



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2017 – PARECER CFM nº 6/2017**

<b>INTERESSADO:</b>	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
<b>ASSUNTO:</b>	Informação sobre o procedimento de peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hipec)
<b>RELATOR:</b>	Cons. Dalvélio de Paiva Madruga

**EMENTA:** Peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hipec) constitui procedimento reconhecido para tratamento dos tumores mucinosos do apêndice cecal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal. Devemos aguardar informações provenientes de estudos clínicos sobre as demais indicações.

#### **DA CONSULTA**

O Conselho Federal de Medicina (CFM) foi instado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) a se manifestar sobre o procedimento de peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hipec).

Tendo em vista a ausência de câmara técnica específica, foi solicitada a manifestação da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), que emitiu o parecer que adoto em sua integralidade, o qual transcrevo abaixo:

#### **DO PARECER**

O tratamento da doença neoplásica vem passando por mudanças frequentes nos últimos anos. A incorporação de novas terapias locorregionais, sistêmicas e multimodais tem modificado a história natural de várias doenças e trazido alento a pacientes e seus familiares.



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Nesse sentido, houve progresso importante na compreensão e abordagem multimodal da metástase peritoneal (carcinomatose) com o crescimento de evidência científica acerca dessa estratégia.

Cabe ressaltar que a disseminação dos tumores malignos pode determinar o aparecimento de metástases peritoneais por via transcelômica, linfática e/ou hematogênica. Tumores no trato gastrointestinal e de origem mulleriana (trompas, ovário e peritônio) têm origem frequente em metástases peritoneais. Assim, para definição de uma estratégia terapêutica, é preciso definir o correto diagnóstico do tumor primário (origem e histologia), estadiamento e definição de cenário. Em pacientes com doença neoplásica avançada, caso dos portadores de metástase peritoneal, a compreensão do comportamento biológico também é útil para determinar a estratégia terapêutica.

### **Sobre Hipec**

O conceito da abordagem multimodal da metástase peritoneal é conhecido como peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hipec). Trata-se de estratégia iniciada por Spratt e difundida por Sugarbaker em sua descrição de 1995 (*Ann Surg* 1995;221(1):29-42). Ao contrário da abordagem com quimioterapia sistêmica, que usualmente tem intenção paliativa, a abordagem multimodal tem intenção curativa quando aplicada a pacientes selecionados com metástase peritoneal.

A primeira parte da abordagem é baseada na cirurgia citorrredutora (peritonectomia), que visa reduzir a doença peritoneal a implantes inferiores a 2,5 mm ou, idealmente, eliminar toda a doença macroscópica. Para atingir esse nível de citorredução, técnicas cirúrgicas avançadas com a ressecção em bloco de áreas do peritônio são empregadas. Esse é um processo trabalhoso e demorado, visto que cada centímetro da cavidade é explorado em busca de doença.

A fim de tratar a doença residual microscópica, ou eventualmente macroscópica (no caso de implantes inferiores a 2,5 mm), a quimioterapia transoperatória é realizada imediatamente após a citorredução, com a administração frequentemente bidirecional (endovenoso e intraperitoneal) de agente antineoplásico associada à hipertermia. A adição da hipertermia se deve a sua ação seletiva sobre células malignas, aumentando



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

a capacidade de penetração do quimioterápico nos possíveis implantes residuais. A perfusão da cavidade abdominal é feita por 30 a 90 minutos através de circuito extracorpóreo que mantém irrigação contínua da superfície peritoneal e aquece a solução que banha a cavidade peritoneal a uma temperatura de 41 a 43°C. Variáveis, como agente antineoplásico, temperatura e tempo de exposição, se modificam conforme protocolos específicos de metástases peritoneais de diferentes etiologias.

