adesão celular. Estes tipos histológicos estão habitualmente associados a um pior prognóstico dada a agressividade do seu comportamento biológico²⁷⁻²⁹. Segundo Chua *et al.*¹, num estudo observacional com 33 doentes com CP decorrente de carcinoma de células em anel de sinete, o carácter agressivo do tumor confere um mau prognóstico a estes doentes, dificilmente obviado mesmo



com terapêutica multimodal combinada de citorredução e QT intraperitoneal (a sobrevida mediana dos doentes incluídos neste estudo variou entre 9 – 58 meses, com sobrevidas de 12-27% aos 5 anos; resultados muito sobreponíveis aos do tratamento convencional). Também Van Sweringen *et al.*³⁰, num estudo retrospectivo com inclusão de doentes cuja patologia apresentava padrões histopatológicos moderados a mal diferenciados, constataram que estes doentes apresentavam uma sobrevida mediana inferior aos doentes com tumores moderadamente diferenciados (17,7 meses versus 41,3 meses, P = 0,0017). Estes investigadores avaliaram individualmente os doentes com carcinoma de células em anel de sinete e verificaram uma redução significativa da sobrevida (P <0.05).

A diferença na agressividade biológica do tumor pode ainda explicar os resultados obtidos em relação à localização da doença. Numa primeira avaliação, é sugerido que a presença de focos de doença com determinada localização (implantes mesentéricos do delgado, doença envolvente da veia porta, localizada no diafragma) pode estar correlacionada com a falência cirúrgica. Noutra perspetiva, contudo, pode considerar-se que a presença de doença em determinada localização reflete o comportamento agressivo do próprio tumor e, portanto, o prognóstico não modifica após recessão dos implantes tumorais macroscópicos¹¹.

• Extensão da doença na cavidade peritoneal

Estudos recentes sublinham o impacto prognóstico da extensão da doença peritoneal (quantificada pelo PCI). O PCI promove a integração clínica do tamanho dos implantes peritoneais (LS) e da distribuição pela superfície peritoneal. Para obter um score deve ser considerado o LS. Uma lesão LS-0 significa que não são visualizáveis depósitos de neoplasia. Uma lesão LS-1 significa que são identificáveis gânglios inferiores a 0.5 cm (o número de gânglios não é contabilizado, apenas o tamanho do maior nódulo). Uma lesão LS-2 significa que são identificáveis gânglios com dimensões entre 0.5 e 5 cm. E uma lesão LS-3 significa a presença de tumor maior que 5 cm (em qualquer das dimensões).

Se houver confluência de tumores (layering) a lesão tem um score de LS-3³¹.

De forma a avaliar a distribuição na superfície peritoneal estabeleceram-se 13 regiões abdóminopélvicas. Para cada região é determinado o score LS. A soma do score de todas as regiões origina o PCI (que varia entre 1 e 39).

Após a análise multivariada de um estudo retrospectivo multicêntrico em 523 doentes, Elias *et al.*³² verificaram que o PCI constituía um dos fatores prognósticos mais importantes na CP com origem no CCR. A sobrevida aos 5 anos variou entre aproximadamente 44% em doentes com PCI baixo (PCI <6) e 7% nos doentes com elevado PCI. Estes autores sugeriram que um score indicativo de doença extensa (PCI > 20) deveria constituir uma contra-indicação relativa à aplicação da Cc combinada com QT intraperitoneal.

A correlação entre a o PCI e a sobrevida é evidente na literatura. Segundo uma revisão sistemática, a sobrevida de doentes com PCI <10 varia entre 31 e 48 meses, com valores de sobrevida aos 5 anos de 22 – 50%. Com o aumento da extensão da doença verifica-se um aumento do score obtido pelo PCI e uma queda abrupta na sobrevida. Doentes com PCI compreendido entre 11 e 20 apresentam sobrevidas medianas de 19 a 25 meses e sobrevida aos 5 anos de 20 – 29%. Quando o PCI > 20 a sobrevida mediana ronda os 12 – 18 meses e a sobrevida aos 5 anos atinge valores reduzidos, 0 – 7%³².

Weber *et al.*³¹ reportaram, num estudo retrospectivo, que um de PCI ≤13 conferia vantagem na sobrevida do doente quando comparado com um PCI > 13 (34,3 meses versus 15,9 meses respetivamente, P= 0.012). É interessante verificar que estes autores estabeleceram uma associação entre o valor do PCI e a possibilidade de obtenção de citorreduções completas. A média do PCI de doentes com score de citorredução completa CC0/1 diferiu da daqueles que obtiveram um score CC2/3 (PCI: 9 versus PCI: 25; P <0,05).

