

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**BERNARDO HANAN**

**SOBREVIDA E MORBIMORTALIDADE DE  
PACIENTES SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA  
EXPLORADORA COM INTENÇÃO DE TRATAR  
CARCINOMATOSE PERITONEAL COM OPERAÇÃO DE  
CITORREDUÇÃO E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL**

**Belo Horizonte**  
**2013**

**BERNARDO HANAN**

**SOBREVIDA E MORBIMORTALIDADE DE  
PACIENTES SUBMETIDOS À LAPAROTOMIA  
EXPLORADORA COM INTENÇÃO DE TRATAR  
CARCINOMATOSE PERITONEAL COM OPERAÇÃO DE  
CITORREDUÇÃO E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração:  
Anatomofisiopatogenia cirúrgica.

Linha de pesquisa: Bases moleculares das neoplasias: farmacogenética e farmacogenômica.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva.

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**2013**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **REITOR**

Prof. Dr. Clélio Campolina

## **VICE-REITORA**

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

## **PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

## **PRÓ-REITOR DE PESQUISA**

Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

## **DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Francisco José Penna

## **VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

## **COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

## **CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA**

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA**

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches (coordenador)

Prof. Dra. Ivana Duval Araújo (subcoordenadora)

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

Sumara Marques Barral – Representante Discente titular

Hevila Tamar Rolim Lima – Representante Discente suplente

A meus pais, **Isaac e Marília**, esteio de tudo.  
Nunca mediram esforços para educar seus filhos.

À **Carol**,  
pelo amor, carinho e incentivo irrestritos.

A meus irmãos, **Felipe e Debora**,  
pela fraterna amizade.

Ao **David**, fonte de nova energia para a família.

A meus **AMIGOS**, em quem sempre posso confiar.

A todos esses, minha eterna gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Gomes da Silva, pela competência e paciência na orientação deste estudo. Um exemplo que tentamos seguir.

À amiga e coloproctologista Magda Maria Profeta da Luz, pelo privilégio de tê-la entre nós.

Ao Leo, amigo e “coorientador” ativo, pela presteza e capacidade raras.

Ao Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, onde tudo começou.

À equipe de enfermagem da ala sul do segundo andar do Hospital das Clínicas, pela competência no cuidado aos pacientes.

A todos que involuntariamente possam ter sido omitidos, pela ajuda prestada na realização deste estudo.

*“O começo de todas as ciências é  
o espanto de as coisas serem o que são”*

*Aristóteles.*

## RESUMO

**Introdução:** carcinomatose peritoneal (CP) é uma apresentação comum de determinados tipos de neoplasia. Dr. PH Sugarbaker mudou o paradigma de intratabilidade da CP ao considerá-la estágio locorregional de doença. A eficácia do tratamento combinado entre a operação citorrredutora (OCR) e a quimioterapia intraperitoneal (QTIP) para CP de câncer colorretal (CACR), pseudomixoma (PMP) e mesotelioma (MST) é bem estabelecida na literatura. Apesar de a OCR e a QTIP estarem associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, tem sido relatado aumento da sobrevida global e livre de doença em pacientes selecionados. **Objetivo:** o objetivo do estudo foi avaliar as complicações classe II, III e IV e a mortalidade relacionadas ao tratamento, além dos resultados de sobrevida de candidatos à OCR e QTIP no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). **Resultados:** foram incluídos 73 pacientes com CP de CACR (38/52,1%), PMP (30/41,1%) e MST (5/6,8%) tratados no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2002 a 2011. Foram 41 (56,2%) mulheres e a idade mediana foi de 50 anos (variação: 20-80 anos). Foram submetidos 39 pacientes (53,4%) à OCR completa e QTIP, 18 (24,7%) à operação paliativa e 16 (21,9%) ao procedimento de *open-and-close*. Todos os submetidos à citorredução completa receberam quimioterapia intraperitoneal com mitomicina C e, deles, em 16/39 (41%) ela foi hipertérmica (39-41°C). O tempo cirúrgico mediano foi de 360 minutos (min) (variação: 60-840min), o índice de carcinomatose peritoneal (ICP) mediano foi de 25 (variação: 3-39); e 21 pacientes (28,8%) necessitaram de hemotransfusão. A taxa de morbidade global foi de 23,3%, as complicações classe II e III/IV representaram 11 e 12,3%, respectivamente, sendo a mais frequente a fístula anastomótica (4,4%). No grupo submetido ao *open-and-close* não houve complicações. A taxa global de mortalidade foi de 5,5%. A análise univariada mostrou que foram fatores significativos para a ocorrência de complicações pós-operatórias a OCR associada à QTIP ( $p=0,029$ ), a transfusão de sangue ( $p=0,002$ ) e o tempo operatório ( $p=0,001$ ). Pacientes com CP decorrente de CACR submetidos ao tratamento combinado entre a OCR completa e QTIP e citorredução incompleta tiveram taxas de sobrevida global, em 1,3 e cinco anos, de 81,3, 12,5% e 12,5% *versus* 45, 0 e 0%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Pacientes com CP decorrente de PMP submetidos à OCR completa e QTIP *versus* citorredução incompleta tiveram taxas de sobrevida global, no ano um, três e cinco, de 84,2, 77,7 e 77,7% *versus* 72,7, 39 e 0%, respectivamente. **Conclusão:** a OCR completa associada à QTIP, quando possível, aumenta as taxas de sobrevida de pacientes com CP decorrente de CACR e PMP. O ganho de sobrevida foi obtido à custa de altas taxas de morbidade e mortalidade, que são comparáveis às da literatura.

Palavras-chave: Operação de citorredução. Quimioterapia intraperitoneal. Carcinomatose peritoneal. Câncer colorretal. Pseudomixoma peritoneal.

## ABSTRACT

**Background:** Peritoneal metastases are a common presentation in patients with some types of intra-abdominal cancers. Dr. PH Sugarbaker challenged the paradigm and considered peritoneal carcinomatosis (PC) to be a locoregional stage of the disease. Currently, the efficacy of combined treatment with cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal chemotherapy (IPC) for PC arising from colorectal cancer (CRC), pseudomyxoma peritonei (PMP) and mesothelioma (MST) is established in the oncologic literature. Although CRS and IPC are associated with high morbidity and mortality rates, survival improvement in selected patients with PC has been reported. **Objective:** The data were obtained from 73 patients affected with PC arising from CRC (38/52.1%), PMP (41.1%) or MST (6.8%) between 2002 and 2011. We reported the morbidity grade (II, III and IV), mortality and survival rates of the candidates after CRS and IPC from a single university institution in Brazil. **Results:** Forty-one (56.2%) women participated in this study, and the median age was 50 years (range 20-80). Thirty-nine patients (53.4%) underwent complete CRS and IPC, eighteen (24.7%) had a palliative procedure, and 16 (21.9%) had an open-and-close surgery. All of the patients who underwent a complete cytoreduction received IPC with mitomycin C, from which only 16/39 (41%) had hyperthermic IPC (39-41°C). The median operative time was 360 minutes (range 60-840), and the median peritoneal cancer index (PCI) was 25 (range 3-39). Twenty-one patients (28.8%) required a blood transfusion. The overall morbidity rate was 23.3% in all of the procedures, and the grade II and III/IV complication rates were 11% and 12.3%, respectively. The most frequent complication was the formation of an anastomotic fistula (4.4%). There were no complications in the open-and-close group. The overall mortality rate was 5.5%. The univariate analysis showed that CRS and IPC ( $p=0.029$ ), a blood transfusion ( $p=0.002$ ) and the operative time ( $p=0.001$ ) were significant factors for the occurrence of postoperative complications. Patients with PC from CRC who underwent complete CRS and IPC had overall survival rates of 81.3%, 12.5% and 12.5% at 1, 3 and 5 years, respectively. In contrast, patients with PC from CRC who had incomplete cytoreduction had overall survival rates of 45%, 0% and 0% at 1, 3 and 5 years, respectively. Patients with PC from PMP who underwent complete CRS and IPC had overall survival rates of 84.2%, 77.7% and 77.7% at 1, 3 and 5 years. In contrast, patients with PC from PMP who had incomplete cytoreduction had overall survival rates of 72.7%, 39% and 0%, respectively. **Conclusion:** CRS and IPC, when possible, increase the survival rates of patients with PC arising from CRC and PMP. The survival gains were obtained despite high, but acceptable morbidity and mortality rates. These findings are comparable to those of previous reports.

Key words: Cytoreductive surgery. Intraperitoneal chemotherapy. Peritoneal carcinomatosis. Colorectal cancer. Pseudomyxoma peritonei.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

FIGURA 1 - Carcinomatose peritoneal secundária a adenocarcinoma mucinoso de cólon direito.....	21
FIGURA 2 - Peritonectomia pélvica que inclui a ressecção do peritônio parietal em conjunto com retossigmoide, ovários e útero.....	24
FIGURA 3 - Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela técnica aberta, que permite a manipulação das alças durante o procedimento.	27
FIGURA 4 - Sistema de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com utilização de máquina de circulação extracorpórea usada em operações cardíacas.....	28
FIGURA 5 - Índice de carcinomatose peritoneal de Sugarbaker.....	33
FIGURA 6 - Magnitude da citorredução ( <i>completeness of cytoreduction</i> )...	34

### Gráficos

GRÁFICO 1 - Comparação entre o tempo operatório e complicações em candidatos à OCR e QTIP no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2002 a 2011.....	52
GRÁFICO 2 - Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP submetidos à OCR completa e QTIP <i>versus</i> citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período.....	59
GRÁFICO 3 - Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP decorrente de CACR submetidos à OCR completa e OTIP <i>versus</i> citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 2002 e 2011.....	60
GRÁFICO 4 - Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP decorrente de PMP submetidos à OCR completa e QTIPO <i>versus</i> citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 2002.....	61

**Quadros**

QUADRO 1 – Sobrevida de pacientes com carcinomatose por câncer colorretal, tratados com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal.....	37
QUADRO 2 – Sobrevida de pacientes com carcinomatose por pseudomixoma peritoneal (tipo adenoma mucinoso) tratados com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal.....	38

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características da amostra de 73 pacientes com CP submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	48
TABELA 2 - Complicações tipo II, III, IV e V (classificação de Clavien) nos pacientes submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	50
TABELA 3 - Fatores relacionados às complicações de 73 pacientes submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	51
TABELA 4 - Análise estatística da relação entre ascite e complicações clínicas de 38 pacientes com CP secundária ao CACR candidatos à OCR e à QTIP no Hospital das Clínicas/UFMG, no período entre 2002 e 2011.....	52
TABELA 5 - Características clínicas de 38 pacientes com CP secundária ao CACR submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	54
TABELA 6 - Características clínicas de 30 pacientes com CP secundária ao PMP submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	56
TABELA 7 - Características clínicas de cinco pacientes com CP secundária ao mesotelioma submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-fluorouracil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVE	Acidente vascular encefálico
CACR	Adenocarcinoma colorretal
CC	<i>Completeness of cytoreduction</i>
CP	Carcinomatose peritoneal
DP	Desvio-padrão
FDG	2-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-2-deoxy-D-glicose
HC	Hospital das Clínicas
ICP	Índice de carcinomatose peritoneal
LS	<i>Lesion score</i>
min	Minutos
MST	Mesotelioma
NA	Não se aplica
OCR	Operação de citorredução
PCI	<i>Peritoneal cancer index</i>
PET-CT	Tomografia computadorizada com cintilografia com emissão de pósitrons
PMP	Pseudomixoma peritoneal
QTIP	Quimioterapia intraperitoneal
RNM	Ressonância magnética
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema único de saúde
TC	Tomografia computadorizada
UFMG	Universidade federal de minas gerais

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1 Histórico.....	18
3.2 Fisiopatologia da carcinomatose.....	19
3.3 Impacto da carcinomatose peritoneal.....	21
3.4 Resultados da quimioterapia sistêmica paliativa.....	22
3.5 O “Protocolo de Sugarbaker”.....	23
3.5.1 A operação de citorredução.....	23
3.5.2 A quimioterapia intraperitoneal.....	25
3.5.2.1 Benefícios da associação de QTIP e hipertermia.....	27
3.5.2.2 Escolha das drogas.....	29
3.6 Seleção de pacientes.....	30
3.7 Índice de carcinomatose peritoneal.....	32
3.8 Magnitude da citorredução.....	33
3.9 Morbidade e mortalidade.....	34
3.10 Resultados oncológicos.....	35
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	40
4.1 Identificação do paciente.....	40
4.2 Identificação da neoplasia.....	41
4.3 Índice de carcinomatose peritoneal (ICP).....	41
4.4 Operação de citorredução (OCR).....	41
4.5 Transfusão de hemoderivados.....	42
4.6 Magnitude da citorredução (CC - <i>completeness of cytoreduction</i> ).....	43
4.7 Complicações pós-operatórias.....	43

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

4.8 Quimioterapia Intraperitoneal (QTIP).....	44
4.9 Tempo operatório.....	44
4.10 Óbito.....	44
4.11 Critérios de exclusão.....	45
4.12 Análise estatística.....	45
5 RESULTADOS.....	46
5.1 Amostra.....	46
5.2 Magnitude da citorredução.....	46
5.3 Quimioterapia intraperitoneal.....	46
5.4 Tempo operatório.....	46
5.5 Transfusão de hemoderivados.....	47
5.6 Índice de carcinomatose peritoneal.....	47
5.7 Complicações.....	48
5.8 Adenocarcinoma de cólon e reto.....	53
5.9 Pseudomixoma peritoneal.....	55
5.10 Mesotelioma.....	57
5.11 Sobrevida.....	58
5.11.1 Adenocarcinoma de cólon e reto.....	59
5.11.2 Pseudomixoma peritoneal.....	60
5.11.3 Mesotelioma.....	61
6 DISCUSSÃO.....	62
7 CONCLUSÕES.....	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE E ANEXO.....	78

## 1 INTRODUÇÃO

Carcinomatose peritoneal (CP) são implantes neoplásicos na superfície do peritônio. Até recentemente era considerada um estágio avançado de doença maligna compatível em termos prognósticos com metástases disseminadas em órgãos distantes. Seu tratamento era restrito às laparotomias para biópsias e encaminhamento para oncologistas com o objetivo de realização de quimioterapia intravenosa paliativa. Insatisfeito com os resultados ruins da palição com evolução para o óbito em curto espaço de tempo, o Dr. Paul Hendrick Sugarbaker mudou o paradigma no tratamento da carcinomatose peritoneal considerando-a não mais uma doença sistêmica disseminada, e sim uma forma de apresentação locorregional avançada.

Destaca-se, nesse sentido, a disseminação secundária decorrente dos seguintes cânceres: o adenocarcinoma colorretal (CACR), o pseudomixoma peritoneal (PMP), o mesotelioma (MST), o adenocarcinoma de ovário e o sarcoma. A operação de citorredução (OCR) associada à quimioterapia intraperitoneal (QITP) peroperatória para esses tipos de carcinomatose e sarcomatose trouxe novos horizontes a pacientes antes compreendidos como terminais, cujo óbito seria próximo e inevitável. Segundo o novo tratamento, a OCR tem o objetivo de eliminar toda a doença macroscópica, enquanto a QITP visa à destruição da doença microscópica residual.

Os resultados das séries de casos submetidos inicialmente à terapêutica inovadora, apesar de receberem muitas críticas, mostraram aumento da sobrevida global e, em um grupo selecionado de pacientes, observou-se melhora das curvas de sobrevida global e livre da doença.

Após a disseminação do protocolo elaborado por Sugarbaker e que levou seu nome (“O Protocolo de Sugarbaker”), muitos centros conseguiram resultados semelhantes adotando o novo tratamento combinado como abordagem padrão para a CP oriunda de alguns tipos de neoplasia.

Contudo, a associação desses procedimentos é demorada, complexa e não isenta de complicações. Somam-se a isso o ato operatório longo e que associa várias operações e a exposição do peritônio ao quimioterápico. De fato, a

literatura recente registra que o procedimento implica um índice de morbidade que atingiu aproximadamente 50%, com mortalidade de até 11%<sup>1-4</sup>.

Nesse contexto, entendeu-se pertinente a realização deste estudo cujos objetivos foram avaliar a morbimortalidade e a sobrevida associadas ao procedimento a que pacientes com CP tratados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foram submetidos.



## 2 OBJETIVOS

- Avaliar a morbimortalidade e a sobrevida global dos pacientes submetidos à operação de citorredução (OCR) e à quimioterapia intraperitoneal (QTIP) no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2002 a 2011.
- Estabelecer os fatores relacionados às complicações (classes II, III, IV e V) e à sobrevida global.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Histórico

A carcinomatose peritoneal (CP) como forma de disseminação neoplásica foi primeiramente descrita por Sampson, em 1931, que observou implantes peritoneais secundários à progressão de tumor de ovário<sup>5</sup>.

Tradicionalmente, essa tem sido considerada uma doença avançada e de prognóstico ruim. A classificação atual do CACR pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010 considera o paciente com metástase peritoneal como M1b, estágio IVb, igualando-o, em termos prognósticos, ao paciente com metástases disseminadas, ou seja, em mais de um órgão ou local<sup>6</sup>.

Por muitos anos, a quimioterapia intravenosa paliativa era o único tratamento oferecido aos pacientes com CP, enquanto o procedimento cirúrgico era restrito às complicações da evolução da doença<sup>7</sup>. A mudança do paradigma de intratabilidade dessa modalidade de disseminação foi proposta pelo Dr. PH Sugarbaker no início dos anos 80. Ele considerou-a uma progressão locorregional da doença e, portanto, passível de tratamento com intenção curativa em pacientes selecionados<sup>8</sup>, sendo que, nos casos em que não fosse possível a cura, o tratamento teria o intuito de promover o aumento da sobrevida e, principalmente, a melhora da qualidade de vida. Com esse objetivo, foi desenvolvido um novo método para abordar a CP, baseado no tratamento combinado entre a operação de citorredução (OCR) e a quimioterapia intraperitoneal (QTIP), que foi posteriormente chamado de “Protocolo de Sugarbaker”<sup>9-12</sup>.

