

**SHIGEKI KUSAMURA**

---

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO E  
QUIMIO-HIPERTERMIA INTRAPERITONEAL NO TRATAMENTO DE  
40 MULHERES COM CARCINOMA EPITELIAL AVANÇADO  
OU RECIDIVADO DO OVÁRIO**

---

**Tese de Doutorado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTÔNIO DE SOUZA**

**UNICAMP  
2006**

**SHIGEKI KUSAMURA**

---

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO E  
QUIMIO-HIPERTERMIA INTRAPERITONEAL NO TRATAMENTO DE  
40 MULHERES COM CARCINOMA EPITELIAL AVANÇADO  
OU RECIDIVADO DO OVÁRIO**

---

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. GUSTAVO ANTÔNIO DE SOUZA**

**UNICAMP  
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

K968a Kusamura, Shigeki  
Avaliação dos efeitos da cirurgia de citorredução e quimio-hipertermia intraperitoneal no tratamento de 40 mulheres com carcinoma epitelial avançado ou recidivado do ovário / Shigeki Kusamura. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Gustavo Antônio de Souza  
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Quimioterapia. 2. Hipertermia induzida. 3. Carcinoma.  
4. Neoplasias ovarianas. 5. Procedimentos Cirúrgicos Operatórios. 6. Quimioterapia – câncer – regional perfusão. I. Souza, Gustavo Antônio de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(Slp/fcm)

## **BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: SHIGEKI KUSAMURA**

---

**Orientador: Prof. Dr. GUSTAVO ANTÔNIO DE SOUZA**

---

### **Membros:**

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 13/02/2006**

***Dedico esta tese...***

*Aos meus pais, Tetsuro e Fumiko,  
por todo amor, carinho e apoio que me deram  
durante todos os anos da minha vida.*

*Aos meus queridos irmãos,  
pelo amor, pela estima  
que nos mantêm unidos, não obstante as distâncias.*

# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. Gustavo Antônio de Souza pelo inestimável apoio, orientação e ensinamentos, que marcaram não somente o doutorado como também todo o período no qual fui aluno e residente do Departamento de Tocoginecologia do CAISM.*

*Ao meu grande amigo Torres (Dr. José Carlos Campos Torres), que desempenhou um papel crucial para o andamento e viabilização deste doutorado e que sempre esteve presente nos momentos de dificuldade, seja profissional ou pessoal.*

*Ao Dr. Marcello Deraco, que tem sido, nestes últimos anos, não somente um grande mestre na arte da cirurgia, mas também um verdadeiro amigo e companheiro. Agradeço pela confiança e pelas oportunidades de crescimento intelectual e profissional que me tem proporcionado.*

*Ao Dr. Francesco Raspagliesi pelo valioso reconhecimento, apoio, e oportunidade de trabalho nas suas linhas de pesquisa.*

*Ao Dr. José Antônio Simões e à Dr<sup>a</sup>. Cecilia Maria Roteli Martins pelas inestimáveis contribuições fornecidas durante a qualificação, que foram fundamentais para a melhora científica do presente trabalho.*

*À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sophie Françoise Mauricette Derchain pela sua grande amizade, confiança e ensinamentos de valores imensuráveis. Meus sinceros agradecimentos pela paixão que nos transmite ao tratar as pacientes com humanismo; ao senso de missão que nos ensina ao produzir e propagar o conhecimento.*

*Ao Dr. Paulo Leonardi pelas valiosas sugestões na fase final de correção desta tese.*

*As autoridades que compuseram a banca examinadora: Prof. Dr. Fauzer Simão Abrão, Prof. Dr. Ademar Lopes, Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Salete da Costa Gurgel.*

*Aos caros colegas, co-autores da publicação: Antonino Ditto, Flavia Zanaboni, Luigi Mariani, Dario Baratti e Rami Younan.*

*À minha companheira Gabriela Naum Onganía pelo carinho, paciência e apoio.*

*A todos os docentes e funcionários do CAISM, amigos e colegas que direta e indiretamente contribuíram para este trabalho: Margarete, Sueli Chaves, Rosário, Klésio, Simone, Dr. Toninho (Antonio da Cruz Garcia), Gislaine, Cylene, Néder...*

*A todas as mulheres que participaram deste estudo.*

*Muito obrigado a todos!*

*“Quae medicamenta non sanant, ferum sanat.*

*Quae ferum non sanat, ignis sanat.*

*Quae vero ignis non sanat, insanabilia reportari oportet.”*

*Hipócrates de Kos*

*As doenças que os remédios não curam,  
o ferro (cirurgia) cura ;  
as doenças que o ferro não cura, o fogo cura ;  
e as doenças que o fogo não cura devem ser  
reconhecidas totalmente incuráveis.*

# Estrutura da tese

---

Esta tese está sendo apresentada no formato atual, de acordo com o disposto em “*Normas, procedimentos e orientações para publicação de dissertação e teses da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (2005)*”.