Há, contudo, algumas limitações inerentes à utilização do PCI:

Uma está relacionada com a localização da neoplasia. A doença irressecável na parede pélvica, veia porta ou



pâncreas pode, por si só, levar a um processo de doença residual invasiva, que resulta em recidiva. A presença de doença residual com determinada localização anatômica pode sobrepor-se a scores favoráveis de PCI^{6, 29}.

Além disso, o score proposto por Sugarbaker e colaboradores não confere qualquer informação sobre o potencial metastático do tumor ou possível resposta à terapêutica. A escassez de marcadores biomoleculares precisos compromete a atual seleção de doentes para tratamento e explica a dificuldade/falta de consenso no estabelecimento de um cut-off para o PCI¹¹.

Correlações semelhantes entre a carga tumoral e a sobrevida dos doentes com CP foram descritas por outros autores, através do recurso ao sistema de estadiamento de Gilly³¹. Este sistema de estadiamento de CP baseia-se no tamanho e distribuição dos implantes malignos (os estadios 1 e 2 são definidos por implantes com tamanho inferior a 5 mm na sua maior dimensão, respetivamente localizados a uma zona do abdómen ou disseminados na cavidade abdominal; os estadios 3 e 4 são caracterizados pela presença de massas tumorais superiores a 5mm no diâmetro, e respetivamente mais pequeno ou maior que 2cm independentemente do padrão de distribuição – localizado ou difuso). Duas das maiores vantagens deste sistema são a simplicidade e reprodutibilidade, contudo apresenta uma limitação na previsão do potencial de ressecabilidade da CP⁷.

• Completude da cirurgia citorredutora

A avaliação definitiva do prognóstico de CP inclui o resultado da citorredução (completa/ incompleta) – CC score, obtido após cirurgia.

Se aquando da laparotomia exploradora se verificar ser impossível efetuar uma citorredução completa, opta-se por uma abordagem paliativa, que poderá promover um alívio sintomático temporário, descontinuando o plano de tratamento combinado de citorredução agressiva e QT intraperitoneal^{6, 7, 17}.

Há que ter em conta que a QT intraperitoneal apresenta uma penetração limitada dos fármacos nos nódulos tumorais. Apenas a camada mais externa dos nódulos tumorais (aproximadamente 2-3 mm) é exposta

a altas concentrações dos citostáticos presentes locoregionalmente³³. Sendo assim, uma seleção inadequada dos doentes pode conduzir a resultados insatisfatórios. Apenas doença residual microscópica é indicada para a administração de QT intraperitoneal⁶.

Atualmente, existem dois sistemas de classificação da Cc:

A classificação utilizada pelo grupo Lyon, que inclui: R0 – sem doença macroscópica, com margens negativas após microscopia; R1 – sem doença macroscópica, com margens positivas após microscopia e R2 ou citorredução incompleta. A resseção R0/R1 apresenta vantagens na sobrevida comparativamente à resseção R2⁷.

O CC score apresentado por Sugarbaker e Jacquet, foi definido da seguinte forma: CC-0 significa que não se verificou *seeding* peritoneal durante a exploração abdominal; CC-1 significa que os nódulos tumorais persistentes após citorredução são menores que 2,5mm (dimensão penetrável pela QT intraperitoneal). Ambos os scores CC-0 e CC-1 são considerados citorreduções completas. Um score CC-2 indica que os nódulos tumorais têm um tamanho compreendido entre 2,5 mm e 2,5 cm. O score CC-3 corresponde a nódulos maiores que 2,5 cm ou a confluência de massas tumorais irressecáveis localizados quer a nível abdominal quer na pelve. Os scores CC-2/CC-3 correspondem a citorreduções incompletas⁶.

O CC score é o maior indicador de prognóstico em neoplasias quer invasivas quer não invasivas da superfície peritoneal. Num estudo retrospectivo realizado com 250 doentes com CP decorrente de tumores GI primários, Weber e colaboradores encontraram uma diferença significativa na sobrevida dos doentes consoante o score de citorredução (CC0/CC1: 23,7 meses versus CC-2/CC-3: 6,9 meses; P <0,0001)³⁰. Também Cavaliere e colaboradores¹¹ demonstraram uma forte correlação entre o score CC e a sobrevida; a sobrevida aos 2 anos em doentes com CC-0 foi de 50% (sobrevida mediana de 25 meses), resultado muito mais favorável que os doentes com doença residual > 2,5 mm (CCR 2-3), que após os procedimentos de peritonectomia não apresentaram sobrevida aos 2 anos de *follow up* (sobrevida mediana de 8 meses) – p=0,0001.