Em 1980, o Dr. Sugarbaker foi pioneiro em relatar o tratamento combinado entre a OCR e a QTIP hipertérmica peroperatória para o manejo do PMP recidivado<sup>13,14</sup>. Os princípios do tratamento eram a ressecção da doença macroscópica por meio de procedimento cirúrgico e a eliminação da doença microscópica com o uso da QTIP. Em pouco tempo, vários grupos de diferentes centros em todo o mundo elegeram o tratamento combinado como manejo inicial da CP, devido à reprodutibilidade dos resultados de Sugarbaker. Entretanto, o

novo tratamento trouxe como consequência altas taxas de morbidade e mortalidade pós-operatória.

### 3.2 Fisiopatologia da carcinomatose

A CP consiste na presença de implantes neoplásicos em número e tamanhos variados na superfície peritoneal. Os implantes podem originar-se de tumores abdominais ou extra-abdominais. Nos casos de CACR, por exemplo, estima-se que, no momento do diagnóstico, 10-15% dos pacientes apresentem-se com implantes peritoneais. No curso da doença, aproximadamente 50% terão o peritônio acometido<sup>15</sup>. Nos pacientes com CACR do subtipo histológico mucinoso, a CP é ainda mais comum. Nozoe *et al.* relataram disseminação peritoneal em 22% *versus* 6% dos pacientes no momento do diagnóstico quando compararam o adenocarcinoma dos subtipos mucinoso e não mucinoso<sup>16</sup>. Contudo, a real incidência de CP não pode ser precisamente estimada porque a propedêutica complementar para seu diagnóstico e seguimento não tem boa acurácia no CACR.

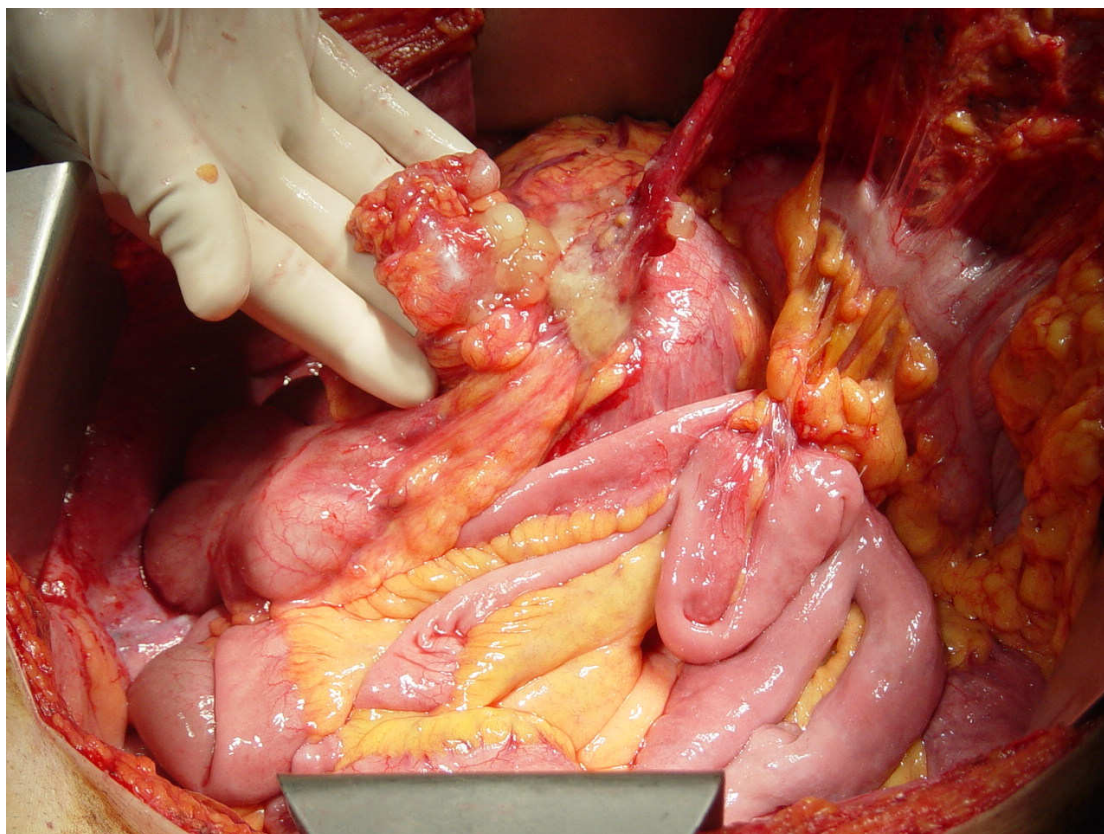
Entre as neoplasias não invasivas estão o PMP e o MST. O primeiro foi descrito em 1884, por Werth<sup>17</sup>. Acredita-se que o PMP seja oriundo das neoplasias mucinosas do apêndice e, mais raramente, do cólon e do ovário. Alguns autores chegaram a concluir que todos os casos são derivados do apêndice. O PMP é histologicamente classificado por Ronnett em adenoma mucinoso, intermediário ou indefinido e adenocarcinoma mucinoso<sup>17,18</sup> e foi a primeira neoplasia submetida ao tratamento com OCT e QTIP que obteve bons resultados.

O MST é uma neoplasia que tem origem nas células mesoteliais das membranas serosas, que afeta mais comumente a pleura e em apenas 30% dos casos afeta o peritônio. O asbesto é o carcinógeno mais importante na patogênese da doença e a sua associação ao MST peritoneal é controversa, sendo sua exposição encontrada em apenas 50% dos casos<sup>19</sup>. O diagnóstico é geralmente feito incidentalmente e a doença comporta-se como a maioria das carcinomatoses peritoneais, com suas consequências devastadoras<sup>20</sup>.

Na maioria dos cânceres, acredita-se que o acometimento peritoneal ocorra pela via de disseminação transcelômica. As células tumorais, que invadem toda a parede do órgão, são absorvidas por pequenos vasos linfáticos e vênulas, implantando-se na superfície peritoneal e no omento (FIG. 1). Assim, é necessário o acometimento transmural do tumor para a disseminação peritoneal<sup>15</sup>. Por outro lado, tumores extra-abdominais podem evoluir para CP pela via hematogênica de disseminação<sup>21</sup>.

São três as principais teorias que buscam explicar a disseminação peritoneal das células neoplásicas. Na ausência de líquido peritoneal ou intervenção cirúrgica, as células tumorais podem invadir o peritônio por contiguidade. Tumores que acometem toda a parede do cólon e produzem muco ou líquido ascítico promovem a disseminação de suas células neoplásicas, presentes nesses fluidos, para os compartimentos peritoneais via reabsorção através de pequenos vasos linfáticos e vênulas. As principais regiões acometidas nessa situação são o diafragma direito, o fígado, a reflexão peritoneal esquerda, o fundo do saco de Douglas, o omento e a borda mesentérica do intestino<sup>11</sup>. O terceiro padrão de disseminação neoplásica para o peritônio ocorre pelo aprisionamento de células tumorais em superfícies traumatizadas. A associação de fibrina e células tumorais durante o processo de cicatrização parece ser o mecanismo de implante. Dessa maneira, observa-se o acometimento principalmente das anastomoses e dos tecidos excessivamente manipulados em operações ou retirada de material para biópsias<sup>22</sup>. A cicatriz operatória é, portanto, sítio comum de implantes peritoneais.

FIGURA 1 - Carcinomatose peritoneal secundária a adenocarcinoma mucinoso de cólon direito



Notam-se implantes secundários em alça de intestino delgado.  
Fonte: foto cedida pelo Dr. Rodrigo Gomes da Silva.

### 3.3 Impacto da carcinomatose peritoneal

A identificação de disseminação peritoneal das neoplasias do trato gastrointestinal faz parte da rotina do cirurgião. Entretanto, o impacto dessa forma de disseminação foi pouco compreendido até a publicação de Chu *et al.*<sup>23</sup>. Esses autores acompanharam 100 pacientes com CP secundária a tumores não ginecológicos submetidos apenas a biópsias. A sobrevida mediana desses pacientes foi de 8,5 meses, sendo a ascite importante fator prognóstico. Posteriormente, foram avaliados 370 pacientes com CP de tumores não ginecológicos em estudo denominado EVOCADE<sup>124</sup>. Entre os 118 pacientes com diagnóstico de carcinomatose peritoneal secundária ao CACR que foram submetidos à quimioterapia sistêmica baseada em 5-Fluorouracil (5-FU), a

sobrevida global foi semelhante à encontrada por Chu *et al.*, com mediana de 6,9 meses. Em 2002, em 3.019 pacientes com CACR foram identificados 349 (13%) com CP. De especial interesse foram 125 (58%) desses, que apresentaram a disseminação para o peritônio no momento do diagnóstico<sup>25</sup>. A sobrevida mediana desses pacientes foi de apenas sete meses<sup>25</sup>, sendo as metástases peritoneais fator de resposta ruim à quimioterapia sistêmica<sup>24</sup>.

Essas estatísticas relativas à história natural da CP decorrente do CACR demonstram o seu comportamento agressivo, independentemente do aparecimento de outras formas de disseminação tumoral. Mesmo salientando a natureza letal da CP, os estudos falham ao descrever a piora da qualidade de vida que acompanha esse tipo de progressão de doença. Obstrução intestinal, perfuração de víscera oca, formação de fístulas, desnutrição e caquexia causam grande sofrimento aos pacientes. Uma das formas mais cruéis de morte por câncer ocorre pela progressão da CP.

### **3.4 Resultados da quimioterapia sistêmica paliativa**

Nos últimos 40 anos, o 5-FU tem sido praticamente o único agente quimioterápico efetivo no tratamento paliativo de pacientes com CACR metastático. Ainda hoje é considerada a principal droga, mesmo que só consiga remissão completa da doença em 10% dos casos, com sobrevida mediana de nove a 12 meses e sobrevida global de 5% em cinco anos<sup>13</sup>. Atualmente, o 5-FU é utilizado em combinação com leucovorin, oxaliplatina e irinotecano, sem ganho substancial na sobrevida nos pacientes com CP<sup>26,27</sup>.

De 60 pacientes com CACR metastático tratados com quimioterapia intravenosa baseada em 5-FU aproximadamente 13% deles com lesões mensuráveis responderam ao tratamento com mediana de tempo de progressão da doença de 4,4 meses e sobrevida global de 12,6 meses<sup>26</sup>.

Sobrevida mediana de cerca de 60 semanas foi apurada entre pacientes submetidos a dois diferentes esquemas quimioterápicos baseados em 5-FU. Não houve diferença estatística nos índices de sobrevida quando foi adotado o esquema mensal ou bimestral de aplicação da droga<sup>27</sup>.

A quimioterapia intravenosa contemporânea, com uso dos medicamentos mais modernos, amplia a sobrevida de pacientes com CP, obtendo-se melhores

resultados que os da quimioterapia sistêmica baseada em 5-FU e alcançando sobrevida mediana de 16,8 meses<sup>28</sup>.

### **3.5 O “Protocolo de Sugarbaker”**

Os objetivos principais do tratamento combinado de OCT e a QTIP são o controle regional da doença, o ganho de sobrevida, a melhora da qualidade de vida e até cura em pacientes selecionados<sup>29</sup>.

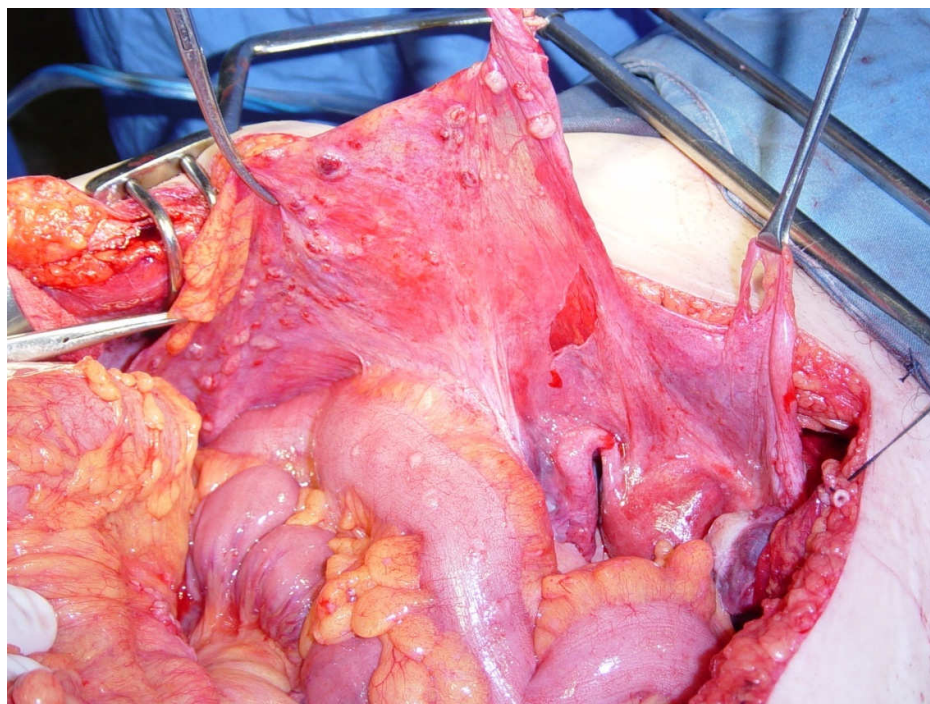
#### **3.5.1 A operação de citorredução**

O objetivo principal da OCT chamada de peritonectomia é a erradicação completa de tecido neoplásico macroscópico<sup>12</sup>, sendo tal procedimento aplicado com sucesso para outros tipos de metástases de CACR, como as hepáticas e as pulmonares<sup>30</sup>. Foi o próprio Dr. Sugarbaker que desenvolveu a técnica cirúrgica com o uso do eletrocautério no modo de corte puro, com a ponta arredondada e utilização de altas potências. Segundo ele, a dissecação romba ou com pinça e tesoura resulta em hemorragia desnecessária e aumento do tempo cirúrgico<sup>11</sup>.

Em peritonectomia de todos os quadrantes, após incisão mediana xifopúbica e colocação de afastador abdominal, realizam-se a omentectomia e a esplenectomia. Segue-se a ressecção do peritônio parietal subdiafragmático bilateralmente e das lesões encontradas sobre a cápsula de Glisson. A colecistectomia também faz parte do procedimento idealizado inicialmente. A peritonectomia pélvica envolve o peritônio das paredes laterais, da bexiga e, nas mulheres, do fundo de saco com ou sem ressecção dos anexos (FIG. 2). Em segmentos de intestino delgado e grosso, no estômago e em órgãos sólidos, ressecções são realizadas de acordo com a necessidade. Procede-se, também, à eletrovaporização de pequenos nódulos de tumor localizados na superfície hepática e no mesentério do intestino delgado. Exclusivamente o tecido neoplásico visível deve ser ressecado, com a intenção de deixar o paciente apenas com doença microscópica, embora não raro a operação possa atingir a remoção completa da neoplasia<sup>22</sup>

O tempo cirúrgico normalmente é elevado, com duração que pode variar entre oito e 12 horas<sup>9</sup>, tendo sido descritas operações com mais de 16 horas. Por se tratar de procedimento longo em que muitas vezes se associam várias operações (gastrectomia, colectomia, pan-histectomia, etc.), a peritonectomia deve ser feita por cirurgião experiente e afeito à técnica cirúrgica. A principal contraindicação de realização do procedimento é a impossibilidade de citorredução completa, pois a doença remanescente microscópica é o que sela o desfecho letal<sup>31</sup>. A disseminação e infiltração de células neoplásicas nas superfícies cruentas deixadas pela OCR são esperadas, a menos que se associe a QTIP peroperatória ao procedimento cirúrgico.

FIGURA 2 - Peritonectomia pélvica que inclui a ressecção do peritônio parietal em conjunto com retossigmoide, ovários e útero



Fonte: foto cedida pelo Dr. Rodrigo Gomes da Silva.

### 3.5.2 A quimioterapia intraperitoneal



Os recentes avanços no tratamento quimioterápico têm elegido essa modalidade como padrão para o tratamento de neoplasias gastrointestinais irressecáveis e como tratamento adjuvante da doença ressecada. A mudança no modo de usar a quimioterapia não é uma ideia nova e tem sido alcançada pelos resultados ruins da quimioterapia sistêmica na CP decorrente dos tumores gastrointestinais<sup>24,25</sup>. De fato, a quimioterapia sistêmica não aumentou os índices de sobrevida dos pacientes quando comparados aos encontrados entre aqueles que não receberam quaisquer outros tratamentos<sup>32</sup>.

Em 1955, Waissberger já apresentara resultados do tratamento de sete pacientes com CP decorrente de adenocarcinoma de ovário com QTIP usando mostarda nitrogenada<sup>33</sup>. Estudos posteriores não avançaram, dado às altas taxas de complicação associadas ao procedimento.