Inclui a introdução sobre o tema, os objetivos da tese, um artigo original submetido e aceito para publicação na revista *European Journal of Surgical Oncology* – com os resultados obtidos – e, por fim, uma discussão geral e os anexos.

O artigo será publicado em um volume especial da revista dedicado à terapia locorregional de doenças malignas do peritônio. Tivemos que omitir, conforme orientações dos próprios revisores do conselho editorial, as explicações a respeito das bases biofísicas e farmacológicas que fundamentam o procedimento em estudo (cirurgia de citorredução e quimio-hipertermia intraperitoneal), bem como os detalhes da sua descrição técnica. Grande parte destas informações -que poderiam estar expostas no artigo- serão encontradas na introdução da tese e nos anexos.

Nos anexos - além das figuras, quadros e tabela - foram incluídos a descrição técnica do procedimento de citorredução e quimio-hipertermia intraperitoneal, a

carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão (Itália) e o banco de dados original (Excel®).

As cirurgias e procedimentos utilizados nesta pesquisa foram realizados pelo Programa de Tratamento de Doenças Malignas do Peritônio, do departamento de cirurgia do *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão (Itália). Os dados utilizados fazem parte de uma linha de pesquisa sobre terapia locorregional no câncer de ovário que estou desenvolvendo há três anos, sob a coordenação dos Drs. Francesco Raspagliesi e Marcello Deraco. Tais dados foram analisados em conjunto com a Divisão de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do CAISM - UNICAMP.

Este estudo foi parcialmente financiado pelos órgãos  
CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)  
*AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca su Cancro)*  
e *CNR-miur (Consiglio Nazionale per la Ricerca)*.

# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....	xiii
Resumo .....	xv
Summary .....	xviii
1. Introdução .....	20
2. Objetivos .....	30
2.1. Objetivo geral .....	30
2.2. Objetivos específicos .....	30
3. Publicação.....	31
4. Discussão.....	49
5. Conclusões .....	60
6. Referências Bibliográficas.....	61
7. Bibliografia de Normatizações .....	74
8. Anexos .....	75
8.1. Anexo 1 – Peritonectomia na cirurgia de citorredução: descrição técnica.....	75
8.2. Anexo 2 – A quimio-hipertermia intraperitoneal: descrição técnica .....	78
8.3. Anexo 3 – Figuras, Quadros e Tabelas .....	81
8.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milão.....	94
8.5. Anexo 5 – Banco de dados .....	95

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

<b>AIRC</b>	<i>Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro</i>
<b>AUC</b>	Área sob a curva de concentração da droga <i>versus</i> tempo
<b>°C</b>	Grau(s) Celsius
<b>Ca125</b>	Glicoproteína de alto peso molecular que serve como marcador tumoral
<b>Ca19.9</b>	Glicoproteína que serve como marcador em alguns tumores gastrointestinais
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>Ca15-3</b>	Glicoproteína que serve como marcador em tumores do ovário, pulmão, mama entre outros
<b>CCR</b>	Cirurgia de citorredução
<b>CDDP</b>	Cisplatina
<b>CBDCA</b>	Carboplatina
<b>CEA</b>	Antígeno carcinoembrionário, um marcador tumoral
<b>CI95%</b>	<i>Confidence Interval 95%</i>
<b>CNR-miur</b>	<i>Consiglio Nazionale delle Ricerche Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca</i>
<b>CRS</b>	<i>Cytoreductive Surgery</i>
<b>Dx</b>	Doxorrubicina
<b>EJSO</b>	<i>European Journal of Surgical Oncology</i>