A definição de uma citorredução ótima ainda é controversa e difere substancialmente entre estudos. A experiência adquirida pela aplicação da Cc associada a QT intraperitoneal hipertérmica demonstra que quanto mais restrita a definição de citorredução ótima (<2,5 mm) melhor correlação apresenta com o resultado. Foi demonstrado em múltiplos modelos que a penetração de citostáticos, administrados intraperitonealmente, em nódulos tumorais é limitada a 0,5 – 2 mm e portanto, é improvável obter-se um grande benefício em doença loco-regional com grande carga de tumor residual. Nódulos CC-1 são suscetíveis à ação da QT administrada, pelo que se classifica a citorredução como completa; contudo nódulos CC-2/3 condicionam uma citorredução incompleta. Alguns autores consideram que a citorredução ótima implica a ausência de doença visível. A controvérsia surge quando a completude da citorredução é colocada em causa pelo comportamento biológico da doença⁷.

Após citorredução completa, sem doença residual, a sobrevida pode rondar os 24 a 46 meses. O documentado na literatura é que a sobrevida aos 5 anos pode variar entre 29 – 55% após obtenção de citorredução completa. Em doentes com tumor residual <2,5 mm a maioria dos estudos revela uma sobrevida de 11 a 20 meses, o que não difere muito dos doentes com tumor residual <5 mm, cuja sobrevida mediana está compreendida entre 12,5 e 24 meses. Nestes doentes a sobrevida aos 5 anos diminui para 14 – 19%³¹.

• Presença de gânglios linfáticos invadidos

Sabe-se que a negatividade dos gânglios linfáticos no CCR primário é um fator de melhor prognóstico comparativamente à presença de gânglios linfáticos positivos. A análise multivariada demonstrou que doentes com gânglios linfáticos negativos no momento da primeira cirurgia apresentavam uma maior sobrevida^{15, 17}.

O envolvimento de gânglios linfáticos revela propensão para doença sistémica. Infelizmente, doentes com cancro do cólon e CP com gânglios linfáticos

negativos representam uma minoria do grupo com disseminação peritoneal²⁹.

Outros critérios a ser considerados na seleção de doentes, incluem: estado de malnutrição, antecedentes médicos como patologia cardiorrespiratória/neurológica etc.; presença de metástases hepáticas; ausência de resposta dos marcadores tumorais após QT sistémica; idade; obesidade (IMC > 40); história de irradiação pélvica; carcinomatose extensa na imagiologia ou clinicamente sintomática (perfuração, oclusão intestinal e decorrentes alterações funcionais – síndrome do intestino curto); envolvimento de mais de 4 procedimentos cirúrgicos; localização no intestino delgado...^{7, 11, 20, 26, 29, 34, 35}. No entanto, muitos destes critérios não apresentam consenso entre especialistas. A avaliação deve ser considerada individualmente em cada doente.

Outros sistemas de avaliação prognóstica

Com o interesse crescente na avaliação de doentes com CP, foram criados vários sistemas de avaliação/decisão terapêutica.

O PPSDSS (Peritoneal Surface Disease Severity Score) é um instrumento auxiliar de diagnóstico, pouco usado na prática clínica, que combina três itens: sintomas clínicos, extensão da carcinomatose e histopatologia do tumor¹⁷.

O COREP score (COloREctal-Pc) representa também uma ferramenta adicional na seleção destes doentes. Este método aplica dados clínicos obtidos previamente à cirurgia (histologia, estado hematológico, marcadores tumorais e evolução destes marcadores ao longo do tempo). O COREP score reflete a biologia do tumor e pode complementar os resultados imagiológicos na decisão de seleção. O resultado varia entre 0 e 18, sendo que o valor máximo corresponde a uma curta sobrevida específica para neoplasia (<12 meses)^{17, 20}.

Outro score é o PS, que é calculado por uma equação complexa que tem em consideração a localização, diferenciação, tipo histológico e número de regiões abdominais afetadas pelo tumor^{20, 29}.



Cashin *et al.*²⁰, após a comparação destes três scores, reporta uma superioridade do COREP score no estabelecimento do perfil prognóstico. Num estudo prévio, estes autores determinaram o valor de 6,4 no estabelecimento de mau prognóstico. Foi também proposto que este novo score poderá ser melhor que o PCI na diferenciação entre bom e mau prognóstico. Verifica-se uma correlação moderada entre o COREP e o PCI, o que é interessante porque este novo score foi concebido no sentido de avaliar o comportamento biológico do tumor (e não a extensão da doença) p. Para que ocorra validação deste meio auxiliar de seleção é necessário proceder-se a estudos com número elevado de doentes.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados foram sumariados conforme a

Tabela I. No total, foram incluídos 3494 doentes de 21 estudos observacionais e 1 ensaio randomizado. Contudo, esta análise ocorre numa população heterogénea, quer nas características dos doentes incluídos, quer nas características intrínsecas ao próprio tumor. Existe ainda alguma variabilidade da técnica e regimes terapêuticos aplicados. De salvaguardar ainda a frequente contaminação de casuísticas, que nesta revisão pode decorrer da inclusão inadvertida de doenças muito diferentes sob o ponto de vista biológico (por exemplo, doentes com Pseudomixoma Peritoneal de origem apendicular de baixo grau constituem um grupo à parte pois têm um prognóstico muito melhor)³⁴. Em relação à revisão da literatura realizada verifica-se ainda a inclusão várias publicações dos mesmos centros, o que torna quase inevitável a referência a doentes comuns sendo, portanto, o número real de doentes avaliados inferior à soma dos referenciados em cada publicação.

TABELA I – Detalhes dos doentes, tratamento e regime terapêutico efetuado

Referências	Doentes (n)	Tumor Primário	Histologia	QT intraperitoneal		QT adjuvante sistémica	
				Técnica	Regime	Administrada	Regime
Pestieau et al. ³⁶	104	Cólon (n=99), Reto (n=5)	ND	EPIC +HIPEC	MMC+ (5FU)	ND	ND
Culliford et al. ³⁷	64	Cólon (n= 47), Apêndice (n=17)	AdenoCa (n=39); Tipo Mucinoso (n=23); Carcinóide (n=2)	EPIC+HIPEC	FUDR+LV	Sim (n=3)	5FU+LV
Elias et al. ³⁸	64	CCR (n=46), Reto (n=9), Apêndice (n=9)	ND	EPIC (n=37) HIPEC (n=27)	MMC+ Cisplatina* MMC+5FU *	ND	ND
Verwall et al. ³⁹	54	Cólon (n=41), Apêndice (n=7), Reto (n=6)	AdenoCa	HIPEC (n=49)	MMC	Sim (n=33)	5FU/I+LV
Glehen et al. ⁴⁰	506	Cólon (n=444), Reto (n=40), Múltiplo (n=7), desconhecido (n=15)	ND	HIPEC (n=271), EPIC (n=123), HIPEC+EPIC (n=112)	MMC/ MMC±Cisplatina/ Oxaliplatina * MMC/ MMC+5FU/5FU*	Sim (n=204)	5FU/5FU+LV/5FU +LV+Cisplatina/5F U+LV+Oxaliplatina ±I/ outros
Verwall et al. ⁴¹	117	Cólon (n=95), Apêndice (n=15), Reto (n=5), Desconhecido (n=2)	ND	HIPEC	MMC	Sim	5FU/I+LV
da Silva et al. ²⁶	70	Cólon (n=64), Reto (n=6)	Tipo Mucinoso (n=36), CAS (n=5)	HIPEC +EPIC	MMC/5FU	Sim (n=36)	MMC
Hagendoorn et al. ¹⁹	49	Reto (n=22), Cólon (n=12), Cego (n=6), Apêndice (n=7), Estômago (n=2)	ND	HIPEC	MMC	ND	ND



Elias et al. ⁴²	48	Cólon (n=40), Reto (n=8)	AdenoCa	HIPEC	Oxaliplatina ±5FU	Sim	Oxaliplatina/ I/5FU±outros
Vaira et al. ¹⁰	40	CCR	AdenoCa (n=40), CAS (n=15)	HIPEC	MMC/MMC+ Cisplatina/ Oxaliplatina (+5FU ev)	ND	ND
Cavaliere et al. ¹¹	146	CCR	AdenoCa mucinoso (n=95), AdenoCa intestinal (n=51)	HIPEC	Cisplatina± MMC/ Oxaliplatina (+5FU+LV ev)	Sim	5FU+LV/ Cisplatina/MMC/ Oxaliplatina/I/ outros
Bretcha-Boix et al. ¹²	20	CCR	ND	HIPEC+EPIC	MMC/Oxaliplatina+ (5FU*)	ND	ND
Elias et al. ³²	523	Cólon (n=397), Reto (n=36), Múltiplo (n=8), Desconhecido (n=73)	AdenoCa	HIPEC, EPIC, HIPEC+EPIC	MMC±Cisplatina/ Oxaliplatina± i ± (+5FU+LV ev) * MMC+5FU+	Sim (n=232)	ND
Sweringen et al. ³⁰	36	Apêndice (n=26), Cólon (n=5), Estômago (n=4), Desconhecido (n=1)	CAS (n=11), Carcinóide células caliciformes (n=1)	HIPEC	MMC	ND	ND
Hompes et al. ⁴³	48	Retosigmoide (n=20), Cólon (n=19), Apêndice (n=9)	Tipo Mucinoso (n=19)	HIPEC	Oxaliplatina± (+5FU+LV ev)	Sim (n=30)	5FU+LV+ Oxaliplatina/I
Turrini et al. ⁴⁴	60	CCR (n=26), Ovário (n=12), Apêndice (n=10), Pseudomixoma/Mesotelioma (n=10), outros (n=2)	ND	HIPEC	Oxaliplatina± (+5FU+LV ev)	Sim (n=37)	5FU+ Oxaliplatina
Cashin et al. ⁴⁵	151	Cólon (n=135), Reto (n=15), Desconhecido (n=1)	Tipo Mucinoso (n=89), CAS (n=18)	HIPEC (n=69), EPIC (n=57)	MMC/Oxaliplatina±I (+5FU+Folinato de Cálcio ev) *	Sim (n=27)	ND
Konigsrainer et al. ³⁴	100	Ovário (n=33), Cólon (n=21), Pseudomixoma (n=13), Estômago (n=11) Apêndice (n=10), Reto (n=5), Mesotelioma (n=1), outros (n=6)	ND	HIPEC	MMC/Cisplatina/ MMC+Cisplatina/ outros	ND	ND
Yonemura et al. ⁸	142	Reto (n=136), Cólon (n=6)	ND	HIPEC (n=87)	MMC+Cisplatina	ND	ND
Haslinger et al. ⁴⁶	112	CCR (n=38), Apêndice (n=24), DPAM (n=27), Mesotelioma (n=11), outros (n=12)	AdenoCa	HIPEC	MMC	ND	ND
Gervais et al. ⁴	40	Cólon (n=37), Reto (n=3)	AdenoCa mucinoso (n=9), AdenoCa intestinal (n=31), CAS (n=4)	HIPEC (n=25)	Oxaliplatina± (+5FU+LV ev)	Sim (n=40)	5FU/LV/ Oxaliplatina±I ± Bevacizumab
Levine et al. ⁴⁷	1000	Apêndice (n=472), CCR (n=232), Mesotelioma (n=72), Ovário (n=69), Estômago (n=46), outros (n=109)	ND	HIPEC	MMC/Oxaliplatina/ Cisplatina/ Carboplatina	Sim	ND

+ HIPEC

*EPIC

ND: Não descrito, **NE:** Não especificado, **CCR:** CCR, **AdenoCa:** Adenocarcinoma, **MMC:** Mitomicina C, **FUDR:** 5 Fluoro-2Deoxiuridina, **LV:** Levocoverina, **5FU:** 5-Fluorouracilo, **I:** Irinotecano, **CAS:** Carcinoma Células em Anel de Sinete **DPAM:** Disseminated peritoneal adenomucinosis



Sobrevida

Nos 3494 doentes analisados verificou-se uma sobrevida mediana de 12 – 62,7 meses. A sobrevida aos 2 e 5 anos variou respetivamente entre 45 – 88,7% e 11,1 – 54% (Tabela II).

Apenas 6 estudos reportaram o período sem recorrência de doença^{18, 19, 43-46}. Este apresentou um intervalo compreendido entre 12 e 39 meses.

TABELA II – Sobrevida, Mortalidade e morbilidade de doentes com CP tratados com Cirurgia citorrredutora e QT intraperitoneal

Referências	Intervalo sem recorrência	Sobrevida Mediana	Sobrevida aos 2 anos	Sobrevida aos 5 anos	Mortalidade	Morbilidade
Pestieau et al. ³⁶	ND	24 Meses + 12 Meses +	ND	30% + 0% +	ND	ND
Culliford et al. ³⁷	ND	34 Meses	ND	28% (54% + 16% *)	0%	46%
Elias et al. ³⁸	ND	35,9± 8,5 Meses	60,1%	27,4%	9,3%	54,6%
Verwall et al. ³⁹	ND	22,3 Meses	ND	ND	8%	ND
Glehen et al. ⁴⁰	ND	24-32,4 Meses+ 8,4 Meses+	ND	19%	3,7%	22,9%
Verwall et al. ⁴¹	ND	17,8-42,9 Meses+ 5 Meses+	ND	19% (43%+)	6%	ND
da Silva et al. ^{26]}	ND	33 Meses+	ND	32%+	ND	ND
Hagendoorn et al. ¹⁹	12 Meses	ND	75%	ND	0%	43%
Elias et al. ⁴²	ND	62,7 Meses	81%	51%	ND	ND
Vaira et al. ^{10]}	ND	16,6-24,6 Meses	ND	ND	2,5%	55%
Cavaliere et al. ¹¹	ND	21 Meses (11-25 Meses+ 8 Meses*)	45% (10-50%+, 0%*)	ND	2,7%	27,4%
Bretcha-Boix et al. ¹²	ND	ND	ND	36%	5%	40%
Elias et al. ³²	ND	30,1 Meses (33 Meses+)	ND	27%	3,3%	31%
Sweringen et al. ³⁰	ND	21,6 Meses (23,7 Meses+ 6,9 Meses*)	ND	11,1%	ND	ND
Hompes et al. ⁴³	19,8 Meses	ND	88,7%	ND	0%	52,1%
Turrini et al. ⁴⁴	39 Meses**	ND	ND	37%**	0%	33%
Cashin et al. ⁴⁵	12 Meses	24 Meses	ND	20%	ND	ND
Konigsrainer et al. ³⁴	ND	ND	ND	ND	1%	48%
Yonemura et al. ⁸	ND	24,4 Meses	ND	23,4%	0,7%	42,9%
Haslinger et al. ⁴⁶	11,5 Meses**	45,2 Meses**	ND	38,2%**	0%	67%
Gervais et al. ⁴	ND	ND	ND	33%	4%	22,5%
Levine et al. ⁴⁷	ND	29,4 Meses (16,4 Meses**)	ND	31,5%	3,8%	42%

+ Doentes que obtiveram citorredução completa/ótima (CC-0/CC-1)

*Doentes com citorredução incompleta

** Doentes com CCR

ND: Não descrito



Mortalidade e Morbilidade

Uma das limitações inerentes à aplicação da Cc associada à QT Intraperitoneal nos doentes com CP tem sido a mortalidade e morbilidade reportadas na literatura. No passado, quando esta abordagem terapêutica foi apresentada, a taxa de complicações era muito elevada²⁶. De forma semelhante a outras intervenções, a mortalidade e morbilidade estão aumentadas durante a curva de aprendizagem e diminuem com a experiência cumulativa. Também uma adequada seleção dos doentes permite reduzir estes índices negativos³³.

As complicações verificadas pelos diversos estudos incluem: complicações estruturais (obstrução intestinal, perfuração intestinal, hemorragia) e funcionais (síndrome do intestino curto, diarreia não controlada)²⁶. Podem ainda verificar-se efeitos sistémicos como toxicidade hematológica, falência renal, TVP/TEP Pancreatites, pneumonias, IC ou AVCs são eventos muito raros^{7, 13}.

A maioria destas complicações parece intimamente relacionada com a abordagem cirúrgica agressiva, contudo a verdadeira natureza destas e a sua relação com a administração de QT intraperitoneal ainda não está esclarecida⁷.

Estudos recentes reportaram que o estado geral do doente, a dose de QT, a duração e extensão da cirurgia e o número de anastomoses efetuadas estão altamente correlacionados com a morbilidade e a mortalidade. A extensão da carcinomatose e a obtenção de citorreduções incompletas são também fatores com impacto independente nestes parâmetros^{7, 10, 40, 48}.

No entanto, a variabilidade da abordagem em estudo, na administração da QT (técnica, temperatura de perfusão, protocolos de QT), na técnica cirúrgica (aberta/fechada), nos dispositivos usados, nas características dos doentes selecionados e no comportamento e estadió da própria neoplasia dificultam a aferição das condicionantes da morbilidade e mortalidade.

Segundo os artigos incluídos nesta monografia, a morbilidade e mortalidade apresentaram valores de 0 – 9,3% e de 17,6 – 55%, respetivamente^{4, 8, 10-12, 19, 26, 30, 32, 34, 36-38, 40, 42, 43, 46, 47}.

Qualidade de vida

Muitos investigadores argumentam que o potencial benefício que Cc associada ao HIPEC confere à sobrevida dos doentes está associado a uma redução irreversível da qualidade de vida⁴⁹.

Os resultados apresentados por diversos estudos, que comparam a qualidade de vida destes doentes com a população geral, utilizando diversos questionários (EORTIC QLQ-30, GIQLI, FACT-C e SF-36), sugerem que esta se deteriora no período pós-operatório imediato, com um retorno quase ao nível basal 6 -12 meses após cirurgia⁴⁸⁻⁵⁰.

DISCUSSÃO

A CP foi, no passado, associada a uma curta sobrevida. O tratamento standard consistia na administração de QT sistémica associada ou não a cirurgia paliativa³. Na última década, os resultados de uma abordagem loco-regional aos doentes com CP permitiu a transição de um tratamento previamente paliativo para uma abordagem com intenção curativa; este tratamento combina a cirurgia a administração de QT intraperitoneal⁴⁰.

No entanto, a seleção adequada dos doentes para esta abordagem terapêutica é difícil. A acuidade de técnicas de imagem na deteção de depósitos tumorais da cavidade peritoneal é insuficiente e insatisfatória. O tamanho reduzido dos implantes peritoneais e as características da disseminação peritoneal nas camadas anatómicas do peritoneu influenciam negativamente a acuidade da imagiologia^{23, 34}.

Além disso, apesar de já estar descrita há alguns anos, esta abordagem não está uniformizada. A definição de indicações para realização, temperaturas adequadas de perfusão dos citostáticos, técnica de perfusão (aberta/fechada), dosagem e regimes a usar ainda não é consensual⁷. Assim, propõe-se a realização de estudos comparativos para avaliação das diversas modalidades descritas, quer cirúrgicas, quer médicas, de modo a padronizar este procedimento.