Somente na década de 80, pesquisas farmacocinéticas foram fundamentais para a compreensão do mecanismo de ação das drogas em contato direto com o peritônio<sup>34</sup>. Descobriu-se que drogas citostáticas hidrofílicas de grande peso molecular conseguiam manter um gradiente de concentração peritoneal significativamente favorável através da barreira peritônio-plasmática quando instiladas na cavidade abdominal. A exposição direta do peritônio aos agentes quimioterápicos mostrou altas concentrações da droga quando comparadas às obtidas por via endovenosa de administração. Acredita-se que a barreira peritônio-plasmática reduza a velocidade de absorção das grandes moléculas dos quimioterápicos, aumentando, assim, o tempo de exposição tecidual e, conseqüentemente, o seu efeito. Constatou-se que a principal limitação das drogas, nessa via de administração, era a pouca capacidade de penetração tecidual.

Nesse sentido, entende-se que os quimioterápicos usados atualmente são capazes de atingir uma profundidade que varia de 1-3 mm<sup>34</sup>, razão pela qual são eleitos para QTIP apenas pacientes sem doença residual macroscópica ou com mínimo resíduo tumoral. Em conseqüência, foi proposta a mudança da via de administração dos quimioterápicos para a conjugação entre o tratamento sistêmico e a QTIP. Tais medicamentos são associados a grandes volumes de solução de diálise peritoneal e represados no abdome por uma sutura entre a pele e o afastador ortostático<sup>11</sup>, ao mesmo tempo em que um sistema de circulação extracorpórea mantém a temperatura da solução por volta de 40°C.

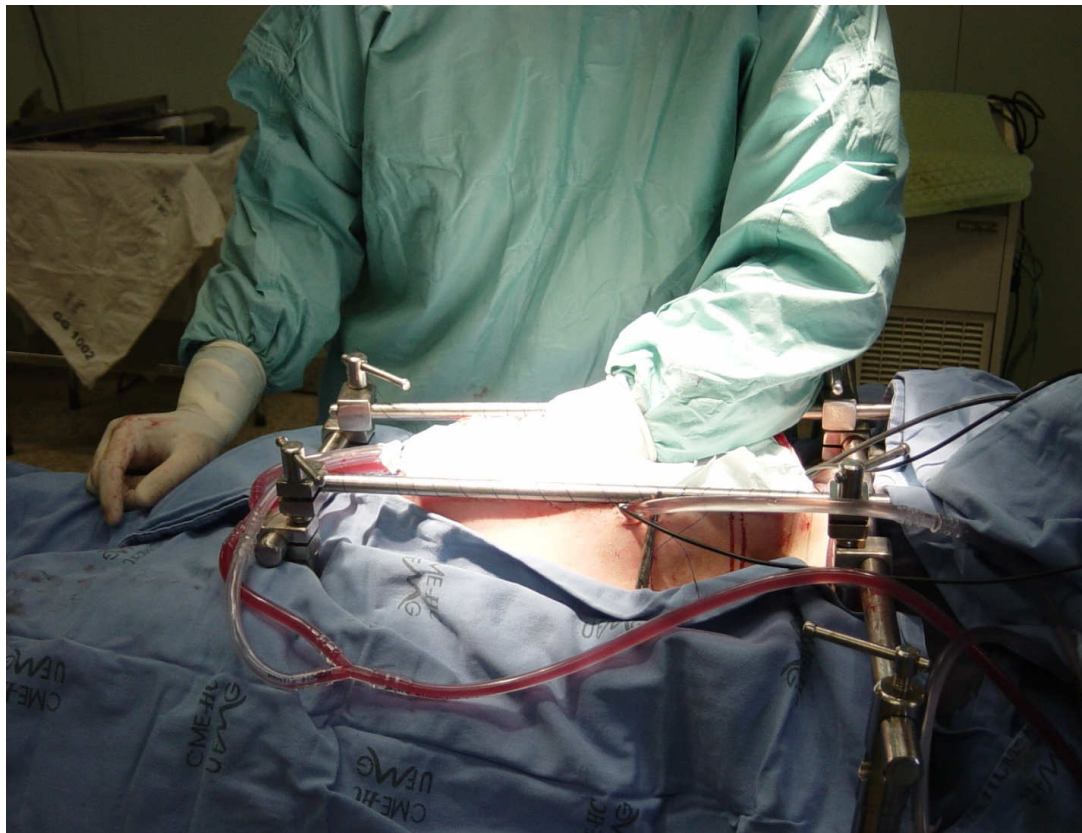
A nova via de administração é responsável também pela redução da toxicidade sistêmica quando comparada com a via intravenosa<sup>35</sup>. Porém, os efeitos adversos dos quimioterápicos, que acabam por ser absorvidos pela superfície peritoneal, não são desprezíveis, incidindo principalmente sobre a medula óssea e a mucosa gastrointestinal.

Acrescente-se que as doses de administração são similares às aquelas utilizadas por via endovenosa. Exceções são o 5-FU e a gencitabina. A primeira deve ser aproximadamente 50% mais alta que a dose utilizada pela via endovenosa.

Um segundo novo conceito introduzido simultaneamente relaciona-se ao momento de uso das drogas: a QTIP passou a ser aplicada no peroperatório logo após a realização da citorredução completa, porém, para alguns autores, antes da confecção das anastomoses (FIG. 3).

Além da QTIP no peroperatório, poder-se-ia também realizá-la nos cinco a sete primeiros dias de pós-operatório imediato com um sistema de cateteres implantado durante a operação, sendo que a maioria dos centros de tratamento de CP prefere utilizar apenas a QTIP.

FIGURA 3 - Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela técnica aberta, que permite a manipulação das alças durante o procedimento



Fonte: foto cedida pelo Dr. Rodrigo Gomes da Silva.

### 3.5.2.1 Benefícios da associação de QTIP e hipertermia

A hipertermia, como está sendo empregada, refere-se a temperaturas de 41°C ou mais, apesar do sinergismo com os quimioterápicos ocorrer sob temperaturas entre 39°C e 41°C. O primeiro relato de aplicação de QTIP hipertérmica em humanos foi em 1979, para tratamento de PMP<sup>13,14</sup>.

Sendo o calor reconhecidamente um agente citotóxico, que age na degeneração proteica, indução da apoptose e na inibição da angiogênese, a ação das drogas selecionadas é potencializada pela hipertermia, conseguida por meio de um circuito de perfusão que mantém a temperatura da solução de quimioterápico em aproximadamente 41,5°C<sup>11</sup> (FIG. 4). Embora os efeitos da hipertemia sejam conhecidos, o exato efeito sinérgico com as drogas ainda é desconhecido em humanos. Acredita-se que a hipertermia seja mais nociva às células cancerígenas, aumente a pressão intersticial tumoral e a consequente

absorção do quimioterápico. Por fim, o calor age potencializando a citotoxicidade das drogas.

Em estudo randomizado com ratos, cobaias tratadas com QTIP hipertérmica tiveram mais sobrevida que as submetidas somente à quimioterapia ou à solução hipertérmica sem quimioterápico<sup>36</sup>. Porém, até o momento, não se comparou a QTIP hipertérmica à normotérmica. O estudo controlado francês Progige 7 com esse fim está em andamento<sup>37</sup>.

FIGURA 4 - Sistema de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com utilização de máquina de circulação extracorpórea usada em operações cardíacas



Fonte: foto cedida pelo Dr. Rodrigo Gomes da Silva.

### 3.5.2.2 Escolha das drogas

As drogas escolhidas para QTIP preferencialmente contemplam as seguintes características: são hidrossolúveis, têm grande peso molecular, têm rápida depuração da circulação sistêmica e não são específicas para algum tipo celular. Para a maioria das drogas, o tempo de 90 minutos de aplicação é suficiente para atingir o seu efeito citotóxico máximo.

As principais drogas utilizadas são a mitomicina C, a doxirrubicina, a cisplatina e a oxaliplatina, prevalecendo atualmente duas tendências: o uso de mitomicina C a 41°C por 60 a 90 minutos e o uso de oxaliplatina, com ou sem irinotecano, por 30 a 40 minutos a 43°C<sup>37</sup>.

A mitomicina C é um fármaco bastante estudado e seu uso é difundido em todo o mundo para tratamento da CP decorrente de CACR, do adenocarcinoma de apêndice, ovário e gástrico, do PMP e do MST. Aplicada na cavidade abdominal no peroperatório, resulta em exposição 27 vezes maior do peritônio quando comparada ao plasma. Estudo mostrou que 90 minutos após a instilação da solução com mitomicina C, 29% da droga permaneciam na solução, 62% eram retidos pelo organismo e 9% haviam sido excretados pelos rins. Além disso, ressecções peritoneais extensas diminuem ainda mais a depuração da droga por redução da sua absorção<sup>38</sup>.

No que se refere à dosagem, a literatura preconiza doses que variam de 10 mg/m<sup>2</sup> a 35 mg/m<sup>2</sup>. Estudos provenientes do *Cancer Institute of Holland* demonstraram complicações sistêmicas inaceitáveis quando utilizadas doses de mitomicina C de 40 mg/m<sup>2</sup> e estabeleceram o limite de 35 mg/m<sup>2</sup>. Sabe-se, também, que no *Washington Hospital Center* a QTIP é realizada com mitomicina C na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> para homens e 10 mg/m<sup>2</sup> para mulheres, sendo a QTIP pós-operatória indicada para todos os pacientes com 5-FU, exceto para aqueles com pouca doença peritoneal e consequentes baixos índices de recorrência<sup>11</sup>.

No pós-operatório imediato as drogas que necessitam de replicação celular para agir são as mais indicadas, quais sejam: 5-FU, paclitaxol (taxol) e docetaxol (taxotere). Essas drogas são administradas nos primeiros cinco a sete dias de pós-operatório, associadas a grandes volumes de solução de diálise peritoneal (5–7 litros), via cateteres implantados no abdome durante a operação, e utilizados para instilação e drenagem do quimioterápico<sup>11</sup>.

### **3.6 Seleção de pacientes**

Um conceito importante no tratamento da CP é o da seleção adequada de pacientes. O maior benefício com a QTIP é alcançado por aqueles submetidos à citorredução completa ou com pequena quantidade de doença residual<sup>11</sup>. A penetração em profundidade tecidual limitada das drogas é insuficiente para o controle da neoplasia residual excessiva, expondo os pacientes apenas aos efeitos colaterais e sem ganho de qualidade de vida e sobrevida. Portanto, procedimentos muito agressivos adotados no tratamento de neoplasia avançada, com disseminação em todos os quadrantes abdominais e grande volume de tumor residual, parecem não produzir benefícios no médio e longo prazo. Além disso, tratamentos radicais com associação de operações muito complexas resultam em altas taxas de morbidade e mortalidade.

O maior obstáculo para o aumento da sobrevida com o tratamento da CP, combinando-se o procedimento cirúrgico e a QTIP, é a seleção inadequada de pacientes. A avaliação de risco-benefício de qualquer intervenção deve envolver o estadiamento da doença, a condição clínica pré-operatória do paciente e as taxas de morbimortalidade associadas ao procedimento. Excluindo-se os casos de MST e PMP - neoplasias menos agressivas consideradas não invasivas -, citorreduções muito extensas que envolvem todos os quadrantes do abdome devem ser indicadas com bastante cautela. Prognóstico pior foi descrito em pacientes com CP decorrente do adenocarcinoma de reto<sup>39</sup>. Mais objetivamente, são três as maneiras de avaliar a indicação para tratamento, quais sejam: tomografias computadorizadas (TC) do tórax, abdome e pelve; o índice de carcinomatose peritoneal (ICP), do inglês *peritoneal cancer index* - PCI; e a magnitude da citorredução.

A TC é útil para descartar metástases hepáticas e pulmonares e para diagnosticar o acometimento peritoneal dos adenocarcinomas mucinosos que produzem grandes volumes de material mucoide. Além disso, o padrão de acometimento peritoneal pode prever a possibilidade de citorredução completa. Os dois critérios tomográficos mais sensíveis para a impossibilidade de citorredução completa são obstrução intestinal oriunda do intestino delgado e nódulos maiores que 5 cm nessa parte do intestino e/ou no mesentério do jejuno ou íleo proximais. O acometimento do íleo terminal não é critério de contraindicação de tratamento cirúrgico eletivo. A TC não tem boa acurácia para a avaliação dos adenocarcinomas não mucinosos<sup>11</sup>.

A sensibilidade da TC multicortes no diagnóstico de CP é em torno de 60-90%, dependendo da qualidade do aparelho e do tamanho dos nódulos, sendo limitada em caso de nódulos pequenos e na ausência de ascite. A ressonância nuclear magnética (RNM) com gadolínio tem resolução superior à da TC e pode ser uma boa alternativa<sup>40</sup>. Contudo, a RNM é mais onerosa, toma mais tempo, além de sofrer mais interferência dos artefatos produzidos pela respiração e pelo peristaltismo intestinal<sup>7</sup>.

Mais recentemente, a associação de tomografia computadorizada com cintilografia com emissão de pósitrons, usando-se o 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glicose (FDG), conhecida como PET-CT, tem oferecido alternativa para avaliação e estadiamento de pacientes com CP<sup>7</sup>. O PET-CT permite diferenciar lesões neoplásicas de estruturas adjacentes com acurácia de 85% para diagnóstico de metástases de CACR. Seu uso, no entanto, é limitado pelo alto custo e pouca disponibilidade e, além disso, tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesões menores que 10 mm e tumores mucinosos.

A laparoscopia pode ser uma ferramenta importante na seleção de pacientes para OCT e QTIP<sup>41</sup>, identificando pacientes com altos índices de carcinomatose peritoneal que devem ser excluídos. Alguns autores questionam a adoção desse procedimento, pelo risco de implante de células tumorais nas incisões dos trocartes.

O acometimento de sítios específicos como o pedículo hepático, o trígono vesical e a parede pélvica pode contraindicar a citorredução, mesmo sem doença disseminada em todos os quadrantes. O peritônio visceral é um limite importante para a ressecabilidade, principalmente na raiz do mesentério e quando o acometimento ocorre em grande extensão no intestino delgado<sup>15</sup>. A premissa de que somente os pacientes submetidos à citorredução completa beneficiam-se com maior sobrevida torna a avaliação pormenorizada da cavidade, antes do início do procedimento, de fundamental importância.

Metástases hepáticas ressecáveis não contraindicam a peritonectomia<sup>42,43</sup>. Até há pouco tempo, a doença extra-hepática contraindicava a hepatectomia para metástases de CACR. Em pacientes selecionados com não mais de duas ou três lesões hepáticas e acometimento peritoneal moderado, a citorredução completa atinge os mesmos resultados no tocante ao aumento da sobrevida<sup>42</sup>.

### 3.7 Índice de carcinomatose peritoneal

O ICP é um método para quantificar o acometimento peritoneal e deve ser usado para a tomada de decisão cirúrgica no peroperatório, servindo ainda como um indicador de prognóstico<sup>10,44</sup>. O abdome é dividido em nove quadrantes (zero a nove) e o intestino delgado em quatro segmentos: jejuno proximal e distal e íleo proximal e distal (nove a 13). O tamanho das lesões (*lesion score* – LS) em cada quadrante é assim quantificado: LS-0 significa ausência de neoplasia no quadrante; LS-1, nódulos neoplásicos menores que 0,5 cm; LS-2, nódulos neoplásicos de 0,5 a 5 cm; e LS-3, nódulos neoplásicos maiores que 5 cm. A soma do escore dos quadrantes é o ICP, que pode variar de zero a 39 (FIG. 5). Nos casos de CACR, os pacientes com ICP inferior a 13 têm melhor prognóstico<sup>10</sup>, sendo que alguns autores afirmam que pacientes com ICP acima de 20 não se beneficiam da OCT<sup>39,45</sup>. O ICP acima de 24 é fator prognóstico importante para a recidiva da doença, pois, em estudo, apenas um de seis pacientes não apresentou recidiva com esse grau de carcinomatose<sup>46</sup>.

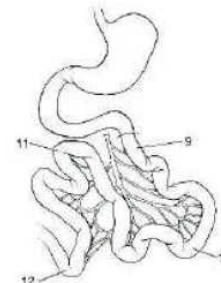
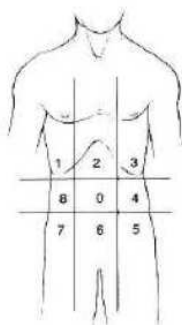
Na carcinomatose decorrente de PMP ou MST, a tentativa de citorredução completa deve ocorrer independentemente do ICP, mesmo que seja de 39, haja vista o caráter insidioso dessas doenças, estando o prognóstico diretamente relacionado à magnitude da citorredução.

Existem outros métodos para mensurar a carcinomatose, como a classificação de Gilly<sup>47</sup>. Também tem valor prognóstico<sup>48</sup>. Tem duas vantagens principais: simplicidade e reprodutibilidade. A quantificação do acometimento, segundo o autor, varia do estágio 0 ao estágio 4, da seguinte maneira: estágio 0 - ausência de carcinomatose; estágio I - implantes peritoneais menores que 5 mm localizados em um quadrante abdominal; estágio II - carcinomatose difusa; estágio III - implantes de tamanhos entre 5 e 20 mm; e estágio IV - implantes maiores que 20 mm. A sobrevida de pacientes sem tratamento com estágio I e II foi de seis meses, enquanto nos estádios III e IV foi de três meses, com significância estatística<sup>47,49</sup>.

