

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA NO TRATAMENTO DO CANCRO GÁSTRICO DISSEMINADO

Inês Filipa Pinto Pereira

M

2019



Título: Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica no Tratamento do Cancro Gástrico Disseminado

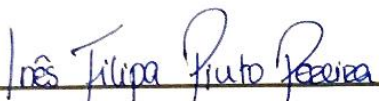
Autora: Inês Filipa Pinto Pereira
Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço de email: inesfppereira@hotmail.com

Orientadora: Dr.^a Isabel Mesquita
Assistente Hospitalar em Cirurgia Geral; Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Endereço eletrónico: mesquita.imm@gmail.com

Coorientador: Professor Doutor Jorge Manuel Nunes dos Santos
Assistente Graduado Sénior em Cirurgia Geral; Professor Catedrático do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

6 de Junho de 2019

A Aluna



(Inês Filipa Pinto Pereira)

A Orientadora



(Isabel Mesquita)

O Coorientador



(Jorge Manuel Nunes dos Santos)

Dedicatória

À minha irmã, que ingressa agora no ensino superior, para que perceba que, com esforço, dedicação e rigor, tudo se consegue.

À minha mãe, pelas lancheiras incontáveis, camas feitas, roupa engomada e esperanças reerguidas com um abraço e um beijo na testa. Sem ela, teria sido muito mais difícil.

Ao meu pai, porque sem ele não teria a oportunidade de começar este curso, quanto menos terminá-lo.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Isabel Mesquita, por ter aceite o meu pedido e por toda a disponibilidade, paciência e auxílio, desde a escolha do tema até à elaboração e aperfeiçoamento desta dissertação.

Ao Professor Doutor Jorge Santos, que aceitou ser coorientador deste trabalho e, ao sugerir este tema, possibilitou a expansão do meu conhecimento sobre tratamento do cancro gástrico para além daquilo que são as recomendações formais.

Ao meu colega Rúben, por todo o auxílio que me prestou, não só nos aspetos técnicos da pesquisa bibliográfica e referenciação, mas também pelo apoio moral durante todo este processo.

Resumo

Introdução

O cancro gástrico (CG) é o quinto cancro mais incidente no mundo e a terceira causa de morte por cancro. Trinta por cento dos casos apresentam doença peritoneal à data do diagnóstico e, naqueles com doença potencialmente curável, mais de metade morre de recorrência peritoneal. Da necessidade de melhorar a sobrevida e qualidade de vida (QOL) destes doentes, surge a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), já aplicada no tratamento de outros cancros com expressão peritoneal, agora utilizada no CG, ainda que de forma não consensual.

Objetivos e Metodologia

Para perceber qual a aplicabilidade desta técnica nos estadios avançados do CG, as complicações e custos associados e de que forma pode alterar o prognóstico dos doentes selecionados, foi revista a literatura da MEDLINE, que incluísse as palavras-chave «*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*», «*Gastric Cancer*» e «*Peritoneal Carcinomatosis*», dos últimos dez anos, através da base de dados PubMed.

Resultados

A HIPEC consiste na administração intraperitoneal de citotóxicos, o que permite atingir uma elevada concentração intraperitoneal de fármacos com baixas concentrações séricas, diluídos numa solução condutora aquecida, que potencia a ação dos mesmos. O fármaco mais frequentemente utilizado nos artigos revistos foi a mitomicina C, em monoterapia, ou combinada com cisplatino.

A cirurgia de citorredução (CRS) é frequentemente oferecida antes da HIPEC, na tentativa de redução da massa tumoral macroscopicamente detetável e a completude desta ressecção é um dos grandes preditores de prognóstico. É um procedimento extenso, agressivo e tecnicamente complexo, com alta taxa de complicações.

A HIPEC pode ser aplicada por várias técnicas. A laparotomia é utilizada sobretudo quando o doente necessita de CRS, e técnicas menos invasivas, como a HIPEC assistida por laparoscopia ou guiada por ecografia, quando o doente não beneficia da mesma, por não apresentar implantes peritoneais macroscópicos, ou

no contexto paliativo, quando a ascite está presente, para controlo sintomático e evitar a sua recorrência.

A HIPEC foi capaz de aumentar em 10 meses a sobrevida de doentes com CG localmente avançado, em risco de carcinomatose peritoneal (CP), ao atrasar a recorrência peritoneal, quando adicionado à gastrectomia com intuito curativo. Em doentes com CP já estabelecida, tratados com HIPEC associada à CRS, estudos registaram sobrevidas médias de 14 a 16 meses, o dobro da descrita para o tratamento convencional de quimioterapia sistémica paliativa, e sobrevidas aos 3 e 5 anos não nulas. No tratamento da ascite maligna, é capaz de induzir remissão completa ou parcial da mesma, com melhoria significativa na QOL.

É importante uma seleção adequada dos candidatos a este procedimento, e os fatores de prognóstico, como, por exemplo, o índice de carcinomatose peritoneal (PCI), o envolvimento do intestino delgado e a probabilidade de se conseguir uma citorredução completa, devem ser tidos em conta ao sugerir um doente para a realização deste procedimento.

Conclusão

Concluindo, a HIPEC é uma técnica de quimioterapia localizada capaz de melhorar a QOL e a sobrevida dos doentes com CP com origem em CG.

Palavras-chave: Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica; Cancro Gástrico; Carcinomatose Peritoneal.

Abstract

Introduction

Gastric cancer (CG) is the fifth most incident cancer worldwide and the third leading cause of death by cancer. Thirty percent of patients present with peritoneal disease at the time of diagnosis and, for those with potentially curable disease, more than half dies of intraperitoneal recurrence. To improve the survival and quality of life (QOL), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), already used to treat other types of cancer with intraperitoneal expression, is being controversially employed in CG patients.

Goal and Methods

To understand the applicability of this technique in each stage of advanced CG, the associated complications and costs and how it affects the prognosis of selected patients, we reviewed MEDLINE's publications of the last ten years, using PubMed database, that included the following keywords: «Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy», «Gastric Cancer» and «Peritoneal Carcinomatosis».

Results

HIPEC is the intraperitoneal administration of cytotoxic agents, which allows high intraperitoneal drug concentrations with low serum concentrations. The drugs are diluted in a heated carrier solution, that enhances their effects. The drug most frequently used in the reviewed articles is mitomycin C, combined with cisplatin or as monotherapy.

Cytoreductive surgery (CRS) is often offered before HIPEC, as an attempt to resect macroscopically detectable tumor mass, and the completeness of this resection is one of the major predictors of prognosis. It is an extensive, aggressive, technically complex procedure with a high rate of complications.

There are many HIPEC techniques. Laparotomy is mainly used when the patient needs CRS, and less invasive techniques, such as laparoscopic assisted HIPEC or ultrasound guided HIPEC, when the patient does not benefit from it, because he does not present with macroscopic peritoneal implants, or in the palliative context, when ascites is present, for symptomatic control and to avoid recurrence.

HIPEC was able to increase the survival of patients with locally advanced CG, at risk of peritoneal carcinomatosis (CP), by 10 months, by delaying peritoneal

recurrence when added to gastrectomy, for curative purposes. In patients with established CP, treated with HIPEC associated with CRS, studies showed a median survival of 14 to 16 months, twice as described for conventional treatment of systemic palliative chemotherapy, and non-null and long-term survival at 3 and 5 years. In the treatment of malignant ascites, it is able to induce complete or partial remission, with significant improvement in QOL..

It's important to select the candidates for this technique, and prognostic factors, such as peritoneal carcinomatosis index (PCI), small bowel involvement and the probability of achieving a complete cytoreduction, should be taken into account when suggesting a patient to perform this procedure.

Conclusion

HIPEC is a local chemotherapy technique capable of improving the QOL and survival of CG patients with CP.

Keywords: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy; Gastric Cancer; Peritoneal Carcinomatosis.

Lista de abreviaturas

AUC – área abaixo da curva, de *area under the curve*
BO – bloco operatório
CG – cancro gástrico
CP – carcinomatose peritoneal
CRS – cirurgia de citorredução, de *cytoreductive surgery*
CC-score – *completeness of cytoreduction score*
DHE – distúrbios hidroeletrólíticos
EN – nutrição entérica, de enteral nutrition
EPIC - early postoperative intraperitoneal chemotherapy
GDT – goal-directed therapy
GHS – escala global de saúde, de global health scale
HIPEC – quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, de *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*
KPS – Karnofsky Performance Scale
L/M – rácio lactulose/manitol
OMS – Organização
PCE – expansor da cavidade peritoneal, de *peritoneal cavity expander*
PCI – índice de carcinomatose peritoneal, de *peritoneal carcinomatosis index*
PN – nutrição parentérica, de parenteral nutrition
QALY – ano de vida ajustado à qualidade
QOL – qualidade de vida, de *quality of life*
SIRS – síndrome de resposta inflamatória sistémica
TC – tomografia computadorizada
TEP – trombo-embolismo pulmonar
UCI – unidade de cuidados intensivos
VPP – valor preditivo positivo

Lista de tabelas

Tabela I – Resumo da análise dos parâmetros de sobrevivências em doentes com CP por CG, tratados com CRS+HIPEC.

Lista de figuras

Figura 1 - As 13 regiões abdominais para avaliação do índice de carcinomatose peritoneal.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	vi
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vi
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia	4
Princípios básicos de HIPEC	5
Índice de Carcinomatose peritoneal	6
Cirurgia Citorredutora	7
Técnicas de HIPEC	9
Tratamento da ascite maligna	12
Análises da Sobrevida	14
Complicações Cirúrgicas e Toxicidade Farmacológica	18
HIPEC diferido	20
Distúrbios hidroeletrólitos	21
O papel da anestesiologia	22
Fatores de prognóstico	23
Qualidade de vida	24
Custo-Efetividade	26
O papel da nutrição	27
HIPEC combinado com hipertermia sistêmica	28
A Utilização de Selante de Fibrina	29
Conclusão	30
Anexos	32
Figura 1	32
Tabela I	33
Bibliografia	34

Introdução

O CG é o 5º cancro mais incidente no mundo, com mais de 1 milhão de novos casos estimados no ano de 2018, o que corresponde a 5.7% de todos os novos diagnósticos de cancro: 7.2% nos homens e 4.1% nas mulheres¹. No que diz respeito à mortalidade, é a terceira mais comum causa de morte por cancro¹⁻³, com quase de 783 000 mortes estimadas nesse mesmo ano¹. A ligeira diferença entre a mortalidade e a incidência acima referidas, demonstram a baixa sobrevida e o prognóstico reservado associados a este diagnóstico².

Cerca de metade dos casos de CG apresenta-se com doença avançada na altura do diagnóstico³, definida pela invasão local, ganglionar ou à distância. Ao contrário do carcinoma gástrico precoce, que não ultrapassa a submucosa⁴⁻⁵, os restantes envolvem, pelo menos, a camada muscular própria da parede do estômago, e podem estender-se até à serosa, ou mesmo outros órgãos adjacentes⁴. A doença avançada e disseminada manifesta-se frequentemente sob a forma de metástases ao nível dos gânglios linfáticos⁴, fígado e cavidade peritoneal⁶.