### **Resultados Hipec**

#### **Pseudomyxoma peritonei/tumores mucinosos do apêndice cecal**

*Pseudomyxoma peritonei* é o acúmulo intraperitoneal de neoplasia mucinosa, caracterizada pelo fenômeno de redistribuição. Pode incluir ascite mucinosa, implantes peritoneais, *omental cake* e comprometimento ovariano (*Am J Surg Pathol* 2016;40:14-26). Sua incidência é estimada em 1 a 2 novos casos por milhão de habitantes por ano. Assim, são esperados cerca de 200 a 400 novos casos por ano no Brasil.

Muito frequentemente, o *Pseudomyxoma peritonei* se origina de uma neoplasia de apêndice cecal – tumores mucinosos do apêndice cecal incluem neoplasias mucinosas de baixo e de alto grau, além dos adenocarcinomas mucinosos (*Am J Surg Pathol* 2016;40:14-26).

Os estudos científicos são limitados a cortes de pacientes. Vários centros no mundo consideram a peritonectomia com Hipec o tratamento-padrão para *Pseudomyxoma peritonei*/tumores mucinosos do apêndice cecal. Por conta disso, a literatura médica dispõe desde 2008 publicação de reunião de consenso recomendando sua prática (*J Surg Oncol* 2008;98(4):277-82). Além disso, séries com centenas de pacientes tratados se acumulam na literatura atestando sua efetividade (*Cancer J* 2009;15(3):225-35/*Eur J Surg Oncol* 2010;36(5):456-62/*J Am Coll Surg* 2014;218(4):573-85/*Eur J Surg Oncol* 2016;42(7):1035-41). De forma interessante, foram compilados os resultados de 16 instituições internacionais especializadas na realização de peritonectomia com Hipec no tratamento de pacientes portadores de *Pseudomyxoma peritonei* de origem apendicular. A sobrevida mediana dos 2.298



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

pacientes foi de 196 meses, com sobrevida em 10 anos e 15 anos de 63% e 59%, respectivamente (*J Clin Oncol* 2012;30:2449-56).

Deve-se salientar ainda que a baixa velocidade de crescimento do *Pseudomyxoma peritonei* faz com que ele não tenha resposta clínica mensurável à quimioterapia sistêmica citotóxica convencional. Note-se que não há, e possivelmente não haverá, estudos clínicos randomizados que comparem a abordagem multimodal (peritonectomia com Hipec) a outras formas de tratamento para o *Pseudomyxoma peritonei*. Os motivos são os que seguem: I) trata-se de condição muito rara, II) os pacientes não aceitariam randomização para abordagem multimodal ou outras formas de tratamento, III) nos dias atuais os serviços que oferecem a associação de peritonectomia com Hipec não consideram ético oferecer outro tipo de tratamento sem a administração de quimioterapia intraperitoneal, haja vista a radical mudança no prognóstico dos pacientes com *Pseudomyxoma peritonei* (anteriormente tratados com intenção paliativa e agora com intenção curativa).

**Sugestão:** considerar como tratamento de eleição para pacientes com doença peritoneal mucinosa de origem apendicular e aptos a realizar abordagem multimodal após discussão multidisciplinar em hospital de referência com equipe especializada.

**Nível de evidência:** III

**Grau de recomendação:** B

**Considerações importantes:** I) a mitomicina C foi descontinuada no Brasil e é a droga utilizada para o Hipec na grande maioria dos trabalhos publicados, II) estima-se ser necessário um centro especializado para tratamento de doença mucinosa peritoneal para cada 10-15 milhões de habitantes.

### **Mesotelioma peritoneal**

Apenas 15-25% dos mesoteliomas têm origem peritoneal. Sua incidência é estimada em 1 novo caso para 2 milhões de habitantes por ano. Assim, são esperados cerca de 100 novos casos por ano no Brasil.



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Habitualmente, trata-se de uma condição clínica sem tratamento sistêmico realmente efetivo. Além de sua baixíssima frequência, comportamentos biológicos distintos podem ser vistos conforme o tipo histológico (epiteloide, bifásico, sarcomatoide, multicístico, papilar etc.).