FIGURA 5 - Índice de carcinomatose peritoneal de Sugarbaker<sup>11</sup>



<u>Regiões</u>	<u>Tamanho da lesão</u>	<u>Escore do tamanho da lesão</u>
0 Central	_____	LS 0 : Sem tumor
1 Quadrante superior esquerdo	_____	LS 1: Tumor até 0,5cm
2 Epigásrio	_____	LS 2: Tumor até 5 cm
3 Quadrante superior direito	_____	LS 3: Tumor > 5cm ou confluência
4 Flanco esquerdo	_____	
5 Fossa ilíaca esquerda	_____	
6 Pelve	_____	
7 Fossa ilíaca direita	_____	
8 Flanco direito	_____	
9 Jejuno proximal	_____	
10 Jejuno distal	_____	
11 Ileo proximal	_____	
12 Ileo distal	_____	
ICP	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	

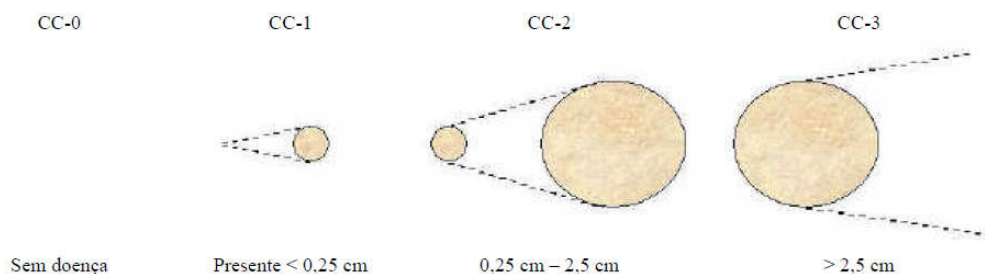


### 3.8 Magnitude da citorredução

O melhor definidor prognóstico é o escore da magnitude de citorredução (*completeness cytoreduction score* - CC), que é utilizado tanto para neoplasias invasivas quanto para neoplasias não invasivas. O CC-0 indica que não há mais implantes após a citorredução e o CC-1 denota nódulos peritoneais residuais menores que 2,5 mm de profundidade. Tanto CC-0 quanto CC-1 são considerados citorreduções completas e passíveis de realização de QTIP. O CC-2 indica nódulos remanescentes entre 2,5 e 2,5 cm e o CC-3 nódulos maiores que 2,5 cm ou a confluência de nódulos irressecáveis em qualquer quadrante do abdome e da pelve (FIG. 6).

O conhecimento, por parte do cirurgião, de que a magnitude da citorredução define o prognóstico, é importante na tomada de decisão no peroperatório. Caso se perceba, durante a laparotomia exploradora, que a citorredução completa é inviável, opta-se pelo encerramento do procedimento ou pela realização de algum tipo de palição. Independentemente do tipo de neoplasia, o tratamento agressivo na CP, mesmo que mínima, leva a melhores resultados<sup>10</sup>.

FIGURA 6 - Magnitude da citorredução (*completeness of cytoreduction*)<sup>11</sup>



### 3.9 Morbidade e mortalidade

As complicações do tratamento combinado derivam do procedimento cirúrgico, da quimioterapia, da hipertermia ou da combinação dessas intervenções. Há grande variação de resultados concernentes à morbimortalidade nos mais diversos estudos publicados. Índices de morbidade variam de 0-49% e mortalidade de 0-25%<sup>1-4,10,11,49,50</sup>.

Estudo estabeleceu como fatores de risco relacionados às complicações: o ICP>12, transfusão de concentrado de hemácias de mais de quatro bolsas, o número de procedimentos operatórios acima de três, a peritonectomia do quadrante superior esquerdo e o número de anastomoses superior a um. Na análise multivariada, os fatores de risco identificados foram a peritonectomia do quadrante superior esquerdo e o número de anastomoses acima de um<sup>45</sup>. Nesse mesmo estudo, não houve mortalidade peroperatória e observaram-se 52% de complicações leves (classe I/II) que requereram apenas tratamento farmacológico e 31% de complicações graves (classe III/IV)<sup>51</sup>.

A oxaliplatina foi utilizada como quimioterápico e a taxa de morbidade geral foi de 41,6% e a mortalidade pós-operatória foi de 8,3%<sup>46</sup>.

Com uso da mitomicina C, encontrou-se morbidade geral de 27%, com mortalidade pós-operatória de 1,5%. A taxa de fístulas de anastomose foi de 4,5%<sup>11</sup>. As principais causas de morte foram a perfuração intestinal e as fístulas de anastomose, sendo que as fístulas biliares e pancreáticas também contribuíram para a morbidade<sup>11</sup>.

Estudos com número menor de pacientes refletem a existência de uma curva de aprendizado e geralmente apresentam taxas de complicação mais altas. Por exemplo, 30% de complicações graves com mortalidade de 11% foram relatadas em recente estudo incluindo 18 pacientes com PMP<sup>3</sup>. Desse modo, constata-se que a morbimortalidade tem clara relação tanto com a experiência e a curva de aprendizado da equipe quanto com a magnitude da citorredução<sup>15</sup>. Isso também é comprovado pelos resultados que apuraram, entre os pacientes tratados, 26% de perfuração intestinal (19 de 75 pacientes)<sup>11</sup>.

Das complicações sistêmicas, excluindo-se as oriundas do pós-operatório de grandes operações (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, pneumotórax e infarto agudo do miocárdio), a aplasia de medula e a toxicidade hematológica causadas pelos quimioterápicos são as mais comuns. Esses efeitos, sem dúvida, decorrem do uso da QTIP e são dose e droga-dependentes. Manifestam-se principalmente duas semanas após a QTIP, podendo ocorrer até a sexta semana<sup>15</sup>.

Muitas vezes pode ser difícil separar algumas das complicações da OCR daquelas geradas pela QTIP hipertérmica. Comprovou-se que a hipertermia não era responsável por danos viscerais, porém, não se sabe se sua associação com a quimioterapia potencializaria esses danos<sup>14</sup>.

### **3.10 Resultados oncológicos**

Os resultados oncológicos traduzidos na sobrevida global dos acometidos pela CP e tratados com OCT e QTIP evidenciam a importância da citorredução completa, pois, desde os primeiros resultados obtidos com o novo tratamento, verificou-se razoável melhora de sobrevida, embora à custa de altos índices de morbimortalidade<sup>1,2,4,10-12,15,43</sup>.

De 104 pacientes candidatos ao tratamento, 44 (42,3%) atingiram a citorredução completa, com sobrevida mediana de 24 meses e 30% de sobrevida global em cinco anos. Nos pacientes submetidos à citorredução incompleta, a sobrevida mediana foi de 12 meses e mortalidade de 100% em cinco anos ( $p < 0,0001$ )<sup>52</sup>. Na experiência inicial daquela pesquisa, registra-se relação inversa entre a sobrevida e o ICP. Distribuindo-se pacientes em três grupos (ICP < 10, ICP

entre 10 e 20 e ICP>20), os autores encontraram taxas de sobrevida de 50, 20 e 0% em cinco anos, respectivamente<sup>15</sup>. Em outro estudo, após 38 meses de seguimento mediano, obtiveram-se taxas de sobrevida de 45 e 23% em dois e três anos, respectivamente<sup>53</sup>.

Avaliando apenas pacientes com CACR submetidos à citorredução completa, detectou-se que aqueles com ICP<20 obtiveram sobrevida mediana de 41 meses, bem superior à sobrevida de 16 meses alcançada pelos pacientes com ICP>20 ( $p=0,004$ ). Além do ICP, as metástases linfonodais também constituíram fator prognóstico significativo<sup>54</sup>.

No CACR, a oxaliplatina tem a vantagem de ser uma droga reconhecidamente mais eficaz do que a mitomicina C, quando administrada por via endovenosa. Pode-se supor que seu uso intraperitoneal também é superior. Com o uso da oxaliplatina, observou-se sobrevida global mediana de 83, 74 e 65% e sobrevida livre de doença de 61, 50 e 50% em um, dois e três anos, respectivamente<sup>55</sup>. Não existem, porém, estudos comparativos entre a eficácia do tratamento com mitomicina C e com oxaliplatina. A diferença de sobrevida observada entre as séries pode ser derivada de vários fatores, não se sabendo a influência do tipo de droga utilizada na determinação dos índices de sobrevida.

Em estudo multicêntrico com 120 pacientes, constataram-se 23,8% de sobrevida global em três anos, com mediana de 19 meses. Concluiu-se, ainda, que não houve diferença entre a citorredução sincrônica e a metacrônica do tumor primário, enquanto a ressecção prévia de metástases hepáticas mostrou-se importante fator prognóstico desfavorável<sup>56</sup>.

A sobrevida em três anos variou de 23 a 44% em cinco estudos publicados, com pelo menos 25 pacientes submetidos ao tratamento em cada um deles. O seguimento médio dos pacientes nessas pesquisas foi de 33 meses, variando de seis a 99 meses<sup>35,49,52,53,55</sup>. Em todos os estudos, pacientes submetidos à citorredução completa - CC-0/CC-1 - apresentaram melhor prognóstico que aqueles submetidos à citorredução incompleta<sup>57,58</sup>.

A seleção de pacientes para estudo prospectivo randomizado, oferecendo-lhes tratamento paliativo padrão, com sobrevida de seis a 12 meses, apresenta grandes dificuldades. Até o momento, foram dois os estudos prospectivos randomizados realizados e apenas um deles atingiu o desfecho. Um desses estudos foi interrompido por não atingir os 90 pacientes necessários<sup>55</sup>. A maioria

dos selecionados não aceitou a possibilidade de tratamento com quimioterapia exclusiva. Entretanto, resultados parciais mostraram sobrevida global de 60% em dois anos de seguimento, muito superiores aos 10% atingidos pelos pacientes tratados com quimioterapia sistêmica exclusiva<sup>59</sup>.

O único estudo randomizado controlado comparando a eficácia da OCT associada à QTIP hipertérmica com a quimioterapia intravenosa paliativa referiu sobrevida mediana foi de 12,6 meses para pacientes submetidos à quimioterapia sistêmica e de 22,2 meses para pacientes submetidos ao tratamento combinado com sobrevida global de 45% em cinco anos ( $p=0,02$ )<sup>60</sup>. O estudo foi criticado pela modesta quimioterapia venosa recebida pelo braço do tratamento com paliativo baseado apenas em 5-FU e leucovorin. O grupo que foi tratado com OCT e QTIP também recebeu quimioterapia intravenosa, concluindo-se que o tratamento agressivo agrega sobrevida aos pacientes com CP, podendo, inclusive, resultar em cura<sup>60</sup>.

QUADRO 1 - Sobrevida de pacientes com carcinomatose por câncer colorretal, tratados com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

<b>Série</b>	<b>Ano</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Sobrevida mediana (meses)</b>	<b>Sobrevida global de 5 anos (%)</b>
Glehen <i>et al.</i> <sup>57</sup>	2004	271	32	31
Verwaal <i>et al.</i> <sup>58</sup>	2005	117	22	19
Da silva <i>et al.</i> <sup>54</sup>	2006	70	33	32
Shen <i>et al.</i> <sup>61</sup>	2008	121	34	26
Verwaal <i>et al.</i> <sup>60</sup>	2008	117	22	45
Yan <i>et al.</i> <sup>62</sup>	2008	50	29	-
Elias <i>et al.</i> <sup>63</sup>	2009	48	63	51
Elias <i>et al.</i> <sup>64</sup>	2010	523	30	27
Mulsow <i>et al.</i> <sup>65</sup>	2011	125	25	22

Em metanálise publicada em 2009 nos *Annals of Surgical Oncology*, foram avaliadas avaliaram 47 publicações, incluindo quatro estudos comparativos e 43 observacionais. Aumento significativo da sobrevida foi conseguido com a OCR

associada à QTIP quando comparado aos resultados do tratamento conservador com quimioterapia sistêmica ( $p < 0,0001$ ). O efeito da QTIP foi significativamente melhor que o da quimioterapia sistêmica ( $p = 0,0002$ ). Concluiu-se que é consenso que novos e mais consistentes estudos são necessários, apesar dos comprovados benefícios que a adoção do “protocolo de Sugarbaker” trouxe<sup>43</sup>.

Os resultados de sobrevida dos pacientes com neoplasias não invasivas são melhores<sup>66</sup>. Sugarbaker encontrou 80% de sobrevida global em cinco anos nos pacientes com PMP submetidos à OCT e à QTIP<sup>50</sup>. Em outro estudo, resultados semelhantes foram alcançados com 81,8% de sobrevida global e 80% de sobrevida livre de doença em cinco anos e 70% de sobrevida em 10 anos<sup>67</sup>. Sobrevida de 66% em cinco anos foi descrita para 18 pacientes com CP decorrente do PMP tratados<sup>3</sup>. E foram registrados 63% de sobrevida em 10 anos com tratamento do PMP com OCR e QTIP hipertérmica, após acompanhamento de 2.298 pacientes em estudo multicêntrico<sup>68</sup>.

Diferença significativa foi ressaltada na sobrevida de pacientes com PMP nos diferentes subtipos. Aqueles com adenoma mucinoso tiveram sobrevida de 75 e 68% em cinco e 10 anos, respectivamente. Os pacientes com subtipo indeterminado tiveram 50 e 21%, sendo o pior resultado alcançado por aqueles com subtipo adenocarcinoma mucinoso com 14 e 3% de sobrevida em cinco e 10 anos, respectivamente<sup>69</sup>.

QUADRO 2 - Sobrevida de pacientes com carcinomatose por pseudomixoma peritoneal (tipo adenoma mucinoso) tratados com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

Série	Ano	Número de pacientes	Sobrevida mediana (meses)	Sobrevida global de 5 anos (%)	Sobrevida global de 10 anos (%)
Sugarbaker <i>et al.</i> <sup>70</sup>	2001	385	-	86	-
Ronnett <i>et al.</i> <sup>68</sup>	2001	109	-	75	68
Sugarbaker <sup>50</sup>	2005	385	-	80	-
Cioppa <i>et al.</i> <sup>66</sup>	2008	53	-	81,8	-
Virzi <i>et al.</i> <sup>3</sup>	2012	18	-	66	-
Chua <i>et al.</i> <sup>67</sup>	2012	2298	196	-	63

Pacientes com mesotelioma submetidos à OCR completa tiveram sobrevida mediana de 39 meses, enquanto aqueles submetidos aos procedimentos paliativos tiveram sobrevida mediana de 12 meses<sup>71</sup>.

As revisões publicadas são unânimes em reconhecer os benefícios do tratamento combinado para CP, inclusive como forma de palição, nos casos em que não é possível atingir-se a cura, concluindo-se que é um procedimento factível e seguro<sup>15</sup>.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes candidatos à laparotomia exploradora com o intuito de tratar a CP com OCR e QTIP no período de 2002 a 2011, no Hospital das Clínicas da UFMG. Esses pacientes foram avaliados pelo grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG, liderado pelo Professor Rodrigo Gomes da Silva, com especial interesse em tratamento da CP. Após intercâmbio no *Washington Hospital Center*, desenvolveu-se protocolo de atendimento aos pacientes candidatos ao tratamento com OCR e QTIP. Foram incluídos aqueles com tumores invasivos - adenocarcinoma de cólon e reto (CACR) - e não invasivos - pseudomixoma peritoneal (PMP) e mesotelioma (MST). Pacientes com CP decorrente de adenocarcinoma de ovário no Hospital das Clínicas da UFMG são tratados pela equipe de Ginecologia Oncológica do Hospital das Clínicas e, portanto, foram excluídos. Também não foram considerados para OCR e QTIP os pacientes com sarcomatose peritoneal.

Os dados foram colhidos retrospectivamente por diversos meios, quais sejam: prontuários médicos, protocolos do serviço para realização de peritonectomia, preenchidos prospectivamente e anexados aos prontuários, consultas de retorno ao ambulatório de Coloproctologia do Hospital das Clínicas da UFMG, exames anatomopatológicos e contatos telefônicos, quando necessário. As variáveis a seguir foram avaliadas.

### 4.1 Identificação do paciente

Foram cadastrados nome, gênero e idade.



## 4.2 Identificação da neoplasia

Foram incluídos o CACR, o PMP e o MST, sendo que toda a análise histopatológica foi realizada no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG.

O CACR foi classificado quanto à sua localização, no cólon ou reto, quanto à presença de componente mucinoso, de ascite no peroperatório e o acometimento linfonodal na peça cirúrgica.

O PMP foi classificado pelo tipo histológico como adenoma mucinoso, tipo intermediário ou indefinido e adenocarcinoma mucinoso, seguindo a classificação de Ronnett<sup>69</sup>.

## 4.3 Índice de carcinomatose peritoneal (ICP)

No peroperatório todos os pacientes foram avaliados de acordo com o ICP e a decisão de prosseguimento da citorredução foi individual e respeitou aspectos relativos ao paciente, à doença e à localização da carcinomatose. Considerando-se a divisão do abdome em nove quadrantes (0 a 9) e o intestino delgado em quatro segmentos: jejuno proximal e distal e íleo proximal e distal (9 a 13), o tamanho das lesões (*lesion score* – LC) pôde ser quantificado da seguinte maneira: LS-0 significa ausência de neoplasia no quadrante; LS-1, nódulos neoplásicos menores que 0,5 cm; LS-2, nódulos neoplásicos de 0,5 cm até 5 cm; e LS-3, nódulos neoplásicos maiores que 5 cm.

Em seguida, somaram-se os escores de cada quadrante, obtendo-se, assim, o resultado do ICP que tem valor máximo de 39 e que fez parte da descrição cirúrgica. Com base nos valores encontrados, foi possível reunir os pacientes em três grupos: ICP de 0-10 entre 11-20 e o terceiro grupo de 21-39.

## 4.4 Operação de citorredução (OCR)

Pacientes submetidos à laparotomia exploradora com o objetivo de tratamento da CP com OCT e QITP foram classificados de acordo com

citorredução alcançada em três grupos: grupo 1 - citorredução completa; grupo 2 - operação paliativa; e grupo 3 - *open-and-close* - laparotomia exploradora sem a realização de algum procedimento cirúrgico, mesmo que paliativo.

As operações obedeceram ao protocolo adotado pelo Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do HC-UFMG e foram realizadas por um único cirurgião com treinamento em OCR e QTIP, modificando-se a técnica de Sugarbaker, pois, em vez do cautério com a ponta arredonda, foi utilizado o cautério convencional com 50-60 Watts de potência.

Toda vez que se percebia a possibilidade de citorredução completa, o procedimento de peritonectomia era realizado, desde que os pacientes com CACR tivessem ICP abaixo de 20. A incisão mediana xifopúbica e colocação de afastador abdominal eram seguidas por omentectomia e esplenectomia. Posteriormente, procedia-se à ressecção do peritônio parietal subdiafragmático bilateralmente e das lesões encontradas sobre a cápsula de Glisson. A colecistectomia também fez parte do procedimento, assim como a peritonectomia pélvica, que envolveu o peritônio das paredes laterais, da bexiga e, nas mulheres, do fundo de saco com ou sem ressecção dos anexos. Segmentos de intestino delgado e grosso, além de partes do estômago e de órgãos sólidos, foram ressecados de acordo com a necessidade. Realizou-se, ainda, a eletrovaporização de pequenos nódulos de tumor localizados na superfície hepática e no mesentério do intestino delgado. Enfatiza-se que exclusivamente o tecido neoplásico visível foi ressecado, com a intenção de deixar o paciente apenas com doença microscópica ou sem doença residual.

#### **4.5 Transfusão de hemoderivados**

Nos casos em que houve a necessidade de transfusão de hemoderivados no peroperatório, os dados referentes a esse procedimento foram registrados.

#### **4.6 Magnitude da citorredução (CC - *completeness of cytoreduction*)**

Pacientes submetidos à laparotomia exploradora, no intuito de tratamento da CP com OCR e QITP, foram classificados, de acordo com a citorredução, em três grupos: grupo 1 - CC-0 ou CC-1; grupo 2 - CC-2; e grupo 3 - CC-3. No CC-0 não há mais implantes após a citorredução e no CC-1 existem nódulos peritoneais menores que 2,5 mm. Todos os pacientes CC-0 ou CC-1 foram considerados com citorreduções completas e, portanto, elegíveis para QTIP. O CC-2 possui nódulos remanescentes entre 2,5 mm e 2,5 cm e o CC-3 nódulos maiores que 2,5 cm ou a confluência de nódulos irressecáveis em qualquer quadrante de abdome e pelve.

#### **4.7 Complicações pós-operatórias**

Complicações foram definidas como quaisquer desvios de um pós-operatório considerado normal. Isso inclui as complicações assintomáticas como arritmias e atelectasias. Sequelas decorrentes do procedimento cirúrgicos e falha na cura não foram incluídas como complicações.

Utilizou-se a classificação de complicações cirúrgicas proposta por Clavien *et al.*<sup>72</sup>, revisada e publicada nos *Annals of Surgery* em 2004. De acordo com essa classificação, as complicações são subdivididas em sete grupos: de I a V, com os subgrupos a e b nos grupos III e IV<sup>51</sup>.

O grupo I inclui as complicações que não necessitam de tratamento farmacológico, cirúrgico, endoscópico ou intervenções radiológicas. O grupo II engloba as complicações que resultam na necessidade de tratamento farmacológico, transfusão de sangue ou necessidade de nutrição parenteral total. Os pacientes do grupo III são aqueles submetidos a tratamento cirúrgico, endoscópico ou radiológico, diferenciando-se os que não recebem anestesia geral (IIIa) dos que a recebem (IIIb). Os pacientes do grupo IV apresentam complicações com risco de morte. Subdividem-se em IVa - pacientes com disfunção de um órgão - e IVb - com disfunção múltipla. No grupo V incluem-se pacientes que evoluíram para o óbito pós-operatório. As complicações classe III, IV e V são consideradas graves.

Essa classificação foi validada em análise multicêntrica quanto à aceitação e reprodutibilidade, tendo sido considerada simples por 92% dos cirurgiões que a utilizaram e com acurácia de 93%<sup>51</sup>.

No presente estudo, registraram-se apenas as complicações classificadas nos grupos II, III, IV e V.

#### **4.8 Quimioterapia Intraperitoneal (QTIP)**

Os pacientes classificados como citorredução completa (CC-0 ou CC-1) foram submetidos à QTIP, utilizando-se mitomicina C na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> para homens e 10 mg/m<sup>2</sup> para mulheres, por 90 minutos. A hipertermia foi empregada sempre que possível, de acordo com a capacidade do hospital em disponibilizar um técnico em perfusão e o equipamento de circulação extracorpórea, usado em operações cardíacas. A temperatura mantida durante a QTIP foi de 39-41°C e a duração foi de 90 minutos. Para isso, empregou-se o *kit* oncológico da Braile<sup>®</sup>, desenvolvido para este fim, com registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na indisponibilidade do material de quimioterapia hipertérmica ou do técnico, a QTIP normotérmica foi realizada. A QTIP obedeceu a técnica aberta com auxílio do afastador tipo Thompson e sutura da pele da laparotomia às suas hastes (técnica do Coliseu). A QTIP pós-operatória intraperitoneal não foi administrada.

#### **4.9 Tempo operatório**

O tempo operatório foi medido em minutos do início da laparotomia até o término da laparorráfia.

#### **4.10 Óbito**

A sobrevida foi avaliada da data da realização do procedimento até a data do óbito ou da censura, estipulada em 1º de janeiro de 2012, no caso dos

pacientes vivos. Foram considerados mortalidade operatória os pacientes que faleceram antes da alta hospitalar.

#### **4.11 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram: CP decorrente de adenocarcinoma de ovário, sarcomatose, falta de acesso aos prontuários, dados incompletos, principalmente data de óbito, e informações concernentes às complicações pós-operatórias, recusa de pacientes e/ou seus familiares a participar do estudo ou a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Todos os pacientes selecionados para o estudo e/ou seus familiares receberam informações verbais e escritas sobre o protocolo de pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ensino e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer número 155494.

#### **4.12 Análise estatística**

Os resultados foram analisados com emprego do programa de computador *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para *Windows*<sup>®</sup> versão 20 (SPSS, Chicago, Illinois). Variáveis contínuas foram expressas em mediana e intervalo interquartil, aplicando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dessas variáveis. Para as variáveis normais utilizou-se o teste *t* de Student e para as variáveis não normais o teste U de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram comparadas a partir dos testes qui-quadrado e exato de Fischer, quando apropriado. Todos os dados foram avaliados de acordo com o princípio de intenção de tratamento. Adotou-se a análise univariada para avaliar a significância estatística de cada fator interveniente com complicações. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. A sobrevida global foi estimada pela curva de Kaplan-Meier. O tempo de sobrevida foi calculado entre a data da OCR e o óbito ou data da censura estabelecida em 1<sup>o</sup> de janeiro de 2012.

## 5 RESULTADOS

No período de 2002 a janeiro de 2012, 75 pacientes foram submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratamento da CP com OCR e QTIP. Dois foram excluídos por falta de acesso aos prontuários. Dos 73 incluídos, 41 (56,2%) eram do gênero feminino e 32 do gênero masculino (43,8%). A idade mediana foi de 50 anos (variação: 20 a 80 anos).

### 5.1 Amostra

Foram avaliados 38 pacientes (52,1%) com CACR. Desses, apenas dois com CP decorrente de adenocarcinoma do reto, 30 com PMP (41,1%) e os demais cinco (6,8%) com MST.

### 5.2 Magnitude da citorredução

Foram submetidos 39 pacientes à citorredução completa (53,4%), 18 (24,7%) à operação paliativa e 16 (21,9%) à operação de *open-and-close*.

### 5.3 Quimioterapia intraperitoneal

Os pacientes com citorredução completa (39/73) foram submetidos à QTIP, sendo em 16/39 (41%) deles hipertérmica e entre os demais, normotérmica.

### 5.4 Tempo operatório

Considerando-se todo o grupo de 73 pacientes, o tempo operatório variou de 60 a 840 minutos, com mediana de 360 minutos. Nos grupos de citorredução

completa, operação paliativa e operação de *open-and-close*, os tempos médios operatórios foram de 469, 205 e 112 minutos, respectivamente.

### **5.5 Transfusão de hemoderivados**

O total de 21 pacientes (28,8%) recebeu transfusão de hemoderivados.

### **5.6 Índice de carcinomatose peritoneal**

Nos prontuários de 71 pacientes, pôde-se coletar o ICP, omitido, porém, em dois deles (ambos de pacientes com PMP). O ICP variou de 3-39, com mediana de 25; 14 pacientes (19,2%) tinham ICP entre zero e 10, 17 (23,3%) entre 11 e 20 e 40 (54,8%) entre 21 e 39.

TABELA 1 - Características da amostra de 73 pacientes com CP submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG

<b>PACIENTES</b>	<b>TOTAL 73 (100%)</b>
<b>Idade (anos)</b>	
Mediana (intervalo)	50(20–80)
<b>Gênero</b>	
Masculino	32 (43,8%)
Feminino	41 (56,2%)
<b>Doença</b>	
Adenocarcinoma	38 (52,1%)
Pseudomixoma peritoneal	30(41,1%)
Mesotelioma	5(6,8%)
<b>Magnitude da Citorredução</b>	
Completa	39 (53,4%)
Paliativa	18 (24,7%)
<i>Open-and-close</i>	16 (21,9%)
<b>Quimioterapia intraperitoneal</b>	
Sim	39 (53,4%)
Não	34(46,6%)
<b>Hipertermia</b>	
Sim	16(21,9%)
Normotérmica	23(31,5%)
NA	34(46,6%)
<b>Tempo operatório (min)</b>	
Mediana (intervalo)	360(60-840)
<b>ICP</b>	
0-10	14(19,2%)
11-20	17(23,3%)
21-39	40(54,8%)
Sem dados	2(2,7%)
<b>Transfusão de hemoderivados</b>	
Sim	21(28,8%)
Não	52(71,2%)

NA: não se aplica; min: minutos; ICP: índice de carcinomatose peritoneal.

## 5.7 Complicações

A taxa global de complicações tipo II, III e IV foi de 23,3%, sendo a mais comum a fístula anastomótica, que ocorreu em quatro casos (5,48%). Foram 11% de complicações classe II e 12,3% de complicações graves (classes III e IV).



As complicações do tipo II, que necessitaram apenas de tratamento farmacológico, nutrição parenteral ou transfusão de sangue, foram: monilíase esofagiana (1,37%), tromboembolismo pulmonar (1,37%), sepse de foco urinário (1,37%), íleo pós-operatório prolongado (2,74%), fístula pancreática (2,74%), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico (1,37%), insuficiência renal aguda (1,37%) e pneumonia (1,37%).

As complicações graves, tipo III e IV, que necessitaram de tratamento radiológico, endoscópico ou cirúrgico foram: hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal (1,37%), abscesso abdominal (1,37%), fístula de anastomose (5,8%), fístula de intestino delgado (1,37%) e fístula do coto vaginal (1,37%).

No pós-operatório, faleceram quatro pacientes, perfazendo taxa de mortalidade geral de 5,5%. Entre esses pacientes, dois evoluíram com pneumonia, insuficiência respiratória e óbito após internação prolongada no centro de terapia intensiva e os outros dois faleceram nos primeiros dias de pós-operatório com resposta inflamatória exacerbada ao trauma operatório e falência múltipla dos órgãos.

Dos pacientes submetidos à citorredução completa e à QTIP, a taxa de mortalidade pós-operatória foi de 7,7% (3/39). Se se considerar apenas as complicações graves, nesse grupo a taxa foi de 17,9%. Não houve complicações graves nos pacientes do grupo *open-and-close*.

TABELA 2 - Complicações tipo II, III, IV e V (classificação de Clavien) nos pacientes submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG

COMPLICAÇÕES	CITORREDUÇÃO	
	Número de pacientes (%)	
	COMPLETA + QTIP	INCOMPLETA
<b>Classe II</b>		
Monilíase esofagiana	1(1,37%)	-
Tromboembolismo pulmonar	1(1,37%)	-
Sepse urinária	1(1,37%)	-
Íleo pós-operatório prolongado*	2(2,74%)	-
Fístula pancreática	-	2(2,74%)
AVE isquêmico	1(1,37%)	-
Insuficiência renal aguda	1(1,37%)	-
Pneumonia	1(1,37%)	-
<b>Classe III</b>		
Hemorragia digestiva alta – úlcera duodenal	1(1,37%)	-
Abscesso abdominal	1(1,37%)	1(1,37%)
<b>Classe IV</b>		
Fístula de anastomose	3(4,11%)	1(1,37%)
Fístula de intestino delgado	1(1,37%)	-
Fístula do coto vaginal	1(1,37%)	-
<b>Classe V (óbito)</b>		
SIRS	1(1,37%)	1(1,37%)
Sepse de foco pulmonar	2(2,74%)	-
<b>Total de óbitos</b>	<b>3(4,11,%)</b>	<b>1(1,37%)</b>

\*Íleo pós-operatório prolongado: definido como o íleo que requereu início de nutrição parenteral total, SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

TABELA 3 - Fatores relacionados às complicações de 73 pacientes submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCR e QTIP no Hospital das Clínicas/UFMG

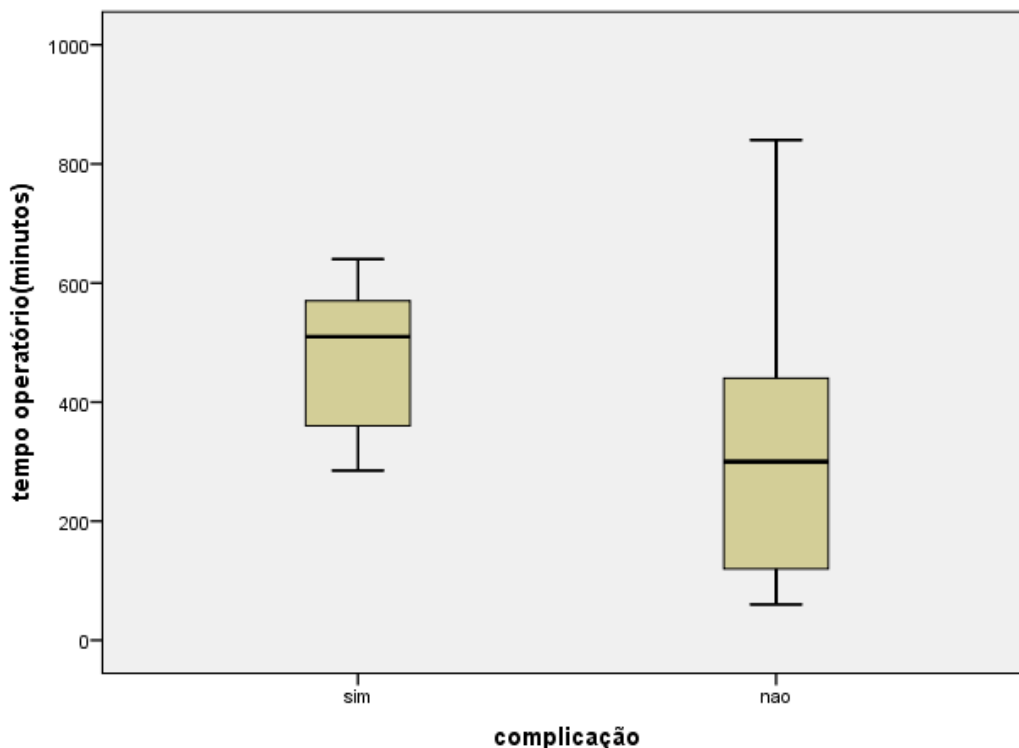
PACIENTES	TOTAL	Complicações		P
		Sim	Não	
	<b>73 (100%)</b>	17(23,3%)	56(76,7%)	-
<b>Idade (anos)</b>				
Mediana (intervalo)	50(20-80)	50(30-65)	49,5(20-80)	,962*
<b>Gênero</b>				
Masculino	32 (43,8%)	8(47,1%)	24(42,9%)	
Feminino	41 (56,2%)	9(52,9%)	32(57,1%)	,76#
<b>Doença</b>				
Adenocarcinoma	38 (52,1%)	8(47,1%)	30(53,6%)	
Pseudomixoma peritoneal	30(41,1%)	9(52,9%)	21(37,5%)	,304#
Mesotelioma	5(6,8%)	0	5(8,9%)	
<b>Magnitude da Citorredução</b>				
Completa + QTIP	39 (53,4%)	13(76,5%)	26(46,4%)	
Paliativa	18 (24,7%)	4(23,5%)	14(25%)	,029#
Open-and-close	16 (21,9%)	0	16(28,6%)	
<b>Hipertermia</b>				
Sim	16(21,9%)	4(23,5%)	12(21,4%)	
Normotérmica	23(31,5%)	9(53%)	14(25%)	,055#
NA	34(46,6%)	4(23,5%)	30(53,6)	
<b>Tempo operatório (min)</b>				
Mediana (intervalo)	360(60-840)	510(285-640)	300(60-840)	,001*
<b>ICP</b>				
0-10	14(19,2%)	3(17,6%)	11(20,5%)	
11-20	17(23,3%)	5(29,4%)	12(22,2%)	,830#
21-39	40(56,3%)	9(52,9%)	31(57,4%)	
<b>Transfusão de hemoderivados</b>				
Sim	21(28,8%)	10(58,8%)	11(19,6%)	
Não	52(71,2%)	7(41,2%)	45(80,4%)	,002#

DP: desvio-padrão; NA: não se aplica, Min: minutos; QTIP: quimioterapia intraperitoneal; ICP: índice de carcinomatose peritoneal.

\* teste *t* de Student; # teste qui-quadrado, ¥ teste exato de Fisher

Das variáveis investigadas, o tratamento com a OCR completa e a QTIP foi relacionado a mais complicações, quando comparado à palição ou ao procedimento de *open-and-close* ( $p=0,29$ ). O tempo operatório (GRÁF. 1) ( $p=0,001$ ) e a transfusão de hemoderivados ( $p=0,002$ ) também se associaram às complicações (TAB. 3 e 4).

GRÁFICO 1 – Comparação entre o tempo operatório e complicações em candidatos à OCR e QTIP no Hospital das Clínicas da UFMG no período de 2002 a 2011



( $p=0,029$ ); teste do qui-quadrado.

TABELA 4 - Análise estatística da relação entre ascite e complicações clínicas de 38 pacientes com CP secundária ao CACR candidatos à OCR e à QTIP no Hospital das Clínicas/UFMG, no período entre 2002 e 2011

PACIENTES	TOTAL 38 (100%)	COMPLICAÇÃO		P
		Sim	Não	
<b>Ascite</b>				
Sim	6(15,8%)	0	6 (20%)	
Não	32(84,2%)	8(100%)	24(80%)	,309*

\*teste *t* de Student; # teste qui-quadrado, \* teste exato de Fisher

## 5.8 Adenocarcinoma de cólon e reto

Foram avaliados 38 casos de CACR. Desses, apenas dois (5,3%) apresentavam CP decorrente de adenocarcinoma do reto, sendo 18 (47,4%) do gênero feminino e 20 (52,6%) do gênero masculino. A idade variou entre 24 e 71 anos, com mediana de 47,5 anos. A metade dos pacientes foi classificada como subtipo histológico mucinoso e seis (15,8%)% deles tinham ascite no momento da laparotomia.

Foram submetidos 16 pacientes (42,1%) ao tratamento com a OCR completa e à QTIP (CC-0 e CC-1). Em apenas seis (15,8%) deles foi possível realizar a hipertermia. Dos demais 22 (57,9%), 12 (31,6%) receberam algum tipo de procedimento paliativo e 10 (26,3%) o procedimento de *open-and-close*, sendo que 25 (65,8%) apresentavam metástase linfonodal na peça cirúrgica.

A mediana do ICP foi de 20, variando entre três e 39; 10 pacientes (26,3%) tinham ICP entre zero e 10, 12 (31,6%) entre 11 e 20 e 16 (42,1%) entre 21 e 39. Nos 16 pacientes submetidos à OCR completa, o ICP variou entre três e 24, com mediana de 10,5 ( $p < 0,05$ ).

Para os pacientes com CACR, o tempo operatório variou de 60 a 670 minutos, com mediana de 277,5 minutos. Para os pacientes submetidos à citorredução completa, o tempo operatório variou entre 150 e 670 minutos, com mediana de 480 minutos ( $p < 0,05$ ).

Foram oito (21,1%) os pacientes que receberam transfusão de hemoderivados.

TABELA 5 - Características clínicas de 38 pacientes com CP secundária ao CACR submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG

<b>PACIENTES</b>	<b>TOTAL 38 (100%)</b>
<b>Idade (anos)</b>	
Mediana (intervalo)	47,5(24-71)
<b>Gênero</b>	
Masculino	20 (52,6%)
Feminino	18 (47,4%)
<b>Doença</b>	
Adenocarcinoma de cólon	36 (94,7%)
Adenocarcinoma de reto	2(5,3%)
<b>Ascite</b>	
Sim	6(15,8%)
Não	32(84,2%)
<b>Linfonodo</b>	
Positivo	25(65,8%)
Negativo	13(34,2%)
<b>Magnitude da citorredução</b>	
Completa	16 (42,1%)
Paliativa	12 (31,6%)
<i>Open-and-close</i>	10 (26,3%)
<b>Quimioterapia Intraperitoneal</b>	
Sim	16(42,1%)
Não	22(57,9%)
<b>Hipertermia</b>	
Sim	6(15,8%)
Normotérmica	10(26,3%)
NA	22(57,9%)
<b>Tempo operatório (min)</b>	
Mediana (intervalo)	277,5(60-670)
<b>ICP</b>	
0-10	10(26,3%)
11-20	12(31,6%)
21-39	16(42,1%)
<b>Transfusão de hemoderivados</b>	
Sim	8(21,1%)
Não	30(78,9%)

NA: não se aplica; min: minutos; ICP: índice de carcinomatose peritoneal.

### 5.9 Pseudomixoma peritoneal

Entre os 30 pacientes com PMP, 17 (56,7%) eram do gênero feminino e 13 (43,3%) do gênero masculino. A idade mediana foi de 53,5 anos, variando entre 28 e 80 anos.

Foram classificados 14 pacientes (46,7%) como subtipo histológico adenoma mucinoso, 15 (50%) como adenocarcinoma mucinoso e apenas um (3,3%) como indeterminado ou indefinido. Em todos eles o sítio primário da neoplasia foi o apêndice vermiforme.

Foram submetidos ao tratamento com a OCR completa (CC-0 ou CC-1) 19 pacientes (63,3%). Em oito (26,7%) deles foi possível realizar a hipertermia. Dos demais 11 (36,7%), seis (20%) receberam algum tipo de procedimento paliativo e cinco (16,7%) a operação de *open-and-close*. O índice de carcinomatose peritoneal variou de cinco a 39, com mediana de 39, quatro (13,3%) pacientes tinham ICP entre zero e 10, três (10%) entre 11 e 20 e 21 (70%) entre 21 e 39. Faltaram dados de ICP de dois pacientes (6,7%). Entre os submetidos à OCR, o ICP variou de cinco a 39, com mediana de 28.

O tempo operatório nesse grupo de pacientes variou entre 60 e 840 minutos, com mediana de 415 minutos.

E 12 (40%) pacientes receberam transfusão de hemoderivados.

TABELA 6 - Características clínicas de 30 pacientes com CP secundária ao PMP submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG

PACIENTES	TOTAL DE PACIENTES 30 (100%)
<b>Idade (anos)</b>	
Mediana (intervalo)	53,5(28–80)
<b>Gênero</b>	
Masculino	13(43,3%)
Feminino	17(56,7%)
<b>Doença - Pseudomixoma Peritoneal</b>	
Apêndice	30 (100%)
Ovário	-
Cólon	-
<b>Tipo histológico</b>	
Adenoma mucinoso	14(46,7%)
Intermediário ou Indefinido	1(3,3%)
Adenocarcinoma mucinoso	15(50%)
<b>Citorredução</b>	
Completa	19(63,3%)
Paliativa	6(20%)
<i>Open-and-close</i>	5(16,7%)
<b>Quimioterapia Intraperitoneal</b>	
Sim	19(63,3%)
Não	11(36,7,%)
<b>Hipertermia</b>	
Sim	8(26,7%)
Normotérmica	11(36,7%)
NA	11(36,7%)
<b>Tempo operatório (min)</b>	
Mediana (intervalo)	415(60-840)
<b>ICP</b>	
0-10	4(13,3,%)
11-20	3(10%)
21-39	21(70%)
Sem dados	2(6,7%)
<b>Transfusão de hemoderivados</b>	
Sim	12(40%)
Não	18(60%)

NA: não se aplica; ICP: índice de carcinomatose peritoneal; min: minutos.



### 5.10 Mesotelioma

Foram avaliados apenas cinco pacientes com mesotelioma, quatro (80%) do gênero feminino. A idade variou entre 20 e 71 anos, com mediana de 42 anos.

Foram submetidos quatro (80%) ao tratamento com a OCR completa e QTIP (CC-0 ou CC-1). Em dois (40%) deles foi possível realizar a hipertermia. O paciente do gênero masculino, com 20 anos de idade, foi submetido ao procedimento *open-and-close*. O ICP variou de 15 a 39, com mediana de 28. Dois pacientes (40%) tinham ICP entre 11 e 20 e três (60%) entre 21 e 39.

O tempo operatório variou de 60 a 480 minutos, com mediana de 360 minutos.

TABELA 7 - Características clínicas de cinco pacientes com CP secundária ao mesotelioma submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratar carcinomatose peritoneal com OCT e QITP no Hospital das Clínicas/UFMG

<b>PACIENTES</b>	<b>TOTAL DE PACIENTES 5 (100%)</b>
<b>Idade (anos)</b>	
Mediana (intervalo)	42(20–71)
<b>Gênero</b>	
Masculino	1 (20%)
Feminino	4 (80%)
<b>Magnitude da citorredução</b>	
Completa	4(80%)
Paliativa	-
<i>Open-and-close</i>	1(20%)
<b>Quimioterapia Intraperitoneal</b>	
Sim	4(80%)
Não	1(20%)
<b>Hipertermia</b>	
Sim	2(40%)
Normotérmica	2(40%)
<b>Tempo operatório (min)</b>	
Mediana (intervalo)	360(60-480)
<b>ICP</b>	
0-10	-
11-20	2(40%)
21-39	3(60%)
<b>Transfusão de hemoderivados</b>	
Sim	1(20%)
Não	4(80%)

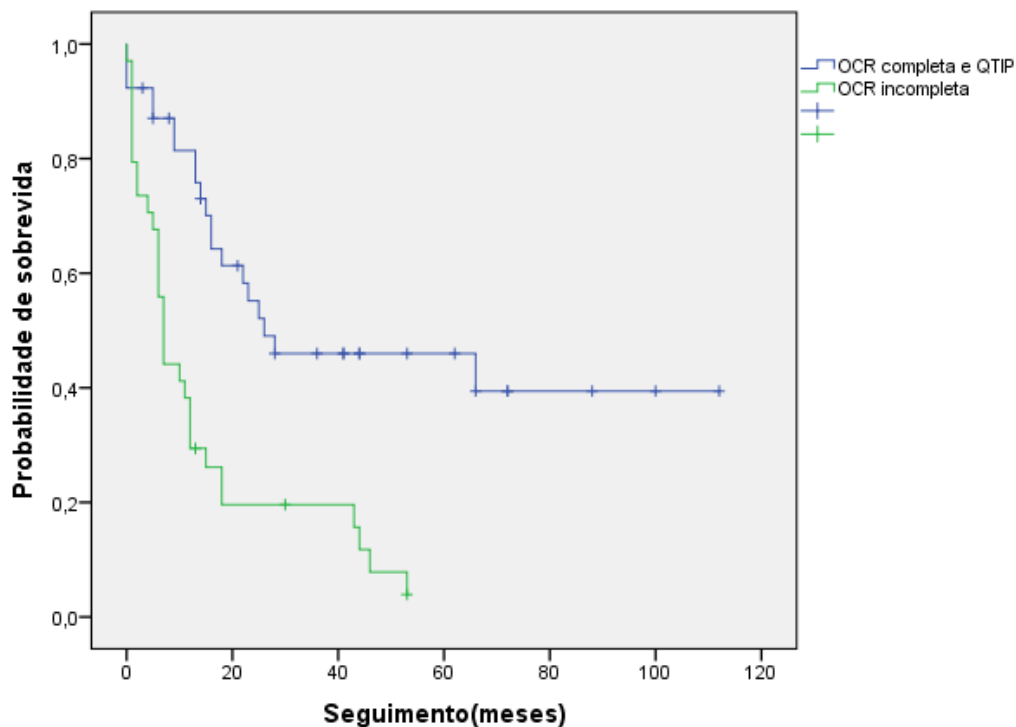
min: minutos; ICP: índice de carcinomatose peritoneal.

### 5.11 Sobrevida

A sobrevida global de todos os pacientes submetidos ao tratamento com OCR completa e QTIP foi de 81,4, 46 e 46% em um, três e cinco anos, respectivamente, com mediana de 26 meses. Entre os que não receberam

tratamento combinado, a sobrevida foi de 38,2, 19,6 e 3,9% em um, três e cinco anos ( $p < 0,05$ ). A sobrevida mediana foi de sete meses.

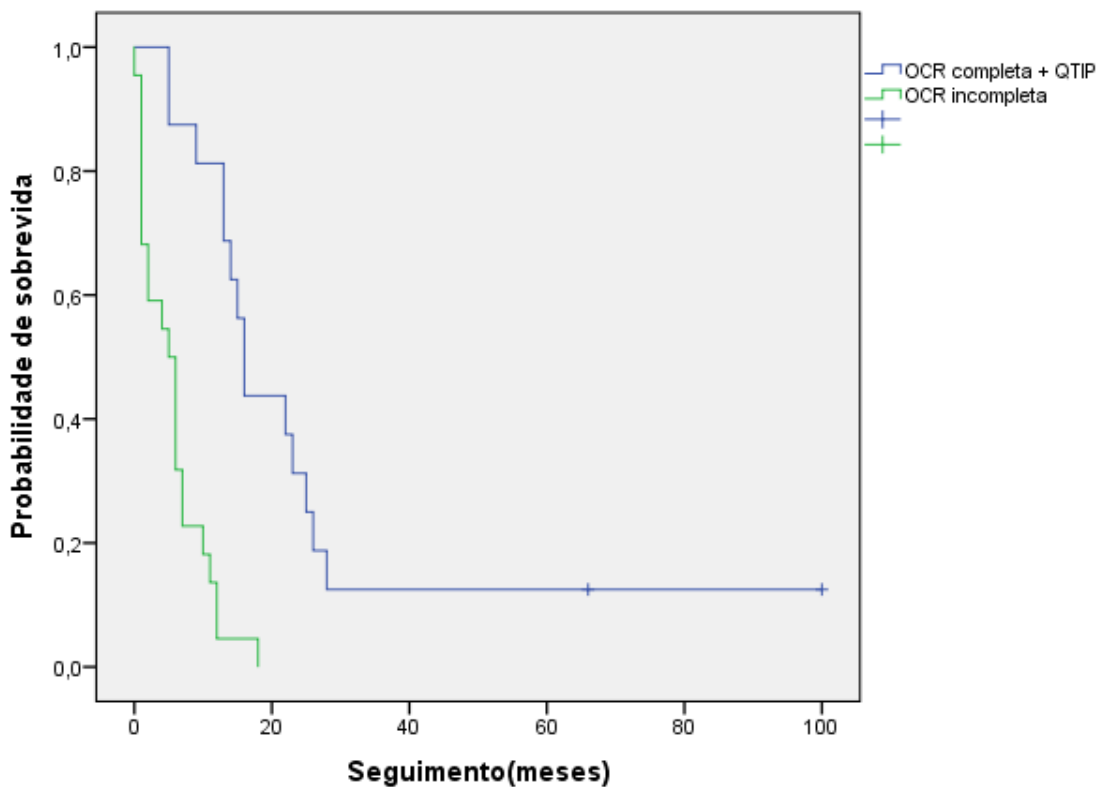
GRÁFICO 2 – Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP submetidos à OCR completa e QTIP *versus* citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período



### 5.11.1 Adenocarcinoma de cólon e reto

A sobrevida dos pacientes com CACR submetidos ao tratamento com OCR completa e QTIP foi de 81,3, 12,5 e 12,5% em um, três e cinco anos, respectivamente, com sobrevida mediana de 16 meses. Entre os não submetidos ao tratamento combinado a sobrevida foi de 45% em um ano e de 0% em três anos ( $p < 0,05$ ). A sobrevida mediana foi de cinco meses.

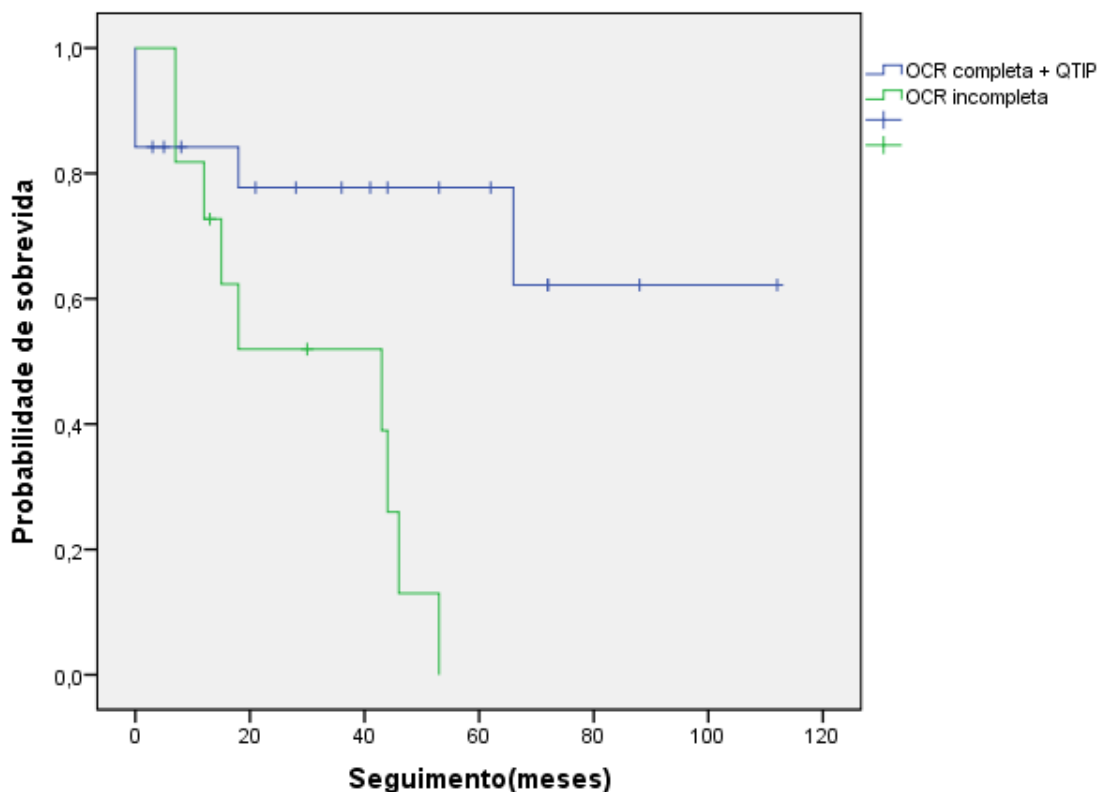
GRÁFICO 3 - Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP decorrente de CACR submetidos à OCR completa e OTIP *versus* citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 2002 e 2011



### 5.11.2 Pseudomixoma peritoneal

A sobrevida dos pacientes com PMP submetidos ao tratamento com OCR completa e QTIP foi de 84,2, 77,7 e 77,7% em um, três e cinco anos, respectivamente. A sobrevida mediana ainda não foi atingida. Entre os pacientes que não receberam tratamento combinado, a sobrevida foi de 72,7, 39 e 0% em um, três e cinco anos ( $p < 0,05$ ), com sobrevida mediana de 43 meses.

GRÁFICO 4 - Curva de sobrevida estimada de pacientes com CP decorrente de PMP submetidos à OCR completa e QTIPO *versus* citorredução incompleta no Hospital das Clínicas da UFMG no período entre 2002



### 5.11.3 Mesotelioma

Entre os 5 pacientes com MST, quatro estão vivos, com tempo de acompanhamento de 14, 40, 53 e 56 meses. Entre esses quatro, um foi submetido à operação de *open-and-close*, com ICP de 39. Uma paciente faleceu no pós-operatório de laparotomia para obstrução intestinal, com recidiva da doença após nove meses de acompanhamento. Na operação de citorredução, ela foi classificada como CC-0 ou CC-1 e submetida à citorredução completa e QTIP hipertérmica.

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados do tratamento combinado entre a OCR e QTIP hipertérmica para CP decorrente de alguns tipos de neoplasia são bem estabelecidos na literatura<sup>43</sup>. Contudo, o ganho de sobrevida ocorre à custa de altas taxas de morbimortalidade<sup>4</sup>. O presente estudo exemplifica a importância desse tratamento combinado em um centro brasileiro, mostrando ganho de sobrevida de pacientes com CP tratados segundo o Protocolo de Sugarbaker e apresenta resultados consistentes com relatos prévios da literatura<sup>4,10,39,43,50,60-62</sup>.

O foco principal desta pesquisa foi a avaliação da sobrevida de pacientes com CP submetidos à OCR completa e à QTIP numa experiência de nove anos em um centro brasileiro. A sobrevida dos pacientes com CACR submetidos ao tratamento com OCR completa e QTIP foi de 81,3, 12,5 e 12,5% em um, três e cinco anos, respectivamente, com sobrevida mediana de 16 meses. Por outro lado, a sobrevida dos pacientes com PMP submetidos ao tratamento combinado foi de 84,2, 77,7 e 77,7% em um, três e cinco anos, respectivamente, sendo que a sobrevida mediana ainda não foi atingida.

Em metanálise publicada em 2009 avaliando 47 publicações, incluindo quatro estudos comparativos e 43 observacionais, constatou-se aumento significativo da sobrevida conseguido com a OCR associada à QTIP, comparada ao tratamento com quimioterapia sistêmica ( $p < 0,0001$ )<sup>43</sup>. O efeito do tratamento combinado foi significativamente melhor quando comparado ao efeito nos pacientes submetidos à quimioterapia sistêmica apenas ( $p = 0,0002$ ). Conforme esperado, os resultados do presente estudo confirmam os referenciados na literatura, uma vez que aqui também se observou aumento significativo da sobrevida em pacientes com CP decorrente tanto de PMP quanto de CACR submetidos à OCR e QTIP, independentemente da adição de hipertermia.

Os resultados de sobrevida em cinco anos para PMP são concordantes com a literatura, mesmo que na amostra da presente investigação se tenham encontrado 50% dos pacientes com o subtipo histológico adenocarcinoma mucinoso. Diferença significativa foi observada na sobrevida de pacientes com PMP nos diferentes subtipos. Aqueles com adenoma mucinoso tiveram sobrevida

de 75 e 68% em cinco e 10 anos, respectivamente. Por outro lado, os pacientes com subtipo indeterminado tiveram 50 e 21%, sendo o pior resultado o dos pacientes com subtipo adenocarcinoma mucinoso, com 14 e 3% de sobrevida em cinco e 10 anos, respectivamente<sup>69</sup>. Mesmo com os bons resultados do tratamento para pacientes com PMP e CACR, cujo ganho de sobrevida foi significativo na presente série, observa-se melhora de sobrevida em cinco anos um pouco menor para o CACR que as taxas encontradas nas publicações mais relevantes.

A taxa de citorredução completa alcançada pode significar tanto a experiência de determinado grupo no tratamento da carcinomatose quanto uma amostra com casos com doença mais avançada. Dos 73 pacientes submetidos à laparotomia exploradora com intenção de tratamento da CP, na presente coorte conseguiu-se a citorredução completa em 39 pacientes (53,4%), condição necessária para a realização de QTIP, dados concordantes com os das publicações médicas.

Na experiência inicial do *Washington Cancer Institute*, dos 104 pacientes com CP secundária ao CACR candidatos ao tratamento, 44 (42,3%) atingiram a citorredução completa<sup>52</sup>. Porém, centros de grande referência e com mais experiência no tratamento da CP parecem atingir taxas mais altas de citorredução completa. Tanto assim que foram descritos 85,2% de citorredução completa em estudo multicêntrico com pacientes com CP decorrente de CACR<sup>56</sup>. Taxas de citorredução completa de 84% foram referidas em estudo multicêntrico retrospectivo com 523 pacientes no período de 1990 e 2007<sup>73</sup>. Em outro estudo multicêntrico, os autores obtiveram citorredução completa (CC-0 ou CC-1) em 377 pacientes (74%)<sup>57</sup>. Isso parece refletir que a experiência do serviço, tanto na seleção adequada de pacientes quanto na realização do procedimento, influencia bastante os resultados.

Os resultados do nosso trabalho são atribuídos à dificuldade de selecionar adequadamente os pacientes com o uso exclusivo das tomografias de tórax, abdome e pelve. Mais recentemente, a associação de tomografia computadorizada à cintilografia com emissão de pósitrons, usando-se o FDG, conhecida como PET-CT, tem oferecido alternativa mais eficaz para avaliação e estadiamento de pacientes com CP<sup>7</sup>. A introdução do PET-CT na prática clínica pode melhorar a seleção dos candidatos à laparotomia exploradora para tratamento da CP. A laparoscopia pode também ser recurso de grande valia para

melhor seleção de pacientes<sup>41</sup>. Parece lógico que o refinamento da seleção de pacientes pode influenciar tanto as taxas de citorredução completa quanto as estimativas de sobrevida, principalmente nos casos de CACR.

A mediana do ICP dos pacientes candidatos à OCR + QTIP no Hospital das Clínicas foi de 25, demonstrando que se trata de uma série de casos com carcinomatose avançada. De fato, entre os pacientes com CACR submetidos à OCR completa, o ICP variou entre três e 24, com mediana de 10,5, enquanto entre os pacientes com PMP a variação foi de cinco a 39, com mediana de 28. Este trabalho concorda com a literatura, quando afirma que na CP decorrente de PMP ou MST a tentativa de citorredução completa pode ocorrer independentemente do ICP, inclusive 39. Por outro lado, pacientes com CACR que se submetem à OCR completa normalmente têm ICP mais baixo.

Elias *et al.* acreditam que Um ICP acima de 24 pode ser fator prognóstico importante para recidiva da doença em pacientes com CACR<sup>46</sup>. No estudo desse grupo francês, apenas um de seis pacientes não apresentou recidiva com esse grau de carcinomatose<sup>46</sup>. Esse conceito é encontrado também em outra pesquisa, que mostrou existir relação inversa entre a sobrevida e o ICP. Distribuindo os pacientes em três grupos (ICP<10, ICP entre 10 e 20 e ICP>20), apuraram-se sobrevidas de 50, 20 e 0% em cinco anos<sup>15</sup>.

Avaliando 70 pacientes com citorredução completa de CACR no *Washington Cancer Institute*, ressaltou-se que o ICP foi também importante fator prognóstico. A sobrevida mediana dos pacientes com ICP inferior a 20 foi de 41 meses; e dos pacientes com ICP acima de 20, foi de 16 meses<sup>54</sup>.

Na presente série, a maioria dos pacientes com CACR submetidos ao tratamento combinado não teve acesso aos quimioterápicos mais modernos, recebendo tratamento baseados exclusivamente em 5-FU. Isso ocorreu pela indisponibilidade desses medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS), ao qual pertencia a maioria dos pacientes. Isso pode ter se refletido nas taxas de sobrevida dos acometidos por CACR desta pesquisa, uma vez que foram mais baixas que as registradas na literatura. E também, a grande maioria dos pacientes submetidos à citorredução completa apresentava, além das metástases peritoneais, metástases em linfonodos do mesentério, denotando o estadiamento avançado dos nossos pacientes.



Ainda em relação aos resultados de sobrevida, na maioria dos estudos publicados utilizou-se a QTIP hipertérmica, sendo que uma limitação da série de casos contida no presente estudo foi a indisponibilidade do equipamento de hipertermia para muitos dos casos. Pacientes com citorredução completa (39/73) foram submetidos à QTIP, porém somente 16/39(41%) deles à QTIP hipertérmica. Nos demais casos, a QTIP foi normotérmica. A impossibilidade de realização da hipertermia deveu-se à indisponibilidade do aparelho de perfusão, que em nosso hospital é utilizado pela equipe de cirurgia cardiovascular, e da técnica responsável pelo equipamento. Apesar de não ter o objetivo de comparar a QTIP normotérmica com a hipertérmica, atingiram-se resultados semelhantes em termos de complicações e sobrevida, permanecendo as dúvidas sobre a necessidade da hipertermia.

Além disso, é interessante notar que na série de Sugarbaker, tratando CP em pacientes com CACR, a diferença na sobrevida entre os pacientes que receberam quimioterapia normotérmica e aqueles que receberam quimioterapia hipertérmica não foi significativa. De fato, a sobrevida mediana foi de 33 meses em ambos os grupos<sup>54</sup>. Por conseguinte, o papel da hipertermia no presente regime de tratamento é ainda controverso.

Em estudo randomizado com ratos, cobaias tratadas com QTIP hipertérmica tiveram mais sobrevida que as tratadas somente com quimioterapia ou com solução hipertérmica sem quimioterápico<sup>36</sup>. Porém, até o momento não se comparou a QTIP hipertérmica à normotérmica em estudo clínico randomizado em seres humanos, reiterando-se que um estudo controlado francês (Prodige 7) com esse fim está em andamento<sup>37</sup>. Espera-se, portanto, que os resultados dessa importante comparação sejam publicados nos próximos anos.

Trabalhos comparando o tratamento combinado entre OCR e QTIP e a quimioterapia venosa paliativa são a base racional para a indicação da peritonectomia como procedimento de eleição em casos selecionados de CP. Em 2003, foram conseguidos 38% de sobrevida em três anos<sup>74</sup>. Na mesma direção, tratando 77 pacientes com CACR, um terço daqueles com citorredução completa atingiu sobrevida longa e a quimioterapia intravenosa não contribuiu para o controle da CP<sup>75</sup>. Esses resultados de sobrevida originaram-se, em sua maioria, de um período em que a quimioterapia intravenosa era baseada exclusivamente no 5-FU e no leucovorin. Com a evolução da quimioterapia intravenosa e o surgimento

de novas drogas como a oxaliplatina, o irinotecano e os agentes biológicos como o bevacizumabe (avastin®) e o cetuximabe (Erbix®), melhores resultados em termos de sobrevida podem ser alcançados. Porém, não existem trabalhos relatando sobrevida especificamente em grupo de pacientes com CP<sup>76</sup>. A OCT e a QTIP seriam, mesmo assim, o tratamento padrão para a CP de determinadas neoplasias? Pesquisa revelou que a quimioterapia intravenosa contemporânea melhora a sobrevida de pacientes com CP, principalmente quando associada ao tratamento combinado com OCT e QTIP<sup>28</sup>. Provavelmente essas duas maneiras de tratar a CP, à luz do conhecimento médico atual, não são competitivas e sim complementares.

Enquanto a ciência não for capaz de compreender cada neoplasia individualmente, com suas mutações genéticas e expressões de proteínas específicas, tenta-se encontrar soluções para tratar o câncer.

Na doença metastática colorretal estágio IV, o tratamento com quimioterapia intravenosa é idêntico para todos os pacientes e as mudanças ou associações de drogas dão-se de acordo com a resposta e os efeitos colaterais. A OCT confere individualidade ao tratamento de cada carcinomatose peritoneal, uma vez que prevê a citorredução completa. Assim, a operação é direcionada para os sítios acometidos pela doença<sup>77</sup>, sendo que o principal fator prognóstico é a magnitude da citorredução<sup>73</sup>. O ICP, por sua vez, também é um fator prognóstico importante e define a extensão e a possibilidade de citorredução completa e, quando superior a 20, sinaliza para sobrevida mais curta<sup>54</sup>.

As boas taxas de sobrevida encontradas nesta presente série ocorreram à custa de consideráveis taxas de complicações. A taxa global de complicações tipo II, III e IV foi de 23,3% e a complicação mais comum foi a fístula anastomótica, que ocorreu em quatro casos (5,48%). Obteve-se taxa de complicações graves (classes III e IV) de 12,3%, sendo a maioria delas entre os pacientes que se submeteram à OCT completa e à QTIP. Além do procedimento combinado ser complexo, extenso e com altas taxas de complicação, a curva de aprendizado é considerada longa<sup>76</sup>. Ainda assim, este estudo apresentou resultados de morbimortalidade consistentes com relatos prévios da literatura<sup>4</sup>.

Optou-se por não incluir as complicações menores (classe I), por entender-se que a fidedignidade desse tipo de informação em um trabalho retrospectivo poderia ser comprometida. Já que complicações tipo I não necessitam de

tratamento farmacológico, cirúrgico, endoscópico ou intervenções radiológicas<sup>43</sup>, acredita-se que, eventualmente, poderiam ter sido omitidas dos prontuários, dificultando a sua coleta.

No pós-operatório, quatro pacientes faleceram, perfazendo taxa de mortalidade geral de 5,5%. Deles, dois foram os primeiros casos tratados no serviço, em 2002. A interpretação desses dados é limitada, devido ao tamanho da amostra, entretanto, acredita-se que a inexperiência possa ter contribuído para esse desfecho. A morbimortalidade está claramente relacionada à pouca experiência de uma equipe<sup>15</sup>. Na casuística com 77 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 8%<sup>35</sup>. Quando se avaliam, porém, os centros com centenas de casos, a taxa de mortalidade se reduz. Isso certamente reflete a experiência do cirurgião e do centro na realização do procedimento, constituindo bom exemplo. Sugarbaker relatou 1,5% de mortalidade pós-operatória<sup>11</sup>.

Em nosso estudo, não houve complicações tipo II, III e IV nos pacientes submetidos ao *open-and-close*. Daí se pôde inferir que a laparotomia exploradora, como forma de estadiamento e seleção para pacientes com CP, candidatos ao tratamento combinado com OCR e QTIP, apresentar-se-ia como de baixo risco de complicações graves. Trabalho que avaliou a laparoscopia em 70 pacientes como método para selecionar aqueles com possibilidade de citorredução completa não realçou complicações ou óbitos e concluiu que a laparoscopia pode ser importante ferramenta para a seleção dos candidatos à OCR e à QTIP<sup>41</sup>. Porém, em curva de aprendizado, aqui se entendeu que a seleção de pacientes com laparoscopia poderia ser mais difícil e optou-se por submeter todos os candidatos à OCR e QTIP à laparotomia. Felizmente, não obtivemos complicações devido à laparotomia exploradora.

Com o presente estudo, foram identificados fatores prognósticos que podem predizer as complicações pós-operatórias. Das variáveis analisadas, a magnitude da citorredução, o tempo operatório e a transfusão de hemoderivados associaram-se às complicações. Publicação informou que os fatores de risco envolvidos nas complicações foram o ICP>12, transfusão de concentrado de hemácias de mais de quatro bolsas, o número de procedimentos operatórios acima de três e a peritonectomia do quadrante superior esquerdo e o número de anastomoses acima de um. Na análise multivariada os fatores de risco foram a peritonectomia do quadrante superior esquerdo e o número de anastomoses acima de um<sup>45</sup>.

Contudo, não se utilizou a análise multivariada no presente estudo, por acreditar-se que o tamanho da nossa amostra é pequeno para esse tipo de cálculo. Mesmo assim, tal como Saxena *et al.*<sup>45</sup>, acredita-se que a magnitude da citorredução foi o principal fator de risco relacionado às complicações. Pode-se inferir que quanto maior o número de procedimentos, maior o é tempo operatório e a necessidade de transfusão de hemoderivados. Nossos dados são concordantes com a literatura, uma vez que defende que o número de anastomoses também é uma forma de representar a magnitude da operação. Complementando-se a argumentação, destaca-se que a complicação mais comum foi a fístula anastomótica, que ocorreu em quatro casos (5,48%).