A CP caracteriza-se pela presença de tumores no peritoneu visceral e/ou parietal⁷ e pensa-se ter origem na embolização de células malignas livres para a cavidade peritoneal, quer por contiguidade, quando o tumor se estende à camada serosa da parede gástrica, ou após um procedimento cirúrgico⁸⁻¹⁰, devido à secção de capilares linfáticos envolvidos na drenagem da região peritumoral⁹. A doença peritoneal está presente em até 30% dos doentes na altura do diagnóstico¹¹ e constitui a principal forma de recorrência da doença previamente sujeita a tratamento cirúrgico com intenção curativa⁷⁻⁸. Estima-se que, no total, cerca de 60% dos doentes com CG desenvolvam CP⁶, sendo mais comum nos carcinomas gástricos do tipo difuso^{4,7}.

A disseminação peritoneal do CG nem sempre se apresenta com doença macroscópica mensurável, podendo apenas ter tradução na análise citológica microscópica do líquido peritoneal. Considera-se a citologia uma ferramenta útil no estadiamento da doença, uma vez que, um resultado positivo para malignidade é um fator de risco independente para a recorrência peritoneal, após a ressecção cirúrgica com intuito curativo^{3,10}. A citologia pode ser positiva para células malignas em até 24% dos CG em estadio IB e, em até 40%, nos estadios II e III da doença⁷.

As *guidelines* internacionais recomendam que a presença de citologia positiva e/ou CP macroscópica definam um estadio M1 da doença, pelo e o tratamento destes doentes deixa de ter intuito curativo³.

A presença de CP no CG está associada a mau prognóstico, apresentando uma sobrevida média inferior a 6 meses⁷. Mesmo quando tratada com quimioterapia sistémica, que constitui o tratamento de primeira linha neste estadio, a sobrevida média é de cerca de 8 meses, a sobrevida a um ano é próxima de 50% e a sobrevida aos 3 anos é considerada nula⁶. Uma das razões para a falha de resposta ao tratamento com quimioterapia sistémica é a baixa penetração dos fármacos na superfície peritoneal, bem como a diminuição de vasos sanguíneos, altas pressões intratumorais e deposição de colagénio intratumoral, que impedem a perfusão e dificultam a chegada das substâncias por via sanguínea¹².

A CP constitui a grande causa de morte em 60% dos doentes com CG, sendo que mais de metade dos doentes com doença potencialmente curável morre de recorrência peritoneal⁷. Para além disso, o seu impacto na QOL destes doentes é significativo pela ascite, muitas vezes refratária ao tratamento médico, obstrução intestinal e dor abdominal de difícil controlo analgésico¹³, assim como pelo impacto emocional e social que a doença implica¹⁴.

Da necessidade de melhorar a sobrevida e a QOL nestes doentes, surge uma mudança de paradigma, em que a doença peritoneal de origem gástrica tende a ser entendida como localmente avançada e não como sistémica, abordável com terapêuticas regionais agressivas¹⁵.

A evidência científica que demonstrou a eficácia da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) na CP de cancros com diferentes origens, como o ovárico e o colorretal, levou à aplicação desta técnica, também no CG. No entanto, e apesar de amplamente estudada, a sua aplicação gera ainda muita controvérsia, não fazendo parte das recomendações imediatas para o seu tratamento⁶.

Objetivos

Este trabalho tem como objetivo rever a literatura acerca da utilização da HIPEC no CG, de forma a perceber, na atualidade, a sua aplicação nos diferentes estadios da doença, em que modo altera a sobrevida e a QOL dos doentes, quais as suas complicações e os custos associados. A sua realização surgiu da necessidade de reunir toda a informação acerca desta modalidade de tratamento no CG, já que não existia uma revisão bibliográfica atual, até à data de pesquisa, que cumprisse esse objetivo.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na *MEDLINE*, através do motor de busca *PubMed* com as palavras-chave «*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*», «*Gastric Cancer*» e «*Peritoneal Carcinomatosis*», de forma combinada, correspondente a um período temporal de 10 anos (janeiro de 2009 a janeiro de 2019). Foram incluídos artigos do tipo *clinical trials*, redigidos na língua inglesa, tendo-se obtido um total de 126 publicações. Após excluídas as que não se enquadravam no âmbito da revisão, através da leitura do *Abstract*, obteve-se um total de 32 artigos.

Foram incluídos estudos relacionados com o uso de HIPEC na CP de cancros de origens variadas (ovário, cólon, tumores primários do peritoneu), desde que o estudo incluísse doentes com CG.

Foram utilizadas revisões bibliográficas, para a descrição do PCI, segundo a publicação original de Sugarbaker, para a descrição dos procedimentos e técnicas cirúrgicas de HIPEC, para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que se encontram na base da sua criação, e para perceber como surgiu na história da medicina e qual a sua evolução no último século.

Foram consultados capítulos de livros considerados revelantes para o tema, nomeadamente no *World Cancer Report* e no *Schwartz Principles of Surgery* e as *guidelines* para o tratamento da CG da *National Comprehensive Cancer Network*. Estas fontes bibliográficas foram englobadas nesta revisão, de forma excecional, para fornecer uma visão global sobre uma técnica que, atualmente, ainda não se encontra bem difundida e não é conhecida pela generalidade da comunidade médica.

Sempre que pertinente, foram também consultados e incluídos artigos citados nos artigos da pesquisa inicial.

Princípios básicos de HIPEC

A HIPEC consiste na administração intraperitoneal de fármacos citotóxicos, diluídos numa solução condutora aquecida. Esta via permite expor os tumores peritoneais às altas concentrações de fármacos criadas na cavidade peritoneal, sem que isso implique elevadas concentrações séricas, o que se traduz em efeitos adversos sistémicos menos frequentes e intensos. A reduzida absorção para a corrente sanguínea é explicada pela existência de uma barreira peritoneo-plasmática, que dificulta a passagem de substâncias de alto peso molecular e estruturalmente volumosas de um ambiente para outro. A redução dos efeitos sistémicos da quimioterapia intraperitoneal também pode ser explicada pelo efeito de primeira passagem: a drenagem da superfície peritoneal ocorre através da veia porta, passando imediatamente pelo fígado, que metaboliza os fármacos. Assim, o fármaco ideal a administrar por esta via deve ter metabolitos biologicamente inativos, incapazes de reproduzir os efeitos adversos. Esta drenagem permite ainda expor potenciais micrometástases hepáticas ao efeito citotóxico dos fármacos usados¹⁶.

Estudos sobre o efeito nas células cancerígenas evidenciam que a hipertermia potencia a destruição celular de forma seletiva, com preferência pelas células malignas, entre os 41°C e os 43°C. A combinação com os fármacos quimioterápicos mostrou um sinergismo, para além do efeito aditivo que era esperado, explicado por fenómenos como o aumento da permeabilidade dos fármacos nos tecidos nesta faixa térmica – uma das desvantagens da administração intraperitoneal de fármacos é a sua baixa penetração nos tecidos, até a um máximo de 3-5 milímetros – potencialização da ação farmacológica das moléculas e inibição dos mecanismos de reparação celular. Este efeito foi demonstrado em várias classes de fármacos, com intensidades variáveis¹⁶.

A hipertermia excessiva está associada a efeitos sistémicos indesejados, que podem trazer consequências graves para o indivíduo. No entanto, por se tratar de uma técnica locorregional, ocorre apenas uma subida ligeira da temperatura central, não sendo verificados estes efeitos adversos¹⁶.

A escolha do regime farmacológico é um parâmetro de grande importância. Devem ser usados fármacos com atividade comprovada sobre o tipo histológico do tumor em questão e com poucos efeitos adversos locais. Pró-fármacos não devem

ser opção, se dependentes da metabolização sistêmica na forma ativa, pelo que devem ter sempre efeito citotóxico direto. Para além disso, embora em baixo grau, a absorção sistêmica é inevitável, devendo ser escolhidos fármacos com baixa toxicidade sistêmica, e em dose adequada à área de superfície corporal estimada e à função renal do indivíduo. Embora existam também regimes de dose ajustada ao volume de solução condutora ou ao peso corporal e de dose fixa, nestes são mais frequentes os efeitos secundários a sobredosagem¹⁶.

Nos artigos revistos para esta dissertação, os regimes de fármacos mais vezes escolhidos foram os de mitomicina C, combinada com cisplatino^{7, 17-24} ou em monoterapia^{20, 25-28}, no entanto, fármacos como oxaliplatino^{20, 24, 29-32} e doxorrubicina^{24, 30-31}, em regimes variados, foram também escolhidos por vários autores.

Como solução condutora são geralmente usadas a solução de diálise peritoneal isotónica com dextrose a 1.5%, o soro fisiológico ou solução de dextrose a 5% em água, dependendo do regime farmacológico eleito. O volume de solução administrada também deve ser calculado segundo a área de superfície corporal, para que a toxicidade potencial possa ser antecipada. Os protocolos variam entre 1.5-2 L/m² ¹⁶.

Índice de Carcinomatose peritoneal

A CP é quantitativamente avaliada através do PCI. Descrito inicialmente por Jacquet e Sugarbaker, é avaliado através de tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica ou, com maior precisão, intra-operatoriamente, por laparotomia ou laparoscopia. São 13, as localizações peritoneais observadas, designadas de AR0 a AR12, como representadas na figura 1. A cada uma delas é atribuído um *score* de volume, sendo V0 a ausência de tumor e V1, V2 e V3 a presença de nódulos tumorais com diâmetro inferior a 0.5 cm, compreendido entre 0.5cm e 5 cm ou superior a 5 cm, respetivamente. O PCI é calculado pela soma dos valores atribuídos em cada região, variando, assim, entre 0 e 39^{15, 33}.

Para avaliação pré-operatória do PCI, a imagiologia é usada rotineiramente em muitas instituições. No entanto, tem sensibilidade relativamente baixa para determinar se um doente é, ou não, candidato para um tratamento de CRS+HIPEC e 20-50% dos doentes revelam não ser candidatos durante a laparotomia. A

tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear frequentemente subvalorizam a carga tumoral peritoneal, ao falhar na detecção de tumores com diâmetros inferiores a 5mm e/ou aqueles em regiões como as superfícies mesentérica e serosa do intestino delgado. A tomografia computadorizada por emissão de positrões, apesar de ter maior sensibilidade que a TC na detecção de recorrência peritoneal, frequentemente não deteta tumores do tipo mucinoso e é limitada na estimativa da carga tumoral³⁴.

A laparoscopia é frequentemente utilizada no estudo do PCI, pela sua sensibilidade e especificidade na avaliação da superfície peritoneal, preferível à laparotomia por ser minimamente invasiva. Ao identificar com maior precisão o tamanho e localização dos nódulos de carcinomatose, bem como as suas relações anatómicas, permite ao cirurgião escolher os candidatos a CRS com maior acuidade e planejar mais concretamente de que atos cirúrgicos pode o doente beneficiar. Outra vantagem prende-se com a possibilidade de obter material de biópsia, o que tem grande importância em doentes candidatos a quimioterapia sistémica, para avaliação de alvos moleculares específicos, que possam modificar o tratamento³⁴.

Não existe consenso sobre qual o valor de PCI que separa os doentes com carga tumoral baixa e elevada²⁶. Os autores dos artigos revistos para esta dissertação estabelecem esse valor entre 13²⁸ e 20¹³.

Cirurgia Citorredutora

A CRS é frequentemente oferecida antes da administração de HIPEC, e a combinação destas duas técnicas é, atualmente, uma opção de tratamento válida em pacientes de CG selecionados. É um procedimento cirúrgico extenso, agressivo e complexo¹⁶, cujo objetivo terapêutico primário consiste na ressecção completa de toda a massa tumoral macroscopicamente detetável. Pode incluir uma multiplicidade de gestos, como a ressecção de órgãos ou segmentos dos mesmos²⁶, um número variável de anastomoses intestinais³⁵ e os procedimentos da peritonectomia de Sugarbaker¹⁵. Um aspeto importante, sobre a citorredução com peritonectomia, é que não parece afetar a farmacocinética dos fármacos usados em HIPEC¹⁶.

A doença residual macroscópica, após a citorredução, é quantificada pelo *completeness of cytoreduction score* (CC score): CC-0 indica que nenhum implante tumoral macroscópico é visualizado no final da resseção; CC-1, CC-2 e CC-3 indicam a presença de tumores com diâmetros inferiores a 2.5mm, compreendidos entre 2.5mm e 2.5cm ou superiores a 2.5cm, respetivamente. Considera-se que a citorredução foi completa se forem conseguidos *scores* CC-0 ou CC-1, e incompleta nos *scores* CC-2 e CC-3³³. Este é considerado um dos grandes preditores de prognóstico, no que diz respeito à sobrevida e à sobrevida livre de doença: o objetivo de submeter um doente a esta cirurgia deve ser o de obter uma citorredução completa^{19, 34}.

Alguns fatores, que podem dificultar a obtenção de uma citorredução completa, são o envolvimento difuso do intestino delgado, dos vasos mesentéricos e do sistema porta hepático, bem como doença pélvica extensa³⁴. Para além disso, o PCI também parece ser um preditor, na medida em que, quanto maior a carga tumoral, mais difícil se prevê uma CC-0 ou CC-1. No entanto, Lanuke *et al.* reportaram 82% de CC-0 num grupo de 101 doentes, em que 71% tinha um PCI maior que 13, o que indica que uma citorredução completa pode ser exequível mesmo em doentes com carga tumoral alta²⁸. Resultados semelhantes foram obtidos por Berger *et al.*, que descreveram 76% de resseções completas num grupo de doentes com PCI médio de 21²⁶. Os dois grupos de autores consideram que a carga tumoral elevada não deve ser, *per si*, uma contraindicação para CRS+HIPEC^{26, 28}.

O estudo de Marmor *et al.* incluiu 141 doentes, submetidos a 145 laparoscopias, e tinha como objetivo determinar o valor preditivo positivo (VPP) da laparoscopia na elegibilidade dos doentes para CRS+HIPEC. Foi calculado o quociente entre o número de doentes em que foi possível uma citorredução completa e o número de doentes, eleitos na laparoscopia, como potenciais candidatos a citorredução completa, obtendo-se um VPP de 82.9%. O estudo mostrou que 51.1% dos doentes submetidos a laparoscopia não foram candidatos a CRS+HIPEC, evitando-se uma laparotomia desnecessária em todos estes. Para além disso, de 34 doentes sem evidência imagiológica de CP, 26 revelaram implantes peritoneais e, destes, 17 foram candidatos a CRS+HIPEC, o que, mais uma vez, demonstra a superioridade desta modalidade na avaliação do PCI³⁴.

A HIPEC é administrada assim que a CRS esteja terminada, na tentativa de eliminar os implantes ou células tumorais livres residuais. Administra-se

preferencialmente, antes de proceder às anastomoses, reconstruções e derivações necessárias, para expor os topos seccionados à solução quimioterápica e, desta forma, minimizar as recidivas e complicações ao nível das anastomoses. Alguns protocolos, no entanto, sugerem que se façam as anastomoses antes da HIPEC, sem aparente impacto nas complicações referidas¹⁶.

Técnicas de HIPEC

Existem dois métodos principais para a administração de HIPEC por laparotomia: o aberto e o fechado. Ambos apresentam vantagens e desvantagens sobre o outro e nenhum é considerado superior, pelo que ambos são amplamente aplicados¹⁶.

No método aberto, a técnica de *Coliseum* é a mais utilizada. Nesta, é usada um retrator para segurar os bordos da incisão da laparotomia mediana e criar uma cavidade capaz de conter o líquido a ser perfundido. A incisão é recoberta por uma película de plástico que evita perdas acidentais desse líquido. Um permutador de calor aquece o líquido entre 43 e 45°C para que a temperatura intraperitoneal se mantenha entre 41°C e 43°C. Junto aos bordos da incisão, e outro na pelve, devem ser colocados sensores térmicos, para monitorização da temperatura intraperitoneal. Na parede abdominal são colocados um cateter de Tenckhoff e quatro drenos de sucção, através dos quais o líquido vai ser, respetivamente, infundido e retirado da cavidade peritoneal, por ação de uma bomba perfusora, com um fluxo de 1L/min. Inicialmente, apenas a solução condutora é perfundida, sendo posteriormente adicionado o fármaco ao circuito e o tempo de perfusão passa a ser contabilizado, variando entre 30 a 90 minutos¹⁶.

Outro método aberto utilizado é a técnica do expansor da cavidade peritoneal (PCE). Consiste num cilindro em acrílico que é ajustado à incisão cirúrgica, contendo os cateteres de perfusão e drenagem. Quando a cavidade peritoneal e o PCE são preenchidos pela solução quimioterápica aquecida, o intestino delgado flutua e consegue movimentar-se livremente e o cirurgião consegue, manualmente, manipular as vísceras para que haja uma distribuição uniforme do líquido¹⁶.

No método fechado, os cateteres e os sensores térmicos são colocados nos mesmos locais referidos ao método aberto, diferindo pelo facto do circuito de perfusão ser fechado, após o encerramento da incisão cirúrgica. Este encerramento

permite, não só, perfundir um maior volume de solução, como também obter pressões intra-abdominais superiores, facilitando a difusão do agente quimioterápico nos tecidos, e mais facilmente obter-se e manter-se a hipertermia, comparativamente aos métodos abertos. Outra vantagem deste método é a menor exposição dos profissionais de saúde, às partículas aerossolizadas, que resultam do aquecimento da solução quimioterápica. Por outro lado, a maior desvantagem relaciona-se com o facto de não permitir uma distribuição tão uniforme do líquido perfundido no abdómen, criando áreas mais expostas à quimioterapia e à hipertermia, o que pode levar a efeitos secundários sistémicos e locais mais evidentes. As estruturas abdominais menos expostas à quimioterapia hipertérmica serão, naturalmente, subtratadas. Para uma distribuição mais uniforme, no método fechado, o cirurgião agita de forma vigorosa, manual e externamente a parede abdominal. No final do tempo de perfusão, o abdómen é novamente aberto, o líquido é drenado, procedendo-se às anastomoses e reconstruções necessárias, antes da sutura definitiva da ferida cirúrgica¹⁶.

O desenvolvimento da laparoscopia veio amplificar as aplicações da HIPEC em situações em que a cirurgia invasiva não é justificável ou possível. De facto, a HIPEC é aplicada muitas vezes com intuito paliativo, pelo que uma abordagem minimamente invasiva traz vantagens evidentes e importantes, nomeadamente menos dor e recuperações mais rápidas, com cicatrizes menos extensas. Para além disso, é facilmente reproduzível, se comparado com as técnicas por laparotomia, e permite, como já referido, a exploração precisa da cavidade peritoneal²⁹.

Esta técnica é realizada sob anestesia geral e inicia-se com a confeção de pneumoperitoneu com uma pressão entre 12 a 14 mmhg. É colocado um trocar na linha medioclavicular direita, 3 a 4 cm abaixo do nível do umbigo, através do qual é inserido um laparoscópio. Sob visualização direta, as restantes 3 portas de entrada são colocadas, nas linhas medioclaviculares esquerda e direita, cerca de 3 a 4 centímetros acima e abaixo do nível do umbigo. Nas incisões dos quadrantes superiores do abdómen são colocados dois cateteres de infusão, e nas dos quadrantes inferiores, os cateteres de drenagem, até ao fundo de saco de Douglas. Os fármacos diluídos na solução condutora são introduzidos na cavidade abdominal através dos cateteres de infusão, por ação da bomba perfusora e retirados através dos cateteres de drenagem, por sucção²⁹. O abdómen deve ser, também nesta técnica, manualmente agitado pelo cirurgião¹⁸.

Uma complicação da HIPEC assistida por laparoscopia, relatada por vários autores, é a ocorrência de metástases nas incisões cirúrgicas, que se pensa resultar da elevada pressão intra-abdominal, que facilita a implantação de células malignas no tecido celular subcutâneo nos locais de inserção do trocates²⁹.

Badgwell *et al.* estudaram a sobrevivência, complicações e a possibilidade de gastrectomia em doentes submetidos a HIPEC neoadjuvante com mitomicina C e cisplatino, assistida por laparoscopia. Os doentes selecionados apresentavam CG com citologia peritoneal positiva, ou carcinomatose peritoneal de pequeno volume não detetada imagiologicamente e, aqueles que mostrassem resolução de toda a doença extra-gástrica 2 semanas após a HIPEC, eram candidatos a gastrectomia. Dezanove doentes foram selecionados e 38 procedimentos de HIPEC foram realizados. O procedimento foi bem tolerado, com uma taxa de complicações por procedimento de apenas 11% (4/38), e curtos internamentos hospitalares, 3 dias em média. A sobrevida média foi de 20.3 meses desde a data da primeira HIPEC laparoscópica. A sobrevida ao fim de um ano foi de 73.3% e 31.4% ao fim de dois anos. De 7 doentes que mostraram citologia negativa e ausência de carcinomatose, 5 foram submetidos a gastrectomia e estavam vivos 90 dias após a mesma, enquanto os outros 2 recusaram a resseção. Nos doentes submetidos a gastrectomia, a sobrevida média foi de 29 meses, 3 apresentaram recorrência, enquanto os restantes dois se encontravam sem doença detetável no último *follow-up* aos 29 e 32 meses¹⁸.

Outra técnica descrita na literatura consiste na HIPEC guiada por ecografia, com grande impacto no tratamento da ascite maligna^{25,27}.

O procedimento de HIPEC pode também ser complementado com outros esquemas de quimioterapia: quimioterapia bidirecional, também designada de *HIPEC plus*, quando um esquema de quimioterapia sistémica é administrado aquando a HIPEC, para aumentar o seu potencial citotóxico, e a *early postoperative intraperitoneal chemotherapy* (EPIC), quando é administrada quimioterapia intraperitoneal (não combinada com hipertermia) no período pós-operatório, o que permite reduzir as doses de quimioterápicos utilizadas durante a HIPEC, sem diminuição da eficácia¹⁶.

Tratamento da ascite maligna

Uma das formas de apresentação do CG metastizado na cavidade peritoneal é a ascite. Geralmente está associada a dor, náusea e edema periférico, o que reduz mais significativamente a QOL do que o cancro propriamente dito. A paracentese é uma forma eficaz de aliviar os sintomas, no entanto, a ascite é frequentemente refratária, sendo necessários procedimentos repetidos, sem impacto na sobrevida e duvidoso na QOL dos doentes²⁹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu critérios de eficácia para o tratamento da ascite de origem maligna e considerou que, um tratamento leva à remissão completa, se a ascite é completamente absorvida, sem recidiva até 4 semanas; há remissão parcial, se a ascite diminui 50% em volume, e esta diminuição é mantida durante 4 semanas; caso não se cumpram os critérios para remissão total ou remissão parcial, ou se o volume de ascite aumentar apesar do tratamento, considera-se que o tratamento não teve consequências na sua evolução²⁷. Pelo intuito paliativo da HIPEC nos doentes com ascite maligna, são geralmente escolhidos os métodos minimamente invasivos ou não invasivos^{25, 27, 29}.

Ba *et al.* selecionaram 38 doentes com ascite secundária a CG, com carcinomatose peritoneal, e avaliaram a sua sobrevivência e QOL, quando tratados com HIPEC assistida por laparoscopia, em três regimes farmacológicos diferentes, que combinam raltitrexed com oxaliplatino, cisplatino ou mitomicina C. Realizaram 114 sessões de HIPEC, sem mortes ou complicações cirúrgicas documentadas. A taxa de remissão da ascite foi de 100% e semelhante nos três grupos: 86% com remissão completa e 14% com remissão parcial. A QOL foi avaliada através da *Karnofsky Performance Scale* (KPS), antes do procedimento de HIPEC e 4 semanas após o mesmo, e verificou-se um aumento superior a 23 pontos em todos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. A sobrevida média foi de 7.5 meses, variando entre os 2 e os 17 meses, sendo significativamente menor no grupo que recebeu raltitrexed com cisplatino, quando comparado com os dois outros grupos, que não exibiram diferenças estatisticamente significativas entre si. Foram ainda detetadas metástases nas incisões cirúrgicas, em 6 doentes, 2 de cada grupo, sem diferença estatística²⁹.

A ecografia é, atualmente, o método mais utilizado para o diagnóstico de ascite, para estimar o seu volume e para guiar uma paracentese^{25, 27}. Com o intuito de reduzir os custos associados ao procedimento laparoscópico, que necessita de

material dispendioso, e recorrer a um método não invasivo, repetível e mais simples do ponto de vista de aprendizagem técnica, outra equipa de investigadores estudou a eficácia clínica, efeitos secundários e o prognóstico de doentes com ascite secundária a carcinomatose peritoneal, submetidos a HIPEC, em que a inserção dos cateteres foi guiada por ecografia²⁷.

Nesta modalidade, os quatro quadrantes abdominais são avaliados para escolher os melhores locais de punção, que correspondem à região de cada quadrante com maior volume de ascite e em que a parede abdominal esteja livre de aderências com as vísceras, de cicatrizes e de nódulos. Nestes locais, é realizada uma infiltração cutânea com um anestésico local, seguida de 4 incisões, com cerca de 1.2cm. Com auxílio de um trocar de Hasson, são inseridos os cateteres: um em cada quadrante superior, para os cateteres de infusão, um em cada quadrante inferior, para os cateteres de drenagem. Do ponto de vista anestésico, esta técnica é tolerada com sedação, geralmente com recurso a propofol, prometazina e petidina^{25, 27}, o que constitui uma vantagem, por dispensar uma intubação orotraqueal da anestesia geral, que está também associada a elevados custos e mais complicações²⁵.

O estudo inclui 32 doentes com ascite maligna, 10 dos quais com CG. Os restantes doentes apresentavam doença de origem ovárica e colorretal. Foram realizadas 3 sessões de HIPEC, com mitomicina C, no caso dos doentes com CG: uma após a colocação dos cateteres no bloco operatório (BO) e, as restantes, nos dias seguintes, numa unidade de cuidados intensivos (UCI). A taxa de remissão da ascite nos doentes com CG foi de 90% (e 93.75% na amostra total): 60% de remissão completa e 30% de remissão parcial. A QOL aumentou significativamente nos doentes com CG, quando comparados os valores de KPS pré-HIPEC e pós-HIPEC, o que se verificou também nos doentes com cancro de origem não gástrica. A sobrevida média foi de 9 meses, com diferenças estatisticamente significativas entre os três subgrupos: o subgrupo de doentes com CG apresentou a sobrevida média mais baixa, de 5.5 meses, com variações entre os 2 e os 16 meses²⁷.

Ba *et al.* comparam também dois grupos de doentes com ascite maligna tratados com um conjunto de 3 sessões de HIPEC com mitomicina C: no grupo de controlo, os cateteres foram introduzidos por via laparoscópica (30 doentes, 10 com ascite secundária a CG) e, no grupo terapêutico, guiados por ecografia (32 doentes, 9 com CG). A primeira sessão decorreu após a colocação dos cateteres, no BO e as restantes numa UCI, no segundo e quarto dias pós-operatórios. Não

foram registadas mortes ou complicações relacionadas com o procedimento. No grupo de controlo, o procedimento foi significativamente mais longo e o internamento significativamente mais caro: 85 minutos, em média, comparados com 35 minutos no grupo terapêutico; 7121.19€ no grupo de controlo e 4788.65€ no grupo terapêutico. No que diz respeito à eficácia clínica, as taxas de remissão foram semelhantes nos dois grupos, 93.75% no grupo terapêutico e 93,34% no grupo de controlo e as taxas de remissão completa de 84.38% no grupo terapêutico e 86.67% no grupo de controlo. A QOL aumentou significativamente do período pré-operatório para o pós-operatório, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos²⁵.

No *follow-up* final, aos 21 meses, 3 doentes de cada grupo estavam vivos e a sobrevida média, entre os doentes falecidos, foi semelhante: 9 meses no grupo terapêutico e 8 meses no grupo de controlo. Foi também semelhante a incidência de metástases nas incisões cirúrgicas: 18.75% no grupo terapêutico e 18.18% no grupo de controlo²⁵.

Análises da Sobrevivência

Yang *et al.* realizaram um estudo randomizado, para determinar a eficácia e segurança da combinação CRS+HIPEC, em comparação com um tratamento apenas com CRS, em doentes com CP por CG. A CRS incluía a gastrectomia, linfadenectomia e peritonectomia das regiões afetadas. A HIPEC foi realizada, segundo o método aberto, com cisplatino 120mg e mitomicina C 30mg. Recrutaram 68 doentes para o estudo, inserindo 34 em cada grupo. A sobrevida média foi significativamente superior no grupo CRS+HIPEC (11 meses, em comparação com 6.5 meses no grupo CRS, o que representa um aumento de cerca de 70%). As taxas de sobrevivência ao fim de 1 ano, 2 anos e 3 anos foram de 41.2%, 14.7% e 5.9% no grupo CRS+HIPEC e 29.4%, 5.9% e 0% para o grupo CRS. Nos doentes que apresentaram tumores peritoneais síncronos (n=51, 75%), a sobrevida média foi de 12 meses no grupo CRS+HIPEC e 6.5 meses no grupo CRS, e a diferença foi estatisticamente significativa. Por outro lado, os doentes com tumores peritoneais metácrónos foram muito poucos, para se tirar qualquer conclusão entre os dois grupos, mas a sobrevida foi significativamente inferior, quando comparada com a dos doentes com tumores síncronos. A sobrevida média nos doentes com citorredução completa foi de 12.0 meses no grupo CRS+HIPEC e

11 meses no subgrupo CRS, e naqueles com citorredução incompleta, foi de 8.2 meses no grupo CRS+HIPEC e 4 meses no grupo CRS. As diferenças nas sobrevivências entre os doentes que atingiram citorredução completa e os que atingiram citorredução incompleta, dentro de cada grupo, foram estatisticamente significativas e nos doentes com citorredução incompleta, a sobrevivência foi significativamente maior naqueles que receberam CRS+HIPEC. Nos doentes com PCI>20, a sobrevivência foi também significativamente superior no grupo CRS+HIPEC (13.5 meses vs. 3 meses), o que não se verificou nos doentes com PCI<20. Os autores concluíram que, comparada com a CRS, é 2.6 vezes mais provável que a combinação CRS+HIPEC melhore a sobrevida⁷.

Yang *et al.* publicaram também, um ano antes, os resultados do seu centro, o Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, na China. Trataram com CRS+HIPEC 28 doentes, com CP de origem gástrica. Os resultados da sobrevida obtidos foram superiores quando comparados com o grupo CRS+HIPEC do ensaio randomizado, com taxas de sobrevivência de 50% ao fim de 1 ano e 42.8% ao fim de 2 anos²². No entanto, é de referir que, no ensaio randomizado, o PCI médio foi superior (15⁷ vs. 12²²), a percentagem de doentes com PCI>20 foi superior (41.2%⁷ vs. 39.3%²²) e a percentagem de citorreduções completas foi menor (58.8%⁷ vs. 60,7%²²), o que pode explicar estes resultados. Para além disso, 8 dos doentes incluídos nesta publicação prévia, foram tratados com hidroxicamptotecina 20mg e mitomicina C 30mg, e os restantes 20, tratados com cisplatino 120mg e mitomicina C 30mg. A HIPEC teve uma duração de 120 min²² (vs. 60-90 min no ensaio randomizado⁷), o que pode também ter contribuído para esta diferença. A sobrevida por grupos de CC-score foi também abordada de forma diferente: neste estudo, os autores analisaram os doentes CC-0 e CC-1 separadamente, tendo obtido valores muito discrepantes entre eles: 43.4 meses nos doentes CC-0, 9.4 meses nos doentes CC-1 e 8.2 meses nos doentes com CC-2 ou CC-3, com significância estatística entre os doentes CC-0 e os restantes²².

O protocolo do GYMSSA *Trial* foi publicado em 2009, por Kerkar *et al.*, descrevendo um estudo para comparar dois tratamentos para doentes com CG, com metastização limitada ao peritoneu, fígado e pulmão, passível de ser ressecada. O grupo SA foi tratado segundo o regime FOLFOXIRI de quimioterapia sistémica¹¹⁻¹², um dos mais recentes e promissores esquemas para CG metastizado, que inclui 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecano¹¹. O grupo GYMS foi tratado com gastrectomia, metastasectomia (que inclui a disseção das

metástases hepáticas, pulmonares e peritoneais e HIPEC com oxaliplatino 460mg/m²), e quimioterapia sistémica, com o mesmo regime FOLFOXIRI. O estudo pretendia perceber se há benefício na utilização de uma técnica cirúrgica tão agressiva, aliada à quimioterapia sistémica, e como selecionar os doentes que podem beneficiar dela¹¹⁻¹². Foram elegidos 17 doentes, 9 dos quais incluídos no grupo GYMS e 8 no grupo SA. A sobrevida média foi de 11.3 meses para o grupo GYMS e 4.3 meses para o grupo SA. Nenhum doente do grupo SA estava vivo ao fim de um ano e em nenhum foi observada uma resposta objetiva ao tratamento nos controlos radiográficos. A melhor resposta obtida foi doença estável durante 4 meses, num doente que completou os 12 ciclos de quimioterapia, e dois doentes tiveram até progressão da doença, após 1 e 5 ciclos. Por outro lado, no grupo GYMS, 6 estavam vivos ao fim de um ano, 5 estavam vivos ao fim de 2 anos, 3 estavam vivos ao fim de 4 anos e 2 ao fim de 5 anos. O PCI médio, nos doentes do grupo GYMS, foi de 7.8, e foi conseguida CC-0 em 7 dos 9 doentes e CC-1 em 1. Todos os doentes com sobrevida superior a 1 ano tinham PCI inferior a 15 e atingiram CC-0 após CRS¹².

Hultman *et al.* publicaram os resultados de uma amostra de 8 doentes suecos, que receberam quimioterapia neoadjuvante e CRS+HIPEC, 6 deles tratados também com EPIC, durante 5 dias. Os doentes tinham um PCI médio de 8 e foi conseguida CC-0 em 75% e CC-1 em 12,5% dos doentes. A sobrevida média foi de 14.3 meses, a sobrevida ao fim de um ano foi de 62.5%, ao fim de 2 anos foi de 37.5% e ao fim de 3 anos foi nula. Os doentes com CC-0 sobreviveram, em média, 19.1 meses, com uma sobrevida média livre de doença de 9 meses³⁰.

Outro grupo de investigadores registou uma sobrevida média de 15.7 meses, em 30 doentes com CP derivada de CG, tratados com CRS+HIPEC, que é superior a todas as referidas anteriormente. As taxas de sobrevivência ao fim de 1 ano e 2 anos foram 70.3% e 43.9%, sem sobrevida ao fim de 3 anos. Estes doentes, inseridos numa coorte de 100 doentes com CP de origens variadas, realizaram HIPEC, segundo a técnica *Coliseum*, com lobaplatino 50mg/m² e docetaxel 60mg/m², e realizaram também quimioterapia adjuvante, por via endovenosa e/ou intraperitoneal, factos que podem estar na génese desta diferença nos resultados. A valorização desta sobrevida média deve ser ponderada, uma vez que o subgrupo do CG não se encontra caracterizado em termos, por exemplo, de idade, PCI, CC-score, ou outros fatores, que podem influenciar o prognóstico dos doentes. De

realçar também que, nos doentes com CG, a sobrevida foi significativamente inferior à registada para o total dos doentes (22.4 meses)¹³.

Topal *et al.* descreveram sobrevidas ainda melhores no seu estudo prospetivo não randomizado. Estudaram 32 doentes com CG e CP, tratados com CRS+HIPEC, com cisplatino 100mg/m², por técnica de *Coliseum*, com PCI<20 e nos quais foi possível obter CC-0. O PCI médio foi de 8. Foi também administrada quimioterapia sistémica neoadjuvante em 30 destes doentes, dos quais 21 receberam também quimioterapia adjuvante. Os restantes 2 doentes recusaram a terapêutica neoadjuvante, mas 1 deles recebeu quimioterapia adjuvante. A sobrevida média foi de 16 meses e as taxas de sobrevivência, ao fim de 1 ano, 3 anos e 5 anos foram de 71,9%, 14,1% e 3,5%⁶. Estes valores foram os mais altos obtidos em todos os estudos incluídos nesta revisão, o que reforça a importância da seleção apropriada dos doentes com CP, para o procedimento de HIPEC. Os autores reportaram ainda 94% de recorrência e 75% de recorrência peritoneal, durante o período de *follow-up*⁶.

Yarema *et al.* selecionaram 98 doentes com CG avançado, para perceber o papel da HIPEC em estadios diferentes, através de um estudo retrospectivo e não randomizado. Para tal, dividiram os doentes em 3 grupos: o grupo 1 incluiu 38 doentes com CG localmente avançado, com invasão da serosa e, por isso, em alto risco de invasão peritoneal; o grupo 2 inclui doentes com doença ressecável por citorredução, sem metástases à distância, com PCI<14; o grupo 3 incluiu doentes com CP difusa, complicada por ascite. Cada um destes grupos foi subdividido em 2, um dos quais recebeu tratamento standard para o seu estadio (grupos de controlo), e, o outro, tratamento com HIPEC: subgrupo 1A – gastrectomia com ressecção ganglionar e HIPEC, e subgrupo 1B – apenas gastrectomia com ressecção ganglionar; subgrupo 2A – gastrectomia com ressecção ganglionar, CRS+HIPEC e quimioterapia sistémica adjuvante, e subgrupo 2B – quimioterapia sistémica paliativa; subgrupo 3A – cirurgia paliativa sintomática e HIPEC, e subgrupo 3B – tratamento de suporte sintomático com paracentese. No grupo 1, o subgrupo 1A apresentou uma sobrevida média de 22.5 meses e uma sobrevida ao fim de 1 ano de 100%, significativamente superiores às do subgrupo 1B, 12 meses e 52.6%, respetivamente. A recorrência intraperitoneal da doença foi significativamente menor no subgrupo 1A do que no subgrupo 1B (11.1% vs. 73.7%). Relativamente ao grupo 2, no subgrupo 2A a sobrevida média foi de 12 meses e a sobrevida ao fim de um ano foi de 68.8%; no subgrupo 2B esses valores foram de 8 meses e

25%, significativamente inferiores. Por fim, no grupo 3, os doentes do subgrupo 3A viveram em média 3.5 meses e os do subgrupo 3B viveram 2.4 meses; esta diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, enquanto apenas 2 dos 9 doentes do subgrupo 3A tiveram recorrência da ascite, com necessidade de paracentese, no subgrupo 3B, o número médio de paracenteses por doente foi de 3.6. Com este estudo, os autores concluíram que a HIPEC teve um papel importante nestes 3 estadios avançados do CG, ao melhorar a sobrevida dos doentes sem CP documentada ou limitada, e a diminuir a recorrência da ascite nos que se apresentam com CP disseminada²³.

A tabela I sumariza os dados relativos à sobrevida nos doentes que realizaram CRS+HIPEC no contexto de CP por CG, nos estudos acima referidos.

O GASTRICHIP é um estudo prospetivo, randomizado e multicêntrico que pretende avaliar os efeitos da HIPEC, com oxaliplatino 250mg/m², em doentes com CG localmente avançado (com extensão até à serosa e/ou extensão ganglionar e/ou citologia positiva), tratados com gastrectomia com intuito curativo, resseção ganglionar D1 a D2 e quimioterapia peri-operatória. Os investigadores pretendem randomizar os doentes em 2 grupos, no momento da gastrectomia, um dos quais recebe HIPEC. O *endpoint* primário é a sobrevida média, desde o momento da cirurgia, e os endpoints secundários são as taxas de sobrevivência livre de recorrência aos 3 e 5 anos, os locais de recorrência, a morbilidade e a QOL. O protocolo foi publicado em 2014, por *Glehen et al.*, e prevê-se a inclusão de 306 doentes até Maio de 2025. Os autores destacam a importância de realizar um estudo prospetivo e randomizado numa população europeia, em que a maioria das recorrências do CG são a nível peritoneal, uma vez que a maioria dos estudos existentes foram realizados em populações asiáticas, nas quais a epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico diferem das europeias³⁶.

Complicações Cirúrgicas e Toxicidade Farmacológica

A combinação CRS+HIPEC está associada a tempos cirúrgicos prolongados, com alterações hemodinâmicas significativas durante e após a cirurgia¹⁹. Nos estudos incluídos nesta revisão de literatura, os tempos cirúrgicos médios variaram entre os 300⁶ e os 642¹⁷ minutos e a média das perdas sanguíneas estimadas variou

entre os 400 e os 1300 mililitros, aproximadamente²⁶. Existe um risco elevado de toxicidade farmacológica relacionado com a HIPEC, como nefrotoxicidade e hematotoxicidade, e complicações cirúrgicas, como hemorragia intra-operatória e pós-operatória, deiscência de anastomose, perfuração intestinal e complicações da ferida cirúrgica¹⁹. A ocorrência de complicações *major* tem uma relação direta com o tipo e dose de fármacos citotóxicos utilizados e com a magnitude da cirurgia, definida pela extensão das ressecções e da peritonectomia, o número de anastomoses criadas e a sua duração⁷.

Esta combinação está associada a 3-10% de mortalidade²⁸ e 22-41% de morbidade³⁵, que se consideram significativamente altas, devendo ser realizada por cirurgiões experientes neste tipo de procedimento¹⁶.

Um grupo de investigadores turcos publicou a experiência e resultados do seu centro, com ênfase nas complicações, toxicidades e mortalidade relacionadas com a combinação de CRS+HIPEC. Realizaram 118 procedimentos em 115 doentes, dos quais 6 tinham CP por CG, sob anestesia geral, e a HIPEC foi realizada segundo o método fechado, com cisplatino e/ou mitomicina C. Em média, 3 unidades de glóbulos rubros foram usadas em 62.1% dos doentes, 68.2% necessitou de transfusão de plasma fresco congelado e 28% necessitou de internamento em UCI, por uma média de 3.2 dias. A taxa de morbidade foi de 52.5% e a taxa de mortalidade peri-operatória foi de 7.6%. Dentro da morbidade, as complicações cirúrgicas foram as mais frequentes: 98 complicações em 46 doentes, com 37.8% de taxa de complicações de grau 3-4; 4 doentes necessitaram de re-intervenção cirúrgica e 2 morreram nos trigésimo quarto e trigésimo sétimo dias pós-operatórios, por sépsis abdominal não controlada após deiscência anastomótica. Em 22 doentes foi registada nefrotoxicidade, hematotoxicidade em 16 e ambas em 8 doentes. A taxa de nefrotoxicidade de grau 3-5 foi de 5.9% (7 doentes necessitaram de diálise, 2 dos quais apresentavam diminuição prévia da função renal e 2 tinham previamente recebido quimioterapia) e a de hematotoxicidade de grau 3-5 foi de 8.5% (10 doentes, dos quais 2 tinham previamente recebido quimioterapia e 1 era esplenectomizado). Tempos cirúrgicos mais prolongados estiveram associados a taxas de mortalidade mais elevadas¹⁹.

Wu *et al.* encontraram uma das taxas mais baixas de efeitos adversos severos, de 15.2%, correspondente a 16 doentes: 5 obstruções intestinais, 4 deiscências anastomóticas, 2 diarreias severas, 4 sépsis e 1 enfarte agudo do miocárdio. Os autores apontam algumas razões para o seu sucesso: uma equipa experiente, o

uso de fármacos com efeitos citotóxicos potentes, suturas de tensão reduzida para o encerramento da parede abdominal, transfusão de glóbulos rubros, plasma fresco congelado, crioprecipitados e albumina para estabelecer a hemostase, uso de antibióticos de largo espectro com cobertura para gram positivos e gram negativos, aeróbios e anaeróbios, monitorização pós-operatória em UCI e um suporte nutricional e eletrolítico adequados¹³.

Berger *et al.* analisaram as complicações e mortalidade de 257 doentes tratados com 269 procedimentos de CRS+HIPEC, que dividiram em dois grupos: o grupo de doentes que necessitou de CRS que consideraram extensa, com 5 ou mais resseções de órgãos *major* e/ou 3 ou mais anastomoses; e o grupo de referência, em que a cirurgia foi mais conservadora. No grupo submetido a CRS extensa, os internamentos em enfermaria e UCI foi significativamente mais longos e registaram-se taxas significativamente mais elevadas de morbilidade e morbilidade *major*, incluindo maior incidência de complicações da ferida cirúrgica e deiscência anastomótica/abcesso. A mortalidade foi, tendencialmente, maior no grupo que recebeu CRS extensa, mas sem significância estatística. Ainda assim, as taxas de morbimortalidade encontradas neste grupo encontram-se dentro das descritas na literatura (6% de mortalidade no internamento, 12% de mortalidade nos primeiros 90 dias e 34% de morbilidade *major*) pelo que os autores defendem a realização do procedimento nos doentes com grande carga tumoral se for previsível uma citorredução completa com CRS extensa²⁶.

HIPEC diferido

Mohr *et al.* referem que a alta taxa de morbimortalidade, associada a CRS+HIPEC, é resultante do facto de, no mesmo momento operatório, decorrer a agressão cirúrgica extensa e a agressão farmacológica, para além dos prolongados tempos sob anestesia geral, com maior frequência de perda de grandes volumes sanguíneos com necessidade de transfusão, coagulação intravascular disseminada, hipotermia e o cansaço do cirurgião. Como possível alternativa mais segura, estudaram a viabilidade, as vantagens e as limitações da utilização da HIPEC diferido em 5 dias após a CRS por laparotomia, incluindo no estudo 42 doentes com tumores peritoneais, 11 dos quais secundários a CG. A HIPEC era realizada, segundo o método fechado, numa segunda laparotomia, que permitia também excluir deiscências anastomóticas, ou outras complicações cirúrgicas *major*, que a pudessem complicar, utilizando uma combinação de mitomicina C e cisplatino²¹.

Nos 40 doentes submetidos a HIPEC, 13 (32,5%) sofreram complicações *major* e 18 (45%) complicações *minor*. Destes 13 doentes, 9 constituíram complicações cirúrgicas *major* e 4 complicações de grau III-IV secundárias à quimioterapia. A duração média das hospitalizações foi de 27 dias, com 10 dias, em média, de internamento em UCI²¹.

Os investigadores salientam, como vantagens, a possibilidade de realizar a HIPEC quando a CRS é precocemente interrompida por complicações inesperadas, após a resolução das mesmas; a possibilidade de não realizar a HIPEC, caso sejam detetadas complicações no momento da segunda laparotomia; a deteção precoce de complicações cirúrgicas; e a redução dos tempos cirúrgicos isoladamente, que evita a exaustão do cirurgião. Por outro lado, torna-se uma técnica mais dispendiosa e associada a diminuição da QOL do doente, devido à necessidade de dois momentos cirúrgicos, que requer internamentos mais prolongados. Para além disso, o processo de reparação tecidual pós cirúrgico, sem HIPEC imediato, pode favorecer o crescimento e disseminação de células malignas, pelo que os autores recomendam estudos de sobrevivência a mais longo prazo para perceber se esta técnica é, de facto, vantajosa²¹.

Distúrbios hidroeletrólíticos

Um problema frequentemente relatado com o uso da HIPEC são os distúrbios hidroeletrólíticos (DHE), que se pensam estar intimamente relacionados com a escolha de fármacos a utilizar³².

Um estudo que incluiu 80 doentes sujeitos a HIPEC, 6 dos quais com CG, comparou o uso de mitomicina C, o fármaco mais utilizado no contexto de HIPEC, com o uso de oxaliplatino, que se demonstrou um fármaco eficaz, mas que induz uma variedade de efeitos adversos sistémicos, como, por exemplo, toxicidade hepática, DHE, neutropenia, trombocitopenia e neuropatia. O objetivo era caracterizar mais pormenorizadamente os DHE e outras complicações registadas entre os dois grupos. Dentro do grupo que recebeu oxaliplatino, os doentes foram divididos em 3 subgrupos, que receberam doses diferentes (300mg/m², 350 mg/m² ou 400mg/m²), para perceber se os DHE e a sua intensidade eram dependentes da dose administrada. Os valores pré-operatórios de eletrólitos eram semelhantes. Dentro do grupo que recebeu oxaliplatino, os DHE foram as complicações mais frequentes e a hiponatrémia, a hiperglicemia e a acidose metabólica foram significativamente mais intensas, do que no grupo que recebeu

mitomicina C. Foi também registada hipomagnesémia, mas sem diferenças entre os dois grupos³².

A hiperglicemia, decorrente do uso de oxaliplatino, foi também reportada noutros estudos, que a relacionavam com o facto de ser usada com uma solução condutora de dextrose ou glucose 5% em água, uma vez que o fármaco é degradado na presença de cloro²⁹. Neste estudo, verificou-se que a hiperglicemia foi o único distúrbio eletrolítico cuja intensidade se relacionava diretamente com a dose administrada de oxaliplatino³², pelo que deve existir outro mecanismo envolvido.

A hiponatrémia decorreu em 90% dos doentes tratados com oxaliplatino, e normalizou em 72 horas para a maioria. No entanto, um doente (5%) desenvolveu edema cerebral detetado na UCI, tendo sido tratado com solução salina hipertónica. Os níveis normalizaram em 48 horas, sem sequelas neurológicas permanentes³².

Outras complicações estiveram presentes em 56% dos doentes, sem diferenças significativas entre os grupos. Não foi detetada mortalidade pós-operatória em nenhum dos grupos. Os autores, concluem, desta forma, que o oxaliplatino está mais associado a DHE significativos do que a mitomicina C, pelo que é necessário perceber se aumenta a sobrevida dos doentes o suficiente para justificar o seu uso³².

O papel da anestesiologia

A técnica de HIPEC com CRS está frequentemente associada a alterações significativas da temperatura corporal, instabilidade hemodinâmica, alterações hematológicas e necessidade de transfusão de grandes volumes de derivados sanguíneos³⁷.

Do ponto de vista anestésico, a experiência atual é, ainda, limitada e os cuidados peri-operatórios e intraoperatórios não são consensuais³⁷. Um exemplo é a gestão da fluidoterapia nestes doentes, em que os regimes permissivos, com o intuito de contrabalançar as perdas de fluido, sangue e proteínas, aumentam o risco de sobrecarga hídrica, edema e complicações abdominais, em contraste com os regimes restritivos, que predispõe o doente a instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão tecidual, lesão de órgão e potenciam a nefrotoxicidade dos quimioterápicos. Os regimes de fluidoterapia ajustados aos parâmetros hemodinâmicos (*goal-directed therapy* – GDT) parecem estar associados a menos complicações e melhor prognóstico³⁵.

Um estudo de caso-controle italiano, em que foram incluídos 6 doentes com CG, comparou um grupo de intervenção, que recebeu fluidoterapia e suporte hemodinâmico segundo GDT, com um grupo de controle, que recebeu um regime restritivo de fluidoterapia, mostrando que o grupo de intervenção teve internamentos mais curtos e menor incidência de complicações abdominais *major*, cardíacas e hepáticas, com significância estatística. Detetou também uma menor taxa de mortalidade no grupo de intervenção, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa³⁵.

Fatores de prognóstico

Tendo em conta a morbimortalidade acima descrita, tornou-se importante perceber quais os fatores preditores da sobrevida e da taxa de complicações, para que, identificados precocemente, possam predizer quais os melhores candidatos a este procedimento e qual o seu prognóstico²⁰.

Glehen *et al.* reuniram informação de 159 doentes com CG, de 15 instituições diferentes, tratados com HIPEC e/ou EPIC após CRS. No total, 150 doentes realizaram HIPEC. No que diz respeito à morbilidade, a taxa de complicações peri-operatórias foi significativamente superior nos doentes com mais de 61 anos e o fator que mais influenciou o risco de morbilidade pós-operatória foi a instituição em que o procedimento foi realizado. Relativamente à sobrevivência, o centro em que o procedimento era realizado revelou forte impacto, assim como o PCI e a quimioterapia sistémica neoadjuvante, que a prolongou significativamente. O principal fator independente de prognóstico foi o CC-score: citorreduções CC-0, as únicas que estes autores consideraram como sendo completas, associaram-se a sobrevidas mais longas. Dentro dos doentes em que foi possível a citorredução completa, o único fator de prognóstico identificado foi o PCI: para PCI superior a 12 não se registou sobrevivência ao fim de 3 anos e para PCI superior a 19 não se registou sobrevivência aos 6 meses. Relataram ainda um impacto negativo, próximo da significância estatística, para o sexo feminino. Os autores concluem que os candidatos ideais a esta modalidade de tratamento são os que reúnem as seguintes condições: idade inferior a 61 anos, boa performance, funções renal, cardiovascular e pulmonar aceitáveis, PCI inferior a 12 após quimioterapia sistémica neoadjuvante, sem envolvimento difuso do intestino delgado e em quem se prevê a possibilidade de uma citorredução completa (CC-0)²⁰.

Graziosi *et al.* avaliaram 59 doentes com carcinomatose peritoneal, submetidos a HIPEC, dos quais 21 tinham o diagnóstico de CG: 9 realizaram HIPEC no contexto de CG localmente avançado (com PCI de 0, citologia peritoneal positiva para células malignas ou considerados como de alto risco para o desenvolvimento de PC); 21 realizaram HIPEC com intuito terapêutico (com PCI superior a 0). A análise da sobrevivência não identificou diferenças relacionadas com os níveis séricos pré-operatórios dos rácios neutrófilos/plaquetas e neutrófilos/linfócitos, que são fatores de prognóstico noutros cancros. Como fatores modificadores de prognóstico foram identificados o PCI, o CC-score, a ocorrência de complicações *major* e os valores séricos pré-operatórios de albumina, sendo que a taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos foi significativamente mais elevada nos doentes com níveis superiores a 3,8g/dL²⁰.

Berger *et al.* identificaram, como fatores relacionados com a morbilidade nos primeiros 30 dias após a CRS+HIPEC, os seguintes: PCI, número de órgãos *major* ressecados, duração da cirurgia e a classificação ASA. O número de anastomoses realizadas e o número de unidades de eritrócitos transfundidas foram preditores independentes de morbilidade *major*³⁵.

Yang *et al.* demonstraram também o papel da adição da HIPEC à CRS, da sincronidade dos tumores peritoneais, da quimioterapia sistémica com mais de 6 ciclos e da não ocorrência de efeitos adversos severos, como preditores independentes de sobrevivência, e a idade <60 anos, o sexo masculino e o PCI <20 como preditores não independentes de sobrevivência⁷.

Total *et al.* identificaram como modificadores independentes de sobrevida a presença de CP no intestino delgado concomitantemente com CP em 3 ou mais localizações que não o intestino delgado, o número total de regiões envolvidas por CP e o PCI⁶.

Qualidade de vida

Os doentes submetidos a CRS+HIPEC experimentam uma redução acentuada na QOL, no período pós-operatório. Apesar da diminuição associada à história natural da doença sem cirurgia, Tsilimparis *et al.* questionaram-se se esta redução abrupta da QOL é severa e se mantém no tempo, pondo em causa o benefício do procedimento. Para isso, avaliaram 90 doentes, 9 dos quais com CP de origem

gástrica, em 6 momentos: pré-operatório, 1 mês pós-operatório, 6 meses pós-operatórios, 1, 2 e 3 anos pós-operatórios. O número de questionários obtidos variou em cada momento de observação, devido às mortes ocorridas, que foram gradualmente diminuindo o número de doentes no *follow-up*. Utilizaram o Questionário de Qualidade de Vida da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (QLQ-30), que inclui 5 escalas funcionais (física, desempenho, emocional, cognitiva e social), 3 escalas de sintomas (dor, fadiga e náuseas-vômitos), uma escala global de saúde (GHS) e 6 itens simples que avaliam 5 sintomas comuns de doentes oncológicos (dispneia, anorexia, insónia, obstipação e diarreia) e as dificuldades financeiras. Uma pontuação elevada nas escalas funcionais na GHS indica maior QOL, enquanto nas escalas de sintomas e nos itens, indicam alto nível de sintomas ou problemas e, conseqüentemente, uma QOL mais baixa. As linhas de base correspondem aos valores da avaliação pré-operatória¹⁴.

Os resultados mostraram uma diminuição acentuada na QOL na avaliação do primeiro mês pós-operatório, que recuperou significativamente na avaliação dos 6 meses, atingindo a linha de base, na maioria dos parâmetros, aos 24 meses, nos doentes sobreviventes. A média da GHS atingiu a linha de base mais cedo, aos 6 meses, e aos 24 meses suplantou-a. A função física recuperou significativamente aos 6 meses, mas atingiu a linha de base apenas aos 36 meses. Os valores de desempenho aumentaram mais lentamente, mas atingiram a linha de base aos 24 meses. A linha de base da função emocional era significativamente baixa, e foi recuperada aos 12 meses. Nas funções cognitiva e social registaram-se os decréscimos mais acentuados no questionário do primeiro mês pós-operatório e uma recuperação lenta¹⁴.

No que diz respeito aos sintomas, o questionário do primeiro mês pós-operatório mostrou um aumento significativo na sua intensidade. A maioria resolveu até ao sexto mês, no entanto, a fadiga, diarreia, dispneia e insónia foram mais persistentes, tendo melhorado significativamente ao fim de 2-3 anos, nos doentes que se encontravam vivos¹⁴.

Perante estes resultados, os autores concluíram que a redução da QOL não deve ser um motivo para rejeição da CRS+HIPEC, em doentes com CP, uma vez que a maioria das funções e sintomas melhoram significativamente no primeiro ano após o procedimento. Nestes doentes, este é um parâmetro que deve ser continuamente monitorizado, oferecendo-lhes apoio psicológico para uma recuperação mais eficaz¹⁴.

No que diz respeito, especificamente, ao efeito na QOL dos doentes da HIPEC para tratamento da ascite, Ba *et al.* reportaram em 2 estudos um aumento significativo no score KPS 4 semanas após o procedimento^{25, 29}, tal como Cui *et al.*, 2 semanas após²⁷, mostrando não só uma recuperação da QOL muito mais rápida, mas uma melhoria da mesma, nestes doentes, se comparados com os resultados de Tsilimparis *et al.*¹⁴. Para compreender esta diferença, deve-se ter em conta os seguintes fatores: os tratamentos de HIPEC na ascite maligna foram realizados sem cirurgia de citorredução prévia e utilizando técnicas menos invasivas, nomeadamente, a laparoscopia e a ecografia^{25, 27, 29}, contrastando com a metodologia de Tsilimparis *et al.*, em que os doentes receberam CRS+HIPEC, por laparotomia¹⁴; a ascite é um sinal que, *per si*, é capaz de reduzir significativamente a QOL, por se acompanhar de outros sintomas, como dor e náusea²⁹, como já referido previamente, pelo que a HIPEC, ao aliviar de forma imediata o volume de líquido na cavidade peritoneal, permite a melhoria instantânea da QOL, por alívio sintomático.

Custo-Efetividade

Em países como Portugal, em que os cuidados de saúde assentam, maioritariamente, num sistema de saúde público, determinar o custo e custo-efetividade deste procedimento torna-se prioritário, tendo em conta que os recursos disponíveis para os cuidados de saúde são limitados e que a HIPEC é uma técnica dispendiosa, que requer, muitas vezes, estadias prolongadas em hospital e UCI, e está frequentemente associada a complicações que, podem necessitar de tratamentos também dispendiosos. O conceito de custo-efetividade está relacionado com o custo de um procedimento por unidade de vida ganha, relativamente a outro procedimento ou a não realizar tratamento. Os anos de vida ajustados à qualidade (QALY) é uma medida do impacto da doença, obtido pelo produto entre a sobrevida, em anos, e os *health utility weights*, baseados no score KPS: um ano em perfeita saúde corresponde a 1 QALY, enquanto um ano em que a doença acarrete uma QOL de 50%, corresponde a 0.5 QALY³¹.

Investigadores suecos conduziram o primeiro estudo de custo-efetividade da HIPEC em doentes com CP por CG, comparando um grupo de 10 doentes propostos para terapêutica combinada com CRS+HIPEC+EPIC após 3 meses de quimioterapia sistémica, com um grupo de 10 doentes submetidos a quimioterapia sistémica de

intuito paliativo. Foram registados todos os custos relacionados com os períodos pré-tratamento, de tratamento e pós-tratamento, até à data de morte e calculados o custo por ano de vida ganho e o custo por QALY ganho³¹.

Os doentes ganharam, em média, 0.52 anos e 0.49 QALY com o procedimento, correspondentes a uma diferença de custo de 86 414\$, o que se traduz em 166 716\$ por ano de vida ganho e 175 164\$ por QALY ganho. Os autores concluíram que a terapêutica combinada concedeu uma melhoria da sobrevivência na dependência de um aumento muito grande dos custos por QALY ganho, muito superior ao que é considerado custo-efetivo na Suécia, e preveem que, ao longo do tempo, os procedimentos possam ser otimizados e os doentes mais bem selecionados de forma a reduzir este valor³¹.

No grupo sujeito a CRS+HIPEC+EPIC, as principais fontes de despesa constituíram os procedimentos diagnósticos (endoscopia digestiva alta, TC e cirurgias exploradoras), a quimioterapia neoadjuvante e o procedimento cirúrgico em si, associado à estadia em UCI³¹.

O papel da nutrição

A quimioterapia é conhecida como um fator que aumenta a permeabilidade da mucosa intestinal, em doentes com cancro do tubo digestivo, o que pode resultar em translocação bacteriana, pela diminuição da função de barreira do epitélio intestinal. Esta função de barreira é, também, alterada por procedimentos cirúrgicos gastrointestinais como, por exemplo, a gastrectomia, e a evidência científica demonstrou uma melhoria desta função caso seja estabelecida precocemente nutrição entérica e não nutrição parentérica³⁸.

Foram randomizados 65 doentes, com CG localmente avançado, sujeitos a gastrectomia com ressecção ganglionar D2, em 3 grupos: o grupo EN, no qual foram alimentados através de um tubo de jejunostomia, a partir do terceiro dia após a cirurgia; o grupo EN+HIPEC, no qual receberam HIPEC com floxuridina, leucovorina e cisplatino, durante 4 horas após a gastrectomia, e iniciaram, até ao nono dia pós-operatório, a nutrição entérica; o grupo PN+HIPEC, no qual receberam, de forma semelhante ao anterior, HIPEC após a gastrectomia, e eram alimentados por via parentérica, através de um cateter venoso central. A permeabilidade foi testada através do rácio lactulose/manitol (L/M) na urina, no dia anterior à cirurgia (C-1), e

no terceiro (C+3), sétimo (C+7) e décimo segundo dias (C+12) após a mesma. No dia C-1, o L/M foi semelhante nos três grupos. No dia C+3, o L/M aumentou em três vezes desde a primeira medição, nos 3 grupos, com diferenças estatisticamente significativas entre eles: o grupo EN apresentou os valores mais baixos e o grupo PN+HIPEC os mais elevados. Nas medições seguintes, os valores do L/M diminuíram, retomando aos níveis pré-cirúrgicos nos grupos EN e EN+HIPEC, no dia C+12, mas não no grupo PN+HIPEC. No dia C+7, o grupo PN+HIPEC atingiu valores significativamente maiores que o EN+HIPEC, e no dia C+12 a diferença era significativa entre os 3 grupos. Estes resultados comprovam que a cirurgia aumenta a permeabilidade da mucosa gastrointestinal, que é agravada pela HIPEC, e que a utilização de nutrição entérica precocemente consegue melhorar a função de barreira deste epitélio, quando comparada com a nutrição parentérica³⁸.

HIPEC combinado com hipertermia sistêmica

Foi realizado um estudo de caso-controlo, para perceber se a combinação da HIPEC com a hipertermia sistêmica trazia benefício na sobrevida e QOL dos doentes com CG, em estadio IV, com metástases em órgãos abdominais, pulmão, osso e cérebro e/ou ascite. No grupo terapêutico, foram incluídos 26 doentes, que receberam HIPEC, com cisplatino e 5-fluorouracil, seguido de hipertermia de 41.8°C durante 120 minutos, através de uma máquina de termoterapia por infravermelhos. O grupo de controlo era constituído por 20 doentes, que receberam quimioterapia sistêmica, de acordo com as recomendações internacionais. No que diz respeito a complicações, um doente apresentou-se com hipotensão, que resolveu rapidamente com recurso a fluidoterapia e vasopressores, e outro apresentou queimaduras de segundo grau numa área inferior a 0.5% da superfície corporal total, tratadas com pomada tópica, com resolução ao fim de 3 dias. Para além disso, no mesmo grupo, 3 doentes apresentaram lesões herpéticas, que resolveram em 1 semana, e 12 relataram anorexia, sem outros sintomas gastrointestinais. As taxas de remissão, no grupo terapêutico, foram significativamente mais altas: 61.5% de taxa de remissão e 19.2% de doença estável, vs. 23.8% e 28.5%, respetivamente, no grupo de controlo. O tratamento combinado foi, também, capaz de aumentar a QOL e foi mais eficaz que o tratamento sistémico, na redução de metástases hepáticas e da ascite. Relativamente à sobrevida aos 6 meses e ao fim de 1 ano,

não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, apesar do grupo terapêutico apresentar uma sobrevida ligeiramente maior³⁹.

A Utilização de Selante de Fibrina

O selante de fibrina é uma cola cirúrgica, amplamente utilizada no controle da hemorragia intra-operatória, com efeito positivo na cicatrização das feridas, que, por ser um derivado de fatores da coagulação, é biocompatível e biodegradável⁴⁰. Resulta da mistura de duas soluções, uma solução de fibrinogénio e uma solução de trombina rica em cálcio, que formam um gel assim que entram em contacto⁴¹. Para além do uso na hemostase intra-operatória, também atrasa a absorção sistémica de fármacos aplicados localmente⁴⁰⁻⁴¹, o que, no contexto da HIPEC, permite uma concentração intraperitoneal de fármacos mais elevada, durante mais tempo, com pico de concentração sérica mais baixo. Esta retenção peritoneal da substância ativa permite expor os tumores intraperitoneais a doses ainda mais elevadas de fármacos, enquanto os efeitos adversos sistémicos são reduzidos⁴⁰.

Huang *et al.* randomizaram 42 doentes em dois grupos: um grupo recebeu cisplatino por via intraperitoneal, após CRS, e aplicação de selante de fibrina no leito tumoral previamente ressecado, e o outro grupo recebeu HIPEC, com o mesmo fármaco, após CRS. A análise farmacocinética das concentrações de cisplatino mostrou picos das concentrações sérica e urinária significativamente inferiores, e uma semivida mais longa no grupo em que foi aplicado o selante, o que demonstra o perfil farmacocinético favorável acima descrito. No que diz respeito aos efeitos adversos relatados, a incidência de complicações cirúrgicas foi semelhante nos dois grupos, no entanto, a incidência de disfunção hepática e renal foi significativamente inferior no grupo que recebeu o selante de fibrina. Também neste grupo a sobrevida média foi superior em 6.8 meses e a sobrevivência ao fim de 1 ano foi significativamente maior, embora a sobrevida ao fim de 2 e 3 anos não seja diferente entre os grupos⁴⁰.

Conclusão

A HIPEC é a administração intraperitoneal de fármacos quimioterápicos diluídos numa solução condutora aquecida, capaz de potenciar a sua ação. Tem um papel importante no tratamento da CP em cancros de outras origens, sendo mais recentemente utilizada no CG mas ainda de forma não consensual, não fazendo parte das *guidelines* atuais.

A CRS é frequentemente oferecida antes da HIPEC, para remover cirurgicamente os implantes peritoneais detetáveis macroscopicamente. Deve ser sempre tentada uma citorredução completa, que é dificultada quando existe carcinomatose difusa no intestino delgado ou envolvimento dos vasos mesentéricos ou do sistema porta hepático. É importante, para a seleção dos candidatos, a avaliação do PCI, preferencialmente através da laparoscopia, que se mostrou ser o método mais sensível.