Os custos desta técnica e a morbilidade e mortalidade descritas são também, argumentos fortes contra a generalização desta prática⁷. Apesar dos resultados satisfatórios, este tratamento inovador é caro e complexo (custa aproximadamente 35.000 euros por doente) além disso, acrescem os custos da nova QT sistémica adjuvante (perto de 5.000 euros por mês)²⁵. Após a revisão da literatura a mortalidade e morbilidade obtidas em doentes submetidos a Cc e QT intraperitoneal apresentaram valores de 0 – 9,3% e de 17,6 – 55%, respetivamente. Valores muito aceitáveis atualmente e comparáveis a outros procedimentos igualmente agressivos (DPC, gastrectomia total)²⁶.

Existe ainda outra questão pertinente na abordagem a escolher: muitos oncologistas revelam alguma resistência quanto a esta terapêutica multimodal, apontando a criteriosa seleção dos doentes incluídos como a principal responsável pelos resultados obtidos nos estudos reportados. Assim, muitos consideram que podem ser obtidos resultados semelhantes em doentes com as mesmas características com QT sistémico^{32, 42}.

Nas últimas décadas verificaram-se avanços significativos nas opções de QT sistémica e terapia biológica-alvo em doentes com CCR metastático. O uso de regimes de QT combinados de Oxaliplatina e Irinotecano com 5FU tem sido associado a melhores sobrevidas medianas (vs regimes de 5FU isolado). Também a recente introdução de agentes com alvos terapêuticos contribuiu para melhorar os resultados de doentes com CCR metastático^{18, 51}. O Bevacizumab (inibidor VEGF) em combinação com regimes de Irinotecano (possivelmente também com a Oxaliplatina) demonstrou aumentos na sobrevida mediana destes doentes. De forma similar os inibidores EGFR (Cetuximab e Panitumumab) aumentam a sobrevida de um grupo particular destes doentes que não apresentem mutação do KRAS. Contudo, não é claro se estes desenvolvimentos no tratamento do CCR metastático podem ser aplicados a doentes com CP com origem no carcinoma CCR⁵¹.

Com a disponibilização destes novos regimes e

dada a agressividade da Cc em doentes com CP, é pertinente comparar estas modalidades terapêuticas. Elias e colaboradores⁴² realizaram um estudo com doentes com CP restrita à cavidade peritoneal tratados somente com QT sistémica – regimes FOLFOX e FOLFRI – e reportaram uma sobrevida de mediana de 23,9 meses e uma sobrevida aos 2 e 5 anos de 65% e 13%, respetivamente. Também Zani e colaboradores⁵¹ realizaram um estudo com doentes com CP derivada de CCR, em que definiram dois coortes (doentes tratados quando usada a QT convencional vs. doentes tratados na era da QT “moderna”) e obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (23,8 meses para o grupo experimental vs. 8,9 com a QT convencional, $P < 0.001$).

Apesar destes resultados favoráveis, o resultado destes doentes é mau e o prognóstico dos doentes com CP apresenta resultados superiores com a combinação da Cc e HIPEC. Após a revisão da literatura efetuada nesta monografia, a sobrevida destes doentes aos 5 anos variou entre 11,1 – 54%. Ripley et al. reportam que a sobrevida aos 5 anos pode variar entre 45 e 51% em indivíduos com doença isolada. Os doentes que obtêm citorreduções completas demonstram consistentemente melhores sobrevidas com Cc associada a HIPEC²⁴.