A eficácia do tratamento combinado entre a operação citoredutora (OCR) e a quimioterapia intraperitoneal (QTIP) para CP de câncer colorretal (CACR), pseudomixoma (PMP) e mesotelioma (MST) é bem estabelecida na literatura internacional. Até o momento, existem poucos estudos brasileiros e o mais relevante foi publicado com série de 46 casos de citorredução e QTIP, 15 deles de CP decorrentes do adenocarcinoma de ovário e apenas 13 decorrentes do CACR. Nesse estudo, os autores concluíram que a OCR associada à QTIP hipertérmica aumenta a sobrevida de pacientes com CP decorrente de alguns tipos de neoplasia, à custa de aceitáveis taxas de morbimortalidade<sup>78</sup>. A ausência de grandes séries brasileiras publicadas ressalta ainda mais a importância deste estudo. Além disso, valida um tratamento caro e não disponibilizado em outros centros, para pacientes do SUS do estado de Minas Gerais.

Existem limitações para qualquer estudo retrospectivo, incluindo este. Apesar de utilizarem alguns dados colhidos prospectivamente desde 2002 em protocolo específico, este é, de fato, um estudo retrospectivo, que não há randomização nem grupo-controle. Até o momento, apenas um estudo prospectivo randomizado comparando o tratamento combinado com OCR e QTIP hipertérmica foi concluído<sup>74</sup>. Questões de logística e, inclusive, éticas não permitiram outras pesquisas, como relatou Elias *et al.* A maioria dos pacientes selecionados não aceitou a possibilidade de tratamento com quimioterapia exclusiva<sup>59</sup>.

Como todo estudo retrospectivo, este tem menos qualidade de evidência e apresenta dificuldades relacionadas a todos os problemas relativos à coleta de dados. Muitos pacientes foram submetidos a operações prévias em outras instituições e a diferentes regimes de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

Muitos deles, também, demoraram longo tempo para o encaminhamento desde o primeiro procedimento até a avaliação para a peritonectomia. Isso pode ser refletido pelos altos ICPs encontrados nesta amostra. Em nosso meio ainda não há o registro eletrônico de prontuários médicos e a busca de informações ainda é dificultada pela ineficiente e burocrática maneira de armazená-los. Porque esta série abrange um longo período de tempo, alguns dados não são conhecidos. Por exemplo, problemas relacionados à coleta de dados excluíram dois pacientes do estudo. Mesmo assim, conseguiu-se coletar dados suficientes de 73 pacientes candidatos ao tratamento com OCR e QTIP.

Em resumo, o tratamento combinado entre a OCR e a QTIP em nossa instituição foi capaz de atingir melhora significativa de sobrevidas à custa de taxas de morbimortalidade comparáveis às da literatura. Apesar dos resultados de sobrevida para CACR e da taxa de citorredução completa serem menores que as obtidas nos maiores centros de referência em tratamento da CP, acredita-se que o refinamento na seleção de pacientes e o aumento da experiência do grupo possam melhorar esses resultados. Os dados referentes ao PMP foram positivamente comparáveis aos de outros autores, mesmo com a utilização, em alguns casos, de QTIP normotérmica.

## 7 CONCLUSÕES

- O tratamento combinado com a operação de citorredução e a quimioterapia intraperitoneal, no Hospital das Clínicas da UFMG, aumentou a sobrevida dos pacientes com carcinomatose peritoneal e, em casos selecionados, parece ter atingido a cura da doença. Apesar de elevadas, as taxas de morbidade e mortalidade são aceitáveis.
- A hipertermia não aumentou a sobrevida de pacientes submetidos à quimioterapia.
- O principal fator relacionado às complicações foi o tempo operatório.
- Há benefício do tratamento combinado para CP em nosso meio. É um procedimento factível e seguro, apesar das altas taxas de complicação.

## REFERÊNCIAS

1. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16):3284-92.
2. Yan TD, Zappa L, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J Surg Oncol*. 2007; 96(2):102-12.
3. Virzi S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A. Pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy: a 7-year single-center experience. *Tumori*. 2012; 98(5):588-93.
4. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, Takao N, Matsuda T, Ichinose M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 836425.
5. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol*. 1931; 7(5):423-44 39.
6. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(6):295-308.
7. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(6):1807-17.
8. Gomez Portilla A, Cendoya I, Olabarria I, Martinez de Lecea C, Gomez Martinez de Lecea C, Gil A, et al. The European contribution to "Sugarbaker's protocol" for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101(2):97-102, 3-6.
9. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res*. 1996; 82:235-53.
10. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43(Suppl):S15-25.
11. Sugarbaker PH. Surgical management of carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005; 18(3):190-203.
12. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy: a short history. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 169:1-9.

13. Massacesi C, Pistilli B, Valeri M, Lippe P, Rocchi MB, Cellerino R, et al. Predictors of short-term survival and progression to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(2):140-8.
14. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res*. 1980; 40(2):253-5.
15. Gomez Portilla A, Cendoya I, Lopez de Tejada I, Olabarria I, Martinez de Lecea C, Magrath L, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005; 97(10):716-37.
16. Nozoe T, Anai H, Nasu S, Sugimachi K. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol*. 2000; 75(2):103-7.
17. Ioannidis O, Cheva A, Paraskevas G, Papadimitriou N, Konstantara A, Chatzopoulos S, et al. Pseudomyxoma retroperitonei: report of 2 cases and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104(5):268-75.
18. Ma KW, Chia NH, Yeung HW, Cheung MT. If not appendicitis, then what else can it be? A retrospective review of 1492 appendectomies. *Hong Kong Med J*. 2007; 16(1):12-7.
19. Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed*. 2007; 9(2):32.
20. Chua TC, Chong CH, Morris DL. Peritoneal mesothelioma: current status and future directions. *Surg Oncol Clin N Am*. 1982; 21(4):635-43.
21. Carter RL. Some aspects of the metastatic process. *J Clin Pathol*. 1982 Oct; 35(10):1041-9.
22. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res*. 1996; 82:79-100.
23. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63(2):364-7.
24. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88(2):358-63.
25. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89(12):1545-50.



26. Meropol NJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Schilsky RL, Mayer RJ. Phase II study of oral eniluracil, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(7):1256-63.
27. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997; 15(2):808-15.
28. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ, 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010; 116(16):3756-62.
29. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27(6):365-74.
30. Gertsch P. A historical perspective on colorectal liver metastases and peritoneal carcinomatosis: similar results, different treatments. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12(3):531-41.
31. Sugarbaker PH. Evolving strategies for surgical management of carcinomatosis. *ANZ J Surg*. 2006; 76(3):162.
32. Assersohn L, Norman A, Cunningham D, Benepal T, Ross PJ, Oates J. Influence of metastatic site as an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1999; 79(11-12):1800-5.
33. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc*. 1955; 159(18):1704-7.
34. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978 Jan;62(1):1-11.
35. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg*. 2003; 138(1):26-33.
36. Pelz JO, Doerfer J, Dimmler A, Hohenberger W, Meyer T. Histological response of peritoneal carcinomatosis after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in experimental investigations. *BMC Cancer*. 2006; 6:162.
37. Maggiori L, Elias D. Curative treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: current status and future trends. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(7):599-603.

38. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, Mahteme H, Sugarbaker PH. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 68(1):147-56.
39. Gomes da Silva R, Cabanas J, Sugarbaker PH. Limited survival in the treatment of carcinomatosis from rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(12):2258-63.
40. Low RN, Duggan B, Barone RM, Saleh F, Song SY. Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year. *Radiology*. 2005; 235(3):918-26.
41. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2013; 100(2):285-92.
42. Izzo F, Piccirillo M, Palaia R, Albino V, Di Giacomo R, Mastro AA. Management of colorectal liver metastases in patients with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009; 100(4):345-7.
43. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(8):2152-65.
44. Portilla AG, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features. *World J Surg*. 1999; 23(1):23-9.
45. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg*. 2010; 34(1):70-8.
46. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ede C, Ben Hassouna D, Ducreux M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol*. 2004; 15(5):781-5.
47. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2000; 88(11):2512-9.
48. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005; 2(1):3.

49. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003; 21(5):799-806.
50. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: a new standard of care for appendiceal mucinous tumors with peritoneal dissemination. *Clin Colon Rectal Surg.* 2005; 18(3):204-14.
51. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-13.
52. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(10):1341-6; discussion 7-8.
53. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer.* 2001; 37(8):979-84.
54. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006; 203(6):878-86.
55. Elias D, Blot F, El Otmány A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2001; 92(1):71-6.
56. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo.* 2006; 20(6A):747-50.
57. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010; 116(24):5608-18.
58. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(1):65-71.

59. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(5):518-21.
60. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9):2426-32.
61. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(12):3422-32.
62. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg*. 2008; 248(5):829-35.
63. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5):681-5.
64. Elias D, Glehen O, Pocard M, Quenet F, Goere D, Arvieux C, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg*. 2010; 251(5):896-901.
65. Mulsow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br J Surg*. 2011; 98(12):1785-91.
66. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(1):37-42.
67. Cioppa T, Vaira M, Bing C, D'Amico S, Bruscano A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(44):6817-23.
68. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20):2449-56.

69. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*. 2001; 92(1):85-91.
70. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *EJSO*. 2001; 27:239-24.
71. Yano H, Moran BJ, Cecil TD, Murphy EM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35(9):980-5.
72. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992; 111(5):518-26.
73. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1):63-8.
74. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(20):3737-43.
75. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(2):178-86.
76. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy for selected patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a new standard of care or an experimental approach? *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 309417.
77. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir*. 1988; 373(3):189-96.
78. Akaishi E, Teixeira F, Katayama M, Mizumoto N, Costa FP, Buzaid AC, et al. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg*. 2009; 33(4):835-9; discussion 40.

## **APÊNDICE E ANEXO**

### **Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você, que se submeteu à cirurgia de citorredução e quimioterapia intraperitoneal para carcinomatose peritoneal, está sendo convidado(a) a participar da pesquisa que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais pelos cirurgiões Doutor Rodrigo Gomes da Silva e pelo médico cirurgião Bernardo Hanan, todos membros do Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com o objetivo de avaliar os resultados do tratamento a que você foi submetido(a).

Como se sabe, a carcinomatose peritoneal é um estágio avançado da sua doença e o tratamento com a cirurgia de citorredução e quimioterapia intraperitoneal visa a melhorar a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com a sua doença. Até recentemente, poucas opções de tratamento eram oferecidas e com resultados ruins. Essa nova modalidade de tratamento já tem melhores resultados descritos em outros países do que com o tratamento considerado convencional.

O objetivo deste trabalho é avaliar a evolução clínica de pacientes com carcinomatose peritoneal secundária ao câncer colorretal e ao pseudomixoma peritoneal tratados no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2011. Se você concordar em participar do estudo, responderá a algumas questões sobre a história da sua doença, o que levará alguns minutos e permitirá que os dados do seu prontuário médico sejam utilizados para avaliação dos resultados.

Este estudo não envolve riscos além do possível constrangimento de submeter-se à entrevista médica em consultório e dos minutos que dispensará para ela, uma vez que você já foi submetido(a) ao tratamento. Os dados avaliados serão extraídos dessas entrevistas e do prontuário médico. Não haverá qualquer

custo adicional para você. Sua identidade será mantida em sigilo.

Será garantido a você o direito de recusa a participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo que receberá os mesmos cuidados para o seu seguimento ambulatorial, independentemente da participação ou não no trabalho, tendo, assim, garantido o seu tratamento.

Lembramos que este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eu, \_\_\_\_\_,

concordo em participar do estudo “Avaliação da morbimortalidade e sobrevida de pacientes com carcinomatose peritoneal submetidos à cirurgia de citorredução e quimioterapia intraperitoneal tratados no Hospital das Clínicas da UFMG”, conduzido pelos cirurgiões Doutor Rodrigo Gomes da Silva e Bernardo Hanan, membros do Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, e dou meu consentimento para que eu seja submetido(a) ao protocolo de pesquisa.

Tenho conhecimento que fui relacionado(a) para participar da pesquisa de forma voluntária.

Assinei e recebi uma cópia desta autorização.

Data e local \_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador:

Sempre que você quiser obter mais informações sobre este estudo, por favor, entre em contato conosco ou com o COEP-UFMG (se as dúvidas envolverem os aspectos éticos da pesquisa). Dê preferência a fazer contato conosco (pesquisadores).

Dr. Rodrigo Gomes da Silva – cirurgião do Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Celular: 91149345 – Residência: 32643313.

Dr. Bernardo Hanan – cirurgião do Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Celular: 99819706

## Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMATOSE PERITONEAL SUBMETIDOS À CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL TRATADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

**Pesquisador:** Rodrigo Gomes da Silva

**Área Temática:** Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

**Versão:** 2

**CAAE:** 01977712.7.0000.5149

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

#### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** Justificativa para lista de pacientes

**Justificativa:** Gostaria de esclarecer como conseguimos identificar os pacientes. Desde 1o de

**Data do Envio:** 06/10/2012

**Situação da Notificação:** Aguardando revisão do parecer do colegiado

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 155.494

**Data da Relatoria:** 30/10/2012

#### Apresentação da Notificação:

Trata-se de um estudo retrospectivo, a ser realizado no Hospital das Clínicas da UFMG. A amostra engloba cerca de 70 pacientes entre 18 e 75 anos, submetidos à cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal acompanhados pelo Grupo de Coloproctologia e Intestino Delgado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do referido hospital. Os critérios de inclusão e exclusão são claros. Após assinatura de TCLE, um protocolo com dados coletados de prontuário específico para essa pesquisa será preenchido, a partir da análise dos prontuários médicos e entrevista médica. As seguintes variáveis serão avaliadas: idade, gênero, apresentação clínica, achados tomográficos, nível sérico do C.E.A, tempo operatório, tempo de internação, complicações pós-operatória, mortalidade operatória, magnitude da citorrredução, índice de Sugarbaker de carcinomatose, quimioterapia intraoperatória, classificação patológica, marcadores histopatológicos, recorrência e

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** 3134-0945

**Fax:** 3134-0945

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br



sobrevida global. O programa de computador SPSS versão 11 será utilizado para armazenamento dos dados e cálculo da curva de sobrevida. O estudo será basicamente descritivo e comparativo com os dados da literatura para validação do tratamento em nosso meio. Apenas a curva de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier será feita. Não será necessário nenhum exame adicional para fins dessa pesquisa. Os pacientes foram submetidos ao tratamento padrão realizado em todo o mundo para esse tipo de doença. Além disso, a revisão dos laudos anátomo-patológico de acordo com a classificação de Ronnett poderá ser útil para padronização dessa classificação e avaliação de seu valor como fator prognóstico. É importante ressaltar, conforme justificado pelos pesquisadores, que o projeto ainda não foi iniciado e que os pacientes com potencial para serem sujeitos na pesquisa encontram-se listados no serviço médico em que são acompanhados e, desse modo, esta lista não é a base de dados da pesquisa.

**Objetivo da Notificação:**

Objetivo Primário:

O objetivo desse estudo é avaliar a morbimortalidade e sobrevida em pacientes submetidos a cirurgia de citorredução e quimioterapia intraperitoneal intraoperatória no Hospital das Clínicas da UFMG.

Objetivo Secundário:

Validação desse tipo de tratamento em nosso meio.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O projeto é claro quanto aos riscos e benefícios para os sujeitos. O compromisso da autora quanto ao uso e destinação do material e/ou dados coletados está bem explicitado. O projeto não tem custo para os pesquisadores ou para as instituições envolvidas.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

O projeto visa basicamente avaliar os efeitos do tratamento cirúrgico e quimioterápico morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de citorredução, tratamento já consubstanciado na literatura, em um hospital regional. O projeto está bem descrito e tem relevância para o avanço científico na área de ciências da saúde.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** 3134-0945

**Fax:** 3134-0945

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

DOCUMENTAÇÃO APRESENTADA CORRETAMENTE: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do CONEP; Protocolo de Pesquisa; Protocolo de submissão ao DEPE, Parecer consubstanciado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

TCLE: O TCLE está adequado à resolução 196 do CNS.

**Recomendações:**

SMJ, somos pela aprovação.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Depois de atendidas as solicitações de diligência e, conforme documentação anexada ao processo, não há pendências ou inadequações.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 27 de Novembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**Maria Teresa Marques Amaral**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** 3134-0945

**Fax:** 3134-0945

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

## Anexo B - Ata da defesa de dissertação



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640



UFMG

DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BERNARDO HANAN, nº  
2012654848.

Às quatorze horas do dia vinte e seis de fevereiro de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "AVALIAÇÃO DA MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À OPERAÇÃO DE CITORREDUÇÃO E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e a Oftalmologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Rodrigo Gomes da Silva, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Rodrigo Gomes da Silva/ orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Tarcizo Afonso Nunes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Benedito Mauro Rossi	Instituição: Hospital do câncer de Barretos	Indicação: <u>Aprovado</u>
		Indicação: _____

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 26 de Fevereiro de 2013.

Prof. Rodrigo Gomes da Silva/ Orientador \_\_\_\_\_

Prof. Tarcizo Afonso Nunes \_\_\_\_\_

Prof. Benedito Mauro Rossi \_\_\_\_\_

Prof. Marcelo Dias Sanches/Coordenador \_\_\_\_\_

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

*Marcelo Dias Sanches*  
CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Prof. Marcelo Dias Sanches  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia  
Faculdade de Medicina/UFMG

## Anexo C – Declaração de Aprovação



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Rodrigo Gomes da Silva, Tarcizo Afonso Nunes, Benedito Mauro Rossi, aprovou a defesa da tese intitulada: **“AVALIAÇÃO DA MORBIMORTALIDADE E SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À OPERAÇÃO DE CITORREDUÇÃO E QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG”**, apresentada pelo doutorando **BERNARDO HANAN**, para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 23 de abril de 2012.

  
Prof. Rodrigo Gomes da Silva  
Orientador

  
Prof. Tarcizo Afonso Nunes

  
Prof. Benedito Mauro Rossi