Não há estudo clínico randomizado comparando peritonectomia com Hipec e outras modalidades de tratamento para mesotelioma peritoneal. Entretanto, tal qual para *Pseudomixama peritonei*, centros especializados em tratamento de doença maligna da superfície peritoneal pelo mundo consideram a peritonectomia com Hipec o tratamento-padrão do mesotelioma peritoneal.

A evidência de benefício da peritonectomia com Hipec é comprovada em série multicêntrica com sobrevida mediana de 53 meses (*J Clin Oncol* 2009;27(36):6237-42), que compara de forma favorável séries históricas cujo diagnóstico da condição determinava ao paciente uma condição pré-terminal. Também possui documento de reunião de consenso publicado por serviços especializados (*J Surg Oncol* 2008; 98(4):268-72). Além disso, outras séries contemporâneas atestam real chance de sobrevida a longo prazo com seu emprego (*Br J Surg* 2011;98(11):1635-43/*Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1093-100/*Eur J Cancer* 2016;65:69-79). Em revisão sistemática e meta-análise de 20 artigos científicos relatando o desfecho de 1.047 pacientes, a sobrevida estimada agrupada em 1, 3 e 5 anos foi de 84%, 59% e 42%, respectivamente.

**Sugestão:** considerar como tratamento de eleição para pacientes com mesotelioma peritoneal e aptos a realizar abordagem multimodal após discussão multidisciplinar em hospital de referência com equipe especializada.

**Nível de evidência:** III

**Grau de recomendação:** B

### **Carcinoma colorretal**

O carcinoma colorretal, excluindo carcinomas de pele não melanoma, é o terceiro carcinoma mais comum entre homens e o segundo mais comum entre mulheres no



CFM  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Brasil. Estima-se que no Brasil, em 2016, tenham ocorrido mais de 34 mil novos casos. A prevalência de disseminação peritoneal exclusiva é de cerca de 3%, com aproximadamente 60% dos pacientes sendo candidatos a um tratamento baseado em Hipec (*J Clin Oncol* 2010;28:15s-abstr3546).

Nesse sentido, há documento de reunião de consenso publicado por centros especializados em tratamento de doença de superfície peritoneal (*Ann Surg Oncol* 2007; 14(1):128-33/*J Surg Oncol* 2008;98(4):283-90). Além disso, há diretriz específica (*Curr Oncol* 2015;22(2):e100-12) e séries contemporâneas que atestam a possibilidade sobrevida a longo prazo com seu emprego de Hipec (*J Clin Oncol* 2010;28(1):63-8/*Ann Surg* 2013;257(6):1065-71/*Colorectal Dis* 2015; 17(9):772-8/*J Surg Oncol* 2016;113(7):796-803).

Especial atenção deve ser dada ao ensaio clínico randomizado publicado em 2003, que compara tratamento sistêmico com 5-FU + Leucovorin (padrão para doença metastática colorretal na época) e peritonectomia com Hipec utilizando mitomicina (*J Clin Oncol* 2003;21(20):3737-43). O estudo é pequeno e inclui 105 pacientes. A sobrevida mediana dos pacientes tratados com estratégia multimodal foi de 22,2 meses, enquanto para aqueles tratados com quimioterapia sistêmica, foi de 12,6 meses ( $p=0,03$ ). Além do tamanho, o estudo pode ser criticado por incluir alguns casos de tumores do apêndice cecal e não ser essa a quimioterapia contemporânea para tratamento sistêmico da doença colorretal metastática. Em que pese à melhora da quimioterapia sistêmica para tratamento de pacientes metastáticos com a sobrevida ultrapassando dois anos nos esquemas atuais, novas comparações entre abordagem multimodal e quimioterapia exclusiva dificilmente serão feitas.

O estudo clínico francês Prodiges 7 randomizou no intraoperatório pacientes com metástase peritoneal de origem colorretal submetidos a citorredução, seguida ou não de Hipec com oxaliplatina. A inclusão de pacientes já foi interrompida, e dados sobre a segurança dos tratamentos já foram apresentados (*PSOGI Meeting – Washington 2016*). Entretanto, os dados de sobrevida ainda não estão disponíveis e são aguardados para breve (um a dois anos).