Esta monografia descreve os bons resultados obtidos na sobrevida verificada de doentes com CP submetidos a Cc associada à QT intraperitoneal. Esta abordagem deve ser considerada em todos os doentes em que seja possível obter citorreduções completas. É, contudo, urgente investigação no sentido de desenvolver meios de deteção e seleção adequada dos doentes. Também se sugere pesquisa farmacológica no sentido de desenvolver regimes de QT neo/adjuvante e otimizar a QT intraperitoneal, adequando-a ao padrão patofisiológico da doença subjacente. É importante compreender o tratamento destes doentes cada vez mais como multidisciplinar, com contributo encadeado de todas as armas terapêuticas ao dispor.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chua, T.C., et al., *Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(10): p. 2765-70.
2. Sugarbaker, P.H., *New responsibilities in the management of colorectal cancer with peritoneal seeding*. Cancer Invest, 2002. **20**(7-8): p. 1118-22.
3. Chua, T.C., et al., *Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2013. **107**(6): p. 566-73.
4. Gervais, M.K., et al., *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2013. **108**(7): p. 438-43.
5. Brucher, B., et al., *Patients at risk for peritoneal surface malignancy of colorectal cancer origin: the role of second look laparotomy*. J Cancer, 2013. **4**(3): p. 262-9.
6. Sugarbaker, P.H., *Strategies for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer*. Cancer Invest, 2005. **23**(2): p. 155-72.
7. Roviello, F., et al., *Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments*. Surg Oncol, 2011. **20**(1): p. e38-54.
8. Yonemura, Y., E. Canbay, and H. Ishibashi, *Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy*. ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 978394.
9. Glockzin, G., et al., *A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: the COMBATAC trial*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 67.
10. Vaira, M., et al., *Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years*. In Vivo, 2010. **24**(1): p. 79-84.
11. Cavaliere, F., et al., *Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O.* Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(2): p. 148-54.
12. Bretcha-Boix, P., et al., *Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years' experience of a new centre for peritoneal surface malignancies*. Clin Transl Oncol, 2010. **12**(6): p. 437-42.
13. Sommariva, A., P. Pilati, and C.R. Rossi, *Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: current treatment and results*. Cancer Treat Rev, 2012. **38**(4): p. 258-68.
14. Cashin, P.H., et al., *Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study*. Ann Oncol, 2012. **23**(3): p. 647-52.
15. Confuorto, G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: HIPEC? Surg Oncol, 2007. 16 Suppl 1: p. S149-52.*
16. Elias, D., et al., *Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2): p. 509-14.
17. Riss, S., et al., *Peritoneal metastases from colorectal cancer: patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(9): p. 931-7.
18. Verwaal, V.J., et al., *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2426-32.
19. Hagendoorn, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastrointestinal origin shows acceptable morbidity and high survival*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(8): p. 833-7.
20. Cashin, P.H., et al., *Comparison of prognostic scores for patients with colorectal cancer peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(13): p. 4183-9.
21. Hamilton, T., et al., *Long-term follow-up in the treatment of peritoneal carcinomatosis*. Am J Surg, 2011. **201**(5): p. 650-4.
22. Elias, D., et al., *Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery)*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(6): p. 503-8.
23. Klaver, Y.L., et al., *Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(7): p. 617-23.
24. Ripley, R.T., et al., *Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases*. Trials, 2010. **11**: p. 62.
25. Maggiori, L. and D. Elias, *Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: current status and future trends*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(7): p. 599-603.
26. da Silva, R.G. and P.H. Sugarbaker, *Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(6): p. 878-86.
27. Song, W., et al., *Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(13): p. 1486-91.
28. Winer, J., et al., *Impact of aggressive histology and location of primary tumor on the efficacy of surgical therapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(5): p. 1456-62.
29. Verwaal, V.J., et al., *Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Br J Surg, 2004. **91**(6): p. 739-46.



30. Van Sweringen, H.L., et al., *Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Surgery, 2012. **152**(4): p. 617-24; discussion 624-5.
31. Weber, T., M. Roitman, and K.H. Link, *Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Clin Colorectal Cancer, 2012. **11**(3): p. 167-76.
32. Elias, D., 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): p. 63-8.
33. Schmidt, U., et al., *Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(1): p. 53-8.
34. Konigsrainer, I., et al., *Experience after 100 patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(17): p. 2061-6.
35. Tabrizian, P., et al., *Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly*. Surg Oncol, 2013. **22**(3): p. 184-9.
36. Pestieau, S.R. and P.H. Sugarbaker, *Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management*. Dis Colon Rectum, 2000. **43**(10): p. 1341-6; discussion 1347-8.
37. Culliford, A.T.t., et al., *Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(10): p. 787-95.
38. Elias, D., et al., *Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy*. Cancer, 2001. **92**(1): p. 71-6.
39. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
40. Glehen, O., et al., *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3284-92.
41. Verwaal, V.J., et al., *Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 65-71.
42. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.
43. Hompes, D., et al., *The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(7): p. 2186-94.
44. Turrini, O., et al., *Initial experience with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Arch Surg, 2012. **147**(10): p. 919-23.
45. Cashin, P.H., et al., *Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(6): p. 509-15.
46. Haslinger, M., et al., *A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion*. Cancer Med, 2013. **2**(3): p. 334-42.
47. Levine, E.A., et al., *Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients*. J Am Coll Surg, 2014. **218**(4): p. 573-85.
48. Passot, G., et al., *Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A prospective study of 216 patients*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(5): p. 529-35.
49. Tsilimparis, N., et al., *Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk?* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 226-32.
50. McQuellon, R.P., et al., *Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(3): p. 1105-13.
51. Zani, S., et al., *Modest advances in survival for patients with colorectal-associated peritoneal carcinomatosis in the era of modern chemotherapy*. J Surg Oncol, 2013. **107**(4): p. 307-11.

Correspondência:

ANA MARGARIDA SARAIVA SANTOS MOSCA
e-mail: ana_mosca6@hotmail.com

Data de recepção do artigo:

22/02/2015

Data de aceitação do artigo:

11/11/2016