A HIPEC é capaz de estender a sobrevida dos doentes, nos vários estadios do CG avançado. Nos estadios localmente avançados, a sua adição à gastrectomia com linfadenectomia D2 estendeu em 10 meses a sobrevida, ao atrasar a recorrência peritoneal da doença.

Nos estadios com carcinomatose peritoneal limitada, foi capaz de estender a sobrevida, com relatos de sobrevida média de 16 meses e sobrevivências a 3 e 5 anos não nulas, que contrastam com a sobrevida média de 8 meses e sobrevivência a 3 anos considerada nula da quimioterapia sistémica paliativa, que constitui a terapêutica convencional.

Na carcinomatose peritoneal com ascite maligna, nos doentes tratados por laparotomia, o aumento da sobrevida não foi estatisticamente significativo, quando comparado com os do tratamento paliativo de suporte. Por outro lado, nos doentes tratados com HIPEC assistida por laparoscopia, a sobrevida média variou entre os 7.5 e 8 meses e naqueles tratados por HIPEC guiada por ecografia, este valor variou entre os 5.5 e os 9 meses. Em todos eles, no entanto, as taxas de remissão variaram entre 90% e 100% e houve uma melhoria significativa na QOL.

A HIPEC guiada por ecografia é o método mais barato, menos invasivo e com tempos cirúrgicos mais curtos, o que condiciona menos a elegibilidade dos doentes com comorbilidades para a cirurgia e diminui o impacto da HIPEC na QOL.

A seleção apropriada de doentes é fundamental. Os *outcomes* são significativamente melhores nos doentes jovens, saudáveis, com PCI baixo e em quem se prevê uma citorredução completa. No entanto, mesmo nos doentes com PCI alta, ou em quem a citorredução não foi completa, o uso de HIPEC foi capaz de estender significativamente a sobrevida. Na falta de um tratamento mais eficaz, alguns autores consideram que a carga tumoral não deve ser uma contraindicação formal.

A combinação HIPEC+CRS está associada a altos custos, que podem impedir a sua implementação num sistema de saúde público, como é o caso de Portugal. No entanto, prevê-se que a otimização da técnica e uma seleção cuidada dos doentes sejam capazes de, no futuro, diminuir estes custos.

Anexos

Figura 1

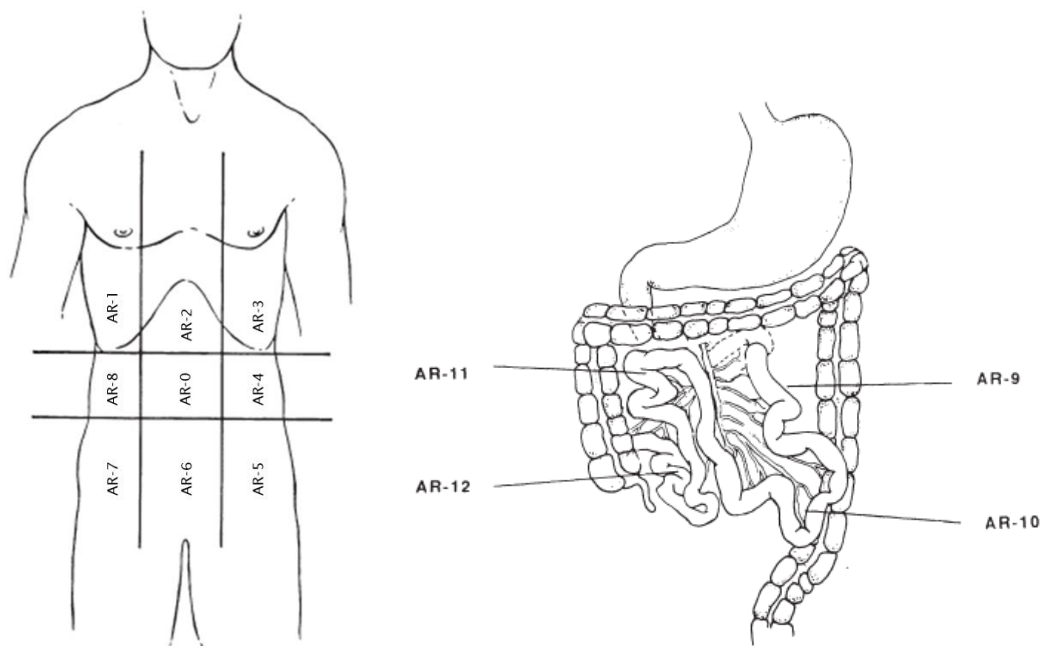


Figura 1 - As 13 regiões abdominais para avaliação do índice de carcinomatose peritoneal. Adaptado de: Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Peritoneal carcinomatosis: principles of management: Springer; 1996. p. 359-74.

Tabela I

Resumo da análise dos parâmetros de sobrevivência em doentes com CP por CG, tratados com CRS+HIPEC^{6-7, 12-13, 18, 22-23, 30}. EPIC – early postoperative intraperitoneal chemotherapy; PCI – índice de carcinomatose peritoneal.

	Doentes (n)	Quimioterapia sistêmica neoadjuvante (n)	EPIC (n)	Quimioterapia sistêmica adjuvante (n)	PCI médio	% CC-0	% CC-1	Sobrevida média (meses)	% Sobrevida ao fim de 1 ano	% Sobrevida ao fim de 2 anos	% Sobrevida ao fim de 3 anos	% Sobrevida ao fim de 5 anos
Yang et al.	34	-	-	-	15	58.8		11	41.2	14.7	5.9	-
Yang et al.	28	-	-	-	12	39.3	21.4	-	50	42.8	-	-
GYMSA	9	-	-	5	7.8	77.8	11.1	11.3	66.7	55.6	-	22.2
Hultman et al.	8	8	6	3	12	75	12.5	14.3	62.5	37.5	0	0
Wu et al.	30	-	-	-	-	-	-	15.7	70.3	43.9	0	0
Topal et al.	32	30	-	21	8	100	0	16	71.9	-	14.1	3.5
Yarema et al.	20	-	-	20	3.4	75	15	12	68.8	-	-	-

Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Forman D, Ferlay J. The global and regional burden of cancer. In: Stewart BW, Wild CP, editors. *World Cancer Report 2014*. France: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 16-53.
3. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(10):1286-312.
4. Carneiro F. Stomach cancer. In: Stewart BW, Wild CP, editors. *World Cancer Report 2014*. France: International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 383-91.
5. Kitagawa Y, Dempsey DT. Stomach. In: Brunicki FC, editor. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 1035-95.
6. Topal B, Demey K, Topal H, Jaekers J, Van Cutsem E, Vandecaveye V, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic intra-operative peritoneal chemotherapy with Cisplatin for gastric peritoneal Carcinomatosis Monocentric phase-2 nonrandomized prospective clinical trial. *BMC cancer*. 2017;17(1):771.
7. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, Mei L-J, Yang G-L, Cheng F-L, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(6):1575-81.
8. Takahashi N, Kanda M, Yoshikawa T, Takiguchi N, Fujitani K, Miyamoto K, et al. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer*. 2018;21(6):1014-23.
9. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgery*. 1995;221(2):124.
10. Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, Takahashi N, Tsuburaya A, Miyashita Y, et al. A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;41(2):283-6.
11. Kerkar SP, Kemp CD, Duffy A, Kammula US, Schrupp DS, Kwong KF, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. *Trials*. 2009;10(1):121.
12. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *Journal of surgical oncology*. 2014;110(3):275-84.
13. Wu H-T, Yang X-J, Huang C-Q, Sun J-H, Ji Z-H, Peng K-W, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):246.
14. Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W, Menenakos C, Perez S, Rau B, et al. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Annals of surgical oncology*. 2013;20(1):226-32.

15. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(1):18.
16. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: rationale and technique. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(2):68.
17. Asero S, Caruso M, Vallone N, Luciani A, Lombardo V, Terranova G, et al. Cytoreductive surgery (cs) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec) in treatment of peritoneal surface malignances: Report of a phase II clinical study. *in vivo*. 2009;23(4):645-7.
18. Badgwell B, Blum M, Das P, Estrella J, Wang X, Ho L, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(11):3338-44.
19. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(4):1082-7.
20. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(9):2370-7.
21. Mohr Z, Hirche C, Liebeskind U, Rau B, Hünerbein M. Feasibility of delayed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in case of unforeseen complications. *European Surgical Research*. 2011;47(1):19-25.
22. Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(6):457-64.
23. Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, Mylyan YP, Oliynyk YY, Zubarev MG, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(3):159-65.
24. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, Rebonato A, Donini A. Survival prognostic factors in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: analysis from a single oncological center. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):97.
25. Ba M-C, Long H, Cui S-Z, Tang Y-Q, Wu Y-B, Zhang X-L, et al. Multivariate comparison of B-ultrasound guided and laparoscopic continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for malignant ascites. *Surgical endoscopy*. 2013;27(8):2735-43.
26. Berger Y, Aycart S, Mandeli JP, Heskell M, Sarpel U, Labow DM. Extreme cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: outcomes from a single tertiary center. *Surgical oncology*. 2015;24(3):264-9.
27. Cui S, Ba M, Tang Y, Liu J, Wu Y, Wang B, et al. B ultrasound-guided hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for the treatment of malignant ascites. *Oncology reports*. 2012;28(4):1325-31.
28. Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. Phase II study of regional treatment for peritoneal carcinomatosis. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(5):614-8.
29. Ba M-c, Long H, Zhang X-L, Gong Y-F, Tang Y-Q, Wu Y-B, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for patients with malignant ascites secondary to unresectable gastric cancer. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2016;26(1):32-9.
30. Hultman B, Lind P, Glimelius B, Sundbom M, Nygren P, Haglund U, et al. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncologica*. 2013;52(4):824-30.

31. Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, Nygren P, Mahteme H. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncologica*. 2012;51(1):112-21.
32. Rueth NM, Murray SE, Huddleston SJ, Abbott AM, Greeno EW, Kirstein MN, et al. Severe electrolyte disturbances after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: oxaliplatin versus mitomycin C. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(1):174-80.
33. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*: Springer; 1996. p. 359-74.
34. Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM. Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1461-7.
35. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, et al. A randomized trial of goal directed vs standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(4):722-9.
36. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC cancer*. 2014;14(1):183.
37. Kajdi M-E, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World journal of surgical oncology*. 2014;12(1):136.
38. Li G, Gu R, Wen X, Wei D, Ming X, Chen H. The Effect of Early Enteral Nutrition on Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy–Induced Mucosal Permeability Following Gastrectomy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(2):213-8.
39. Zhao C, Dai C, Chen X. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2012;28(8):735-41.
40. Huang O, Lu X, Xu X, Shi Y. Fibrin-sealant-delivered cisplatin chemotherapy versus cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for locally advanced gastric cancer without peritoneal metastases: a randomized phase-II clinical trial with a 40-month follow-up. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;71(2):1171-80.
41. Yu T, Wu C, Zhu C, He Y, Yang D, Cheng Y, et al. Oral Administration of Liposome-Apatinib and Locally Delivery of Docetaxel/MPEG-PCL by Fibrin Glue Synergistically Improve Therapeutic Effect in Colorectal Cancer. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2018;14(12):2077-91.