

# Sobrevida de pacientes com Carcinoma Colorretal e Metástase Peritoneal após Cirurgia Citorredutora associada à HIPEC

## Survival of patients with colorectal carcinoma and peritoneal metastasis after cytoreductive surgery associated with HIPEC

Giovana Nogueira Sant'Ana<sup>1</sup>, Ariane Luiza de Siqueira Braga<sup>2</sup>, Maria Cecília Alves Tostes<sup>3</sup>, Louise Moreira Vieira<sup>4</sup>, Luiz Capute Neto<sup>5</sup>

Como citar esse artigo. Sant'Ana GN. Braga ALS. Tostes MCA. Vieira LM. Neto LC. Sobrevida de pacientes com Carcinoma Colorretal e Metástase Peritoneal após Cirurgia Citorredutora associada à HIPEC. Rev de Saúde 2023;14(3):39-43.

### Resumo

O câncer colorretal é o terceiro mais frequente em mulheres e o quarto em homens da população brasileira, além disso há tendência cada vez maior à mortalidade. Novos estudos mostram o aumento de sobrevida desses pacientes com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em associação à cirurgia citorredutora. A base de dados consultada foi a National Library of Medicine – PubMed, com os descritores “Colorectal Neoplasms”, “Metastasis”, “Peritoneal Neoplasms”, “HIPEC” e “Survival”, utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos artigos em inglês, com ensaios clínicos (“Clinical trial”), controlado e randomizado (“randomized controlled trial”), publicados nos últimos 10 anos. Após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, mantiveram-se seis artigos. A administração de medicações quimioterápicas via intraperitoneal hipertérmica mostrou impacto na continuidade do câncer colorretal, de suas complicações e metástases, sendo essa um recurso no tratamento quando há indicações. Todos os artigos analisados inseriram apenas àqueles com índice de carcinomatose peritoneal baixo ou moderado, a maioria apontou pequena melhora na taxa de sobrevida nos últimos 5 a 10 anos. A HIPEC gerou aumento na sobrevida dos pacientes portadores de Câncer Colorretal e metástase peritoneal. Porém, os dados para essa avaliação ainda são escassos, variáveis e incomparáveis, justificando a necessidade de maiores investigações em estudos prospectivos.

**Palavras-chave:** Neoplasias Colorretais; Metástase; Neoplasias Peritoneais; HIPEC; Sobrevida.



### Abstract

Colorectal cancer is the third most frequent in women and the fourth in men in the Brazilian population, in addition there is an increasing tendency to mortality. New studies show increased survival of these patients with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in association with cytoreductive surgery. The database consulted was the National Library of Medicine – PubMed, with the descriptors “Colorectal Neoplasms”, “Metastasis”, “Peritoneal Neoplasms”, “HIPEC” and “Survival”, using the Boolean operator “AND”. Articles in English were included, with clinical trials (“Clinical trial”), controlled and randomized (“randomized controlled trial”), published in the last 10 years. After evaluating the inclusion and exclusion criteria, 6 articles remained. The administration of chemotherapy drugs via hyperthermic intraperitoneal injection showed an impact on the continuity of colorectal cancer, its complications and metastases, which is a resource in the treatment when there are indications. All articles analyzed included only those with a low or moderate rate of peritoneal carcinomatosis, most pointed to a small improvement in the survival rate in the last 5 to 10 years. HIPEC generated an increase in the survival of patients with colorectal cancer and peritoneal metastasis. However, the data for this evaluation are still scarce, variable and incomparable, justifying the need for further investigations in prospective studies.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms; Metastasis; Peritoneal Neoplasms; HIPEC; Survival.

### Introdução

O câncer é uma doença que, associada a fatores de risco ou externos<sup>1</sup>, provém de mutações celulares, sendo mais comum haver predisposição genética frente ao desenvolvimento de neoplasias<sup>2,3</sup>. Atualmente, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro mais frequente em mulheres e o quarto em homens da população brasileira, com estimativa de que, a cada ano, surjam 1.000.000<sup>2,3</sup> novos casos no mundo, com tendência ascendente na

mortalidade<sup>1,3,4</sup>.

Cascatas de estresse oxidativo, inflamações e quedas nos estados nutricionais dos pacientes são ocasionados pelo CCR, acarretando diminuição da expectativa de vida, visto que, existe certa passividade para estabelecimento de metástases, principalmente peritoneais e hepáticas, ocasionadas pelos linfonodos retroperitoneais ou por contiguidade do tecido<sup>3,5</sup>. Quando estas metástases estão presentes, pode-se associar o quadro a um pior prognóstico<sup>4</sup>. Novos estudos sobre

#### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Discente de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. Email: ggiovanans07@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8138-0871>

<sup>2</sup>Discente de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. Email: arilu6175@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3692-5702>

<sup>3</sup>Discente de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. Email: mceceliatostes@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-1400>

<sup>4</sup>Discent de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras-RJ, Brasil. Email: louisemoreiravieira@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-5433>

<sup>5</sup>Docente na residência de cirurgia geral do Hospital Universitário de Vassouras, residência médica de cirurgia geral pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora e residência médica de cirurgia oncológica pelo Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Vassouras-RJ, Brasil. Email: luiz.capute@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5571-4207>

Email de correspondência: ggiovanans07@gmail.com

Recebido em: 15/03/2023. Aceito em: 26/05/2023.

o tema têm ganhado espaço, aumentando a chance de sobrevida dos pacientes.

Além de cirurgias citorrredutoras<sup>6,7,8</sup> isoladas, há avanço em estudos da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)<sup>5,7,9</sup> em conjunto com a ressecção tumoral do CCR que, quando favoráveis podem aumentar a sobrevida dos pacientes em até 16%<sup>10</sup>. Essa terapia consiste em injetar quimioterápicos diretamente na cavidade peritoneal, local com maior possibilidade de implantes metastáticos depois do fígado<sup>11</sup>. Há aumento da concentração máxima da droga e com menos efeitos colaterais<sup>8,9</sup>. Um dos critérios para utilizar esse tipo de tratamento é quando os implantes metastáticos na cavidade peritoneal são passíveis de ressecção<sup>9,11</sup>.

Muitos estudos têm demonstrado os benefícios e riscos do tratamento com HIPEC em associação a cirurgia citorrredutora. Como aspecto positivo, há possibilidade de erradicar as micrometástases sistêmicas, diminuir a carga tumoral intraperitoneal e erradicar células cancerígenas residuais<sup>11</sup>. Em contrapartida, os pacientes podem apresentar toxicidade, aumentando as chances de complicações pós operatórias<sup>10</sup> e aumento dos gastos com o tratamento.

O principal objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) associadas às cirurgias citorrredutoras de carcinoma colorretal em tumores passíveis de ressecção, apresentando seus benefícios e riscos, analisando se realmente altera a perspectiva de vida dos pacientes.

## Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. A base de dados consultada foi a National Library of Medicine – PubMed, com os descritores “Colorectal Neoplasms”, “Metastasis”, “Peritoneal Neoplasms”, “HIPEC” e

### Quadro 1. Levantamento de Dados.

Autor	Ano	N	Características dos casos	Tratamento	Sobrevida
Diane Goéré et al.	2020	150	Pacientes de 18-70 anos, com CCR primário e metástases peritoneais síncronas e localizadas removidas durante a ressecção do tumor, ou metástases ovarianas ressecadas ou tumor perfurado.	RSLs associada a HIPEC (oxaliplatina ou mitomicina-C), ou vigilância padrão.	Não houve melhora com o uso de RSLs + HIPEC (na DFS de 3 anos, obteve 44%) em comparação com a vigilância padrão (na DFS de 3 anos, obteve 53%).

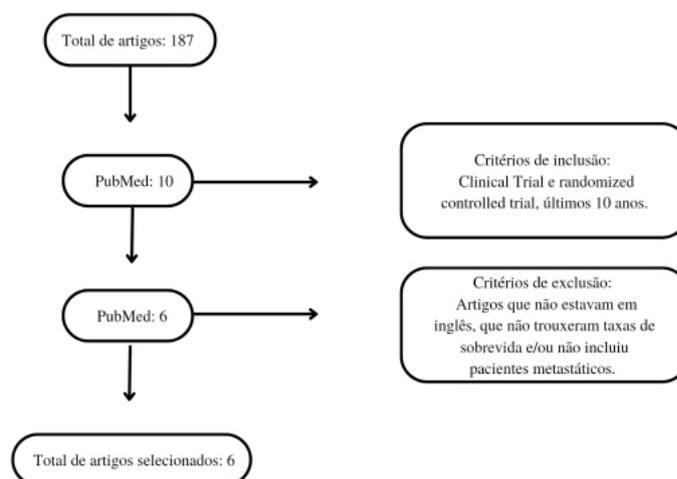


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

“Survival”, utilizando o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos após a utilização dos descritores e início da pesquisa. Foram incluídos artigos em inglês, com ensaios clínicos (“Clinical trial”), controlado e randomizado (“randomized controlled trial”), no período de 2013 a 2023. Os critérios de exclusão foram publicações sem relação e que desviavam do tema proposto. Após a leitura dos artigos e utilização dos critérios, mantiveram-se seis artigos, conforme Figura 1.

## Resultados

Após a associação de todos os descritores na base pesquisada foram encontrados 187 artigos no PubMed. Assim, depois de aplicar os critérios de inclusão e exclusão e leitura dos artigos, foram selecionados seis artigos da base de dados, correspondendo ao total para análise. Os artigos estão listados no Quadro 1.

**Quadro 1 (cont.).** Levantamento de Dados.

Autor	Ano	N	Características dos casos	Tratamento	Sobrevida
Ida S Frøysnes et al.	2019	21	Foram incluídos pacientes com CCR, com CC0 ou CC1, as PM eram sincrônicas e metacrônicas. A mediana do ICP foi 7.	CRS-HIPEC com mitomicina C e Imunotoxina intraperitoneal MOC31PE.	A OS em 3 anos foi estimada em 78%. A DFS em 3 anos foi de 33% e a DFS mediana de 21 meses para todos os pacientes. Mas excluindo aqueles com fatores favoráveis, OS de 3 anos foi para 72% e a mediana de DFS para 13 meses.
Lee Shyang Kyang et al.	2019	1225 (363 casos de CRC)	Foram incluídos pacientes com CCR e a HIPEC foi realizada em pacientes com CC0 ou CC1. A maioria dos ICP foi de 17.	CRS com ou sem quimioterapia intraperitoneal. A HIPEC com oxaliplatina foi feita em pacientes com indicação de citorredução completa (1097 casos, 90% dos casos).	Para o CCR, a mediana de OS foi de 35 meses. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 33%, e em 10 anos, 8%. Quando estratificado pelo PCI, para PCI de 0-5, a taxa em 5 anos foi de 58%, PCI de 6-10, 25%, PCI de 11-15, 22%, e PCI maior que 15, 10%. A mediana de DFS foi de 11 meses, em 5 anos 16% e em 10 anos 10%.
Gabriel Glockzin et al.	2018	26	Foram incluídos pacientes com CCR com PM sincrônicas e metacrônicas. Com CC0 ou CC1, e a mediana do ICP foi 16 (0-36).	Quimioterapia sistêmica perioperatória e CRS + HIPEC com oxaliplatina.	Para a população com intenção de tratar, a mediana da PFS foi de 14,9 meses e a mediana da OS de 23 meses. As taxas de sobrevida em 3 anos foram de 42% e em 5 anos, 33%.

**Quadro 1 (cont.).** Levantamento de Dados.

Autor	Ano	N	Características dos casos	Tratamento	Sobrevida
Ida S Frøysnes et al.	2017	15	Foram incluídos pacientes com CCR confirmados histologicamente e ICP $\leq$ 20 (0-36).	CRS-HIPEC com mitomicina C e Imunotoxina intraperitoneal MOC31PE.	Foi encontrada uma sobrevida de 7-12% nos pacientes do grupo de estudo. Contudo revela que os resultados são variáveis e a maioria dos pacientes apresentaram recorrência da doença.
J B Delhorme et al.	2015	14	Pacientes que fizeram CRS completa e possuem PC sincrônicas e/ou metástases ovarianas de origem colônica foram incluídos. A mediana do ICP foi de 10, e não ultrapassou 20 (0-39).	RSLs eventualmente associada a HIPEC com mitomicina C ou oxaliplatina.	OS em 2 anos foi de 91% e DFS de 48%. A mediana da OS foi de 36 meses.

Legenda: HIPEC, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; CRS, cirurgia citorrredutora; CCR, câncer colorretal; RSLs, cirurgia de segunda olhada; PC, carcinomatose peritoneal, OS, sobrevida global; DFS, sobrevida livre de doenças; IAP, alta pressão intraabdominal; PFS, sobrevida de livre progressão; ICP, índice de carcinomatose peritoneal; CC, citorredução completa; PM: metástase peritoneal.

## Discussão

A metástase peritoneal está altamente relacionada com o câncer colorretal. O principal tratamento para o CCR consiste na cirurgia de ressecção do tumor primário e eventuais focos metastáticos. No entanto, quando já há invasão para outros órgãos, a cirurgia já não é mais suficiente, e, por isso, o tratamento para metástase peritoneal tem diversas possibilidades. A partir da leitura dos estudos, é possível perceber que a administração de medicações quimioterápicas via intraperitoneal hipertérmica tem algum impacto na continuidade do câncer colorretal, de suas complicações e metástases, sendo estudada como um recurso no tratamento daqueles que se enquadram nas indicações<sup>15</sup>.

Dos quimioterápicos intraperitoneais discutidos nos artigos, foram citados: Mitomicina-C, Oxaliplatina e Imunotoxina MOC31PE.

A oxaliplatina foi utilizada em 4 dos 6 artigos

selecionados. Sendo que, o artigo que não demonstra mudanças na sobrevida utilizou o medicamento<sup>16</sup>. Apesar disso, tem-se demonstrado uma droga segura e possivelmente eficaz no tratamento de CCR<sup>12,13,15</sup>. A mitomicina-c tem atividade antitumoral e, 3 artigos<sup>12,15,17</sup> tiveram resultados que falam a favor do antimetabólito.

O uso da imunotoxina<sup>14,17</sup> ainda está em estudos, mas demonstra resultados promissores, no que se tange à baixa absorção sistêmica e alta concentração da substância no tecido peritoneal com ação citotóxica, agindo como tratamento local ideal para metástase peritoneal.

Os dados deste estudo mostraram que, apesar de cada pesquisa utilizar técnicas de abordagem diferentes, o objetivo é similar e sem muito embasamento científico. Além disso, desconsiderando tais variações citadas e comparando os dados disponíveis a respeito das taxas de sobrevida, há uma diferença bastante relevante nos valores, como da mediana da OS, que entre dois

artigos<sup>12,13</sup> há uma discrepância de 13 meses.

Ademais, como critério de inclusão na seleção dos pacientes, todos os artigos analisados inseriram apenas àqueles com índice de carcinomatose peritoneal baixo ou moderado, a maioria apontou uma melhora na taxa de sobrevida porém pequena<sup>13,14,15,17</sup>, principalmente em 5<sup>13,15</sup> e 10 anos<sup>15</sup>, e índices de reincidência ainda altos<sup>12,14,17</sup>, com uma alta morbidade<sup>13</sup>. E, por conta da variação dos índices de carcinomatose peritoneal das pesquisas, não é possível compará-las e nem estimar a taxa de sobrevida média, dificultando o reconhecimento da eficácia e benefício do procedimento.

## Conclusão

A HIPEC, tratamento que foi abordado no presente estudo, causou, majoritariamente, aumento na sobrevida dos pacientes portadores de Câncer Colorretal e metástase peritoneal. Contudo, os dados para avaliação dessa informação são escassos, variáveis e incomparáveis, justificando a necessidade de maiores investigações em estudos prospectivos a fim de confirmar seu real benefício.

## Referências

1. Silva GAE, Jardim BC, Ferreira V de M, Junger WL, Girianelli VR. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Rev Saúde Pública* 2020 Dec; 54:126.
2. Heinimann K. [Hereditary Colorectal Cancer: Clinics, Diagnostics and Management]. *Ther Umsch* 2018 Jun; 75(10):601-606.
3. Bomfim Gomes Campos S, Sanuelly da Paz Martins A, Karolyne Dos Santos A, Goulart MOF, Andréa Moura F. Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients. *Nutr Hosp* 2021 Oct; 38(5):1034-1039.
4. Shan L, Bai B, Lv Y, Xie B, Huang X, Zhu H. Lobaplatin suppresses proliferation and peritoneal metastasis of colorectal cancer in a preclinical model. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [homepage on the Internet] 2018 [cited 2022 Oct 17]; 108:486-491.
5. Larentzakis A, O'Dwyer ST, Becker J, et al. Referral pathways and outcome of patients with colorectal peritoneal metastasis (CRPM). *European Journal of Surgical Oncology* [homepage on the Internet] 2019 [cited 2022 Oct 17];45(12):2310-2315.
6. Wang L, Cai J, Qin QY. [Treatment for peritoneal metastasis of colorectal cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2018 Aug 1; 56(8):569-572.
7. Pletcher E, Gleeson E, Labow D. Peritoneal Cancers and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Clin North Am* 2020 Jun; 100(3):589-613.
8. Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road? *Eur J Surg Oncol*. 2019 Mar;45(3):400-402.
9. Hallam S, Tyler R, Price M, Beggs A, Youssef H. Meta-analysis of prognostic factors for patients with colorectal peritoneal metastasis undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. 2019 Jun 27;3(5):585-594.
10. Pereira F, Serrano A, Manzanedo I, et al. GECOP-MMC: phase IV randomized clinical trial to evaluate the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with mitomycin-C after complete surgical cytoreduction in patients with colon cancer peritoneal metastases. *BMC Cancer* 2022 May; 22(1):536
11. Rovers KP, Bakkens C, Simkens GAAM, et al. Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer* 2019 April; 19(1):390
12. Delhorme JB, Triki E, Romain B, Meyer N, Rohr S, Brigand C. Routine second-look after surgical treatment of colonic peritoneal carcinomatosis. *J Visc Surg* 2015 Jun; 152(3):149-154.
13. Glockzin G, Zeman F, Croner RS, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clin Colorectal Cancer* 2018 Dec; 17(4):285-296.
14. Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. ImmunoPeCa trial: Long-term outcome following intraperitoneal MOC31PE immunotoxin treatment in colorectal peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2021 Jan; 47(1):134-138.
15. .Kyang LS, Alzahrani NA, Valle SJ, et al. Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases. *J Surg Oncol* 2019 Sep; 120(4):794-802.
16. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020 Sep; 21(9):1147-1154.
17. Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. Novel Treatment with Intraperitoneal MOC31PE Immunotoxin in Colorectal Peritoneal Metastasis: Results From the ImmunoPeCa Phase 1 Trial. *Ann Surg Oncol* 2017 July; 24(7):1916-1922.