**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**Sugestão:** “Não é um procedimento-padrão. Pode ser considerado apenas em casos selecionados, após discussão multidisciplinar, em hospitais de referência.

Aguardar os resultados do estudo Prodiges 7.”

**Nível de evidência:** III

**Grau de recomendação:** C

### **Carcinoma do ovário recidivado**

Cerca de  $\frac{2}{3}$  dos carcinomas do ovário se apresentam com doença avançada ao diagnóstico (EC III e IV). Globalmente, cerca de 50% dos carcinomas do ovário recidivam. Conforme estimativa do Instituto Nacional de Câncer, em 2016 houve 6.150 novos casos de carcinoma do ovário no Brasil. A sensibilidade à platina é importante determinante da sobrevida dessas pacientes.

Possui revisão sistemática publicada já em 2009 (*J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(12):1637-45) e séries contemporâneas multicêntricas sugerindo sua eficácia (*Ann Surg Oncol* 2017;24(4):914-22/*J Surg Oncol* 2016;114(7):779-84/*Anticancer Res* 2015;35(9):4997-5005/*Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3621-7/*Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1435-43/*Gynecol Oncol* 2012;127(3):502-5/*Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4052-8).

Um pequeno estudo clínico randomizado arrolou 120 pacientes para citorredução secundária ou citorredução secundária mais Hipec (*Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1570-5). A sobrevida mediana no grupo sem e com Hipec foi de 13,4 e 26,7 meses, respectivamente ( $p < 0,006$ ). Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa, pacientes refratárias a platina talvez se beneficiem dessa estratégia. Críticas a esse estudo clínico incluem o pequeno tamanho da amostra, a forma como as pacientes foram randomizadas e os resultados muito ruins de sobrevida para as pacientes que não fizeram Hipec. Além disso, o papel da citorredução secundária em carcinoma do ovário segue em discussão na literatura médica.

Outros estudos randomizados com amostragem e poder maiores estão em andamento e deverão estar disponíveis nos próximos anos.



**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

**Sugestão:** aguardar mais resultados para sua recomendação

**Nível de evidência:** III

**Grau de recomendação:** C

### **Outros tumores primários**

Metástases peritoneais originárias de outros tumores, como estômago, intestino delgado, pâncreas e mesmo mama, já foram tratadas com peritonectomia e Hipec. Entretanto, os resultados, inclusive os do estudo clínico randomizado para estômago (*Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1575-81), não parecem justificar seu emprego fora de estudos clínicos.

**Sugestão:** aguardar o surgimento de evidência mais robusta.

**Nível de evidência:** II a V

**Graus de recomendação:** C a E

### **CONCLUSÕES**

Os resultados da abordagem multimodal são baseados em conceito que associa cirurgia citorrredutora com quimioterapia e hipertermia. O papel isolado de cada componente no manejo das metástases peritoneais de diferentes etiologias ainda não foi estabelecido e pode alterar as recomendações citadas no futuro.

À luz da evidência contemporânea, a abordagem multimodal (peritonectomia com Hipec) deve ser considerada como padrão para tumores mucinosos do apêndice cecal/*Pseudomyxoma peritonei* e mesotelioma peritoneal.

Não deverá haver no futuro estudo clínico randomizado que compare abordagem multimodal com outras formas de tratamento não cirúrgico no manejo dos tumores mucinosos do apêndice cecal/*Pseudomyxoma peritonei* e do mesotelioma peritoneal.

Resultados da abordagem multimodal são promissores para metástase peritoneal de carcinoma colorretal e carcinoma do ovário recidivado. Entretanto, ainda carecem de





**CFM**  
CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

dados mais robustos de estudos clínicos em andamento para sua recomendação como tratamento-padrão.

O uso da abordagem multimodal em pacientes com metástase peritoneal de outras origens (por exemplo: gástrica ou pancreática) ainda deve ser considerado experimental.

Este é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 30 de março de 2017.

**DALVÉLIO DE PAIVA MADRUGA**

Conselheiro Relator