<b>EOC</b>	<i>Epithelial ovarian cancer</i>
<b>EORTC</b>	<i>European Organization for Research on Treatment of Cancer</i>
<b>ET-743</b>	Ecteinacidina. Um quimioterápico de última geração, derivado de um ascídio marinho
<b>FIGO</b>	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
<b>GOG</b>	<i>Gynecologic Oncology Group</i> (Grupo de Ginecologia Oncológica)
<b>ICU</b>	<i>Intensive Care Unit</i>
<b>IPHP</b>	<i>Intraperitoneal hyperthermic perfusion</i>
<b>l</b>	Litro(s)
<b>mg</b>	Miligrama(s)
<b>m<sup>2</sup></b>	Metro(s) quadrado(s)
<b>MMC</b>	Mitomicina-C
<b>MO</b>	<i>Modena</i> , província italiana
<b>NS</b>	Estatisticamente não significativo
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OS</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PFS</b>	<i>Progression free survival</i>
<b>PS</b>	<i>Performance status</i>
<b>P1, P2, P3</b>	Níveis de extensão da carcinomatose peritoneal
<b>QHIP</b>	Químio-hipertermia intraperitoneal
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RD</b>	Residual disease after cytoreductive surgery
<b>SD</b>	<i>Standard deviation</i>
<b>Sig</b>	Estatisticamente significativo
<b>SITILLO</b>	<i>Società Italiana di Terapie Integrate Locorregionali</i>
<b>TR</b>	Tumor residual
<b>Unicamp</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Resumo

---

**Objetivos:** Avaliar a sobrevida, morbidade, toxicidade, mortalidade e fatores prognósticos em mulheres com carcinoma epitelial avançado e/ou recidivado do ovário, tratadas com a terapia combinada de cirurgia de citorredução (CCR) e quimio-hipertermia intraperitoneal (QHIP). **Métodos:** Quarenta mulheres portadoras de carcinoma epitelial avançado e/ou recidivado do ovário foram operadas no *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão no período de março de 1995 a novembro de 2004. A mediana de idade foi de 53 anos (mín-máx: 30-68) e a média de tempo de seguimento de 28,3 meses (mín-máx: 0,3-117,6). Oitenta e três por cento das mulheres apresentavam *performance status* pré-operatória (OMS) de 0; 93% das mulheres apresentavam doença avançada (estádio III ou IV). Todas haviam sido submetidas previamente a quimioterapias sistêmicas através de derivados da platina, do paclitaxel, ou combinações contendo ambas as drogas. Todas as mulheres foram submetidas a CCR com uma ou mais das seguintes etapas de cirúrgicas, de acordo com a extensão tumoral: 1) omentectomia, peritonectomia parietal direita e colectomia direita; 2) peritonectomia subdiafragmática esquerda, esplenectomia e peritonectomia parietal

esquerda; 3) peritonectomia subdiafragmática direita e ressecção da cápsula de Glisson; 4) omentectomia menor, dissecação do ligamento hepato-duodenal, colecistectomia, ressecção da bolsa omental e do antro gástrico; 5) peritonectomia pélvica, ressecção do cólon sigmóide, histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral; 6) ressecção de segmentos intestinais e de massas tumorais. A seguir, elas foram submetidas a QHIP com a técnica de abdome fechado. Quatro catéteres (dois de entrada e dois de saída) foram inseridos na cavidade abdomino-pélvica, respectivamente nos espaços subdiafragmáticos direito e esquerdo, pélvicos profunda e superficial. A seguir, a cavidade foi fechada temporariamente com sutura de pele contínua. Os catéteres foram conectados com um circuito e um aparelho de circulação extracorpórea (Performer LRT®, RAND, Medolla [MO], Italy). Os esquemas de fármacos utilizados foram: Cisplatina (CDDP-25mg/m<sup>2</sup>/l) + Mitomicina C (MMC-3.3 mg/m<sup>2</sup>/l) ou Cisplatina (CDDP-43mg/l de líquido carreador) + Doxorrubicina (Dx-15.25mg/l de líquido de carreador). As drogas foram diluídas em um líquido carreador (*Priming*) que, por sua vez, foi infundido na cavidade abdomino-pélvica através de um fluxo médio de 600ml/min, durante 60 minutos a 90 minutos (conforme o esquema da droga). A temperatura intraperitoneal foi mantida em 42,5°C durante a perfusão.

**Resultados:** Depois da CCR, 33 mulheres apresentaram tumor residual microscópico. A sobrevida global em cinco anos foi de 15%. As medianas das sobrevidas global e livre de progressão da doença foram de 32 meses (Intervalo de confiança 95%: 22 a 41) e 11 meses (Intervalo de confiança 95%: 8 a 13), respectivamente. As taxas de morbidade, toxicidade e mortalidade foram de 5%, 15% e 0%, respectivamente. Variáveis que influenciaram a sobrevida foram

tumor residual, extensão da carcinomatose peritoneal e *performance status* pré-operatório. **Conclusão:** as medianas das sobrevidas global e livre de progressão da doença foram de 32 e 11 meses, respectivamente. As taxas de morbidade, toxicidade e mortalidade foram aceitáveis. Mulheres com uma boa *performance status* pré-operatória, limitada extensão da carcinomatose peritoneal e tumor residual microscópico foram as melhores candidatas a este procedimento.

# Summary

---

**Aim:** to evaluate the survival, morbidity, mortality and prognostic factors in patients with advanced/recurrent Epithelial Ovarian Cancer (EOC) treated by cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP). **Methods:** Forty EOC patients were operated in the National Cancer Institute of Milan during the period from March 1995 to November 2004. Median age was 53 years (range: 30-68) and mean follow up 28.3 months (range: 0.3-117.6). Eighty three percent of the patients presented a good pre-operative performance status of 0 (WHO). Most patients presented advanced disease (stage III/IV). Patients had received previous systemic chemotherapy including cisplatin based, paclitaxel based or paclitaxel/platinum containing regimens. All the patients underwent peritonectomy procedures which included one or more of the following surgical steps: 1) greater omentectomy, right parietal peritonectomy, right colectomy; 2) pelvic peritonectomy with sigmoid colectomy, total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy; 3) lesser omentectomy and dissection of the duodenal-hepatic ligament, antrectomy, cholecystectomy; 4) right subdiaphragmatic peritonectomy and Glissonian capsule resection; 5) left subdiaphragmatic peritonectomy and left parietal peritonectomy, splenectomy; 6) other intestinal and/or abdominal mass resections. Regarding

the IPHP the closed abdomen technique was used. Two inflow catheters were inserted, one in the right subphrenic space and one deep in the pelvic cavity; and two outflow catheters were inserted, one in the left subdiaphragmatic space and the second superficial pelvic cavity. Follow the temporary abdominal skin closure with a tight continuous stitch. The catheters were then connected to an extracorporeal perfusion circuit (Performer LRT®, RAND, Medolla [MO], Italy). Intraperitoneal perfusion regimens used were as follows: Cisplatin (CDDP) 25mg/m<sup>2</sup>/l + Mitomycin C (MMC) 3.3mg/m<sup>2</sup>/l or CDDP 43mg/l of priming + doxorubicin (Dx) 15.25 mg/l of priming. The priming was then instilled into the peritoneal cavity at a mean flow of 600ml/min. The intraperitoneal temperature was maintained at 42.5°C during the perfusion. **Results:** After the CRS, 33 patients presented Residual Disease (RD) = 0mm (microscopic). Five-year overall survival (OS) was 15%; the median overall and progression-free survivals were 32 (CI95%: 22 to 41) and 11 months (CI95%: 8 to 13), respectively. The morbidity, toxicity and mortality rates were 5%, 15% and 0%. There was no treatment-related mortality. Factors influencing the outcome were RD, pre-operative performance status and extent of peritoneal carcinomatosis. **Conclusion:** The median overall and progression free survivals were 32 and 11 months, respectively. The morbidity and mortality rates were acceptable and patients with good performance status, limited extent of peritoneal carcinomatosis and microscopic RD seem to be the best candidates to the procedure.

# 1. Introdução

---

O câncer do ovário é considerado o mais letal de todos os tumores ginecológicos (DiSaia e Creasman, 2002). As estimativas de casos novos e de morte devido a esta entidade clínica na União Européa, no ano de 2004, foram de 42.700 e de 28.300, respectivamente (Boyle e Feraly, 2005). O subtipo epitelial é o mais comum e a cirurgia de estadiamento seguida de quimioterapia sistêmica com a combinação paclitaxel e carboplatina constituem o tratamento padrão de primeira linha (du Bois et al., 2003; Ozols et al., 2003).

Os avanços na quimioterapia permitiram a obtenção de melhores taxas de resposta ao tratamento sistêmico de primeira linha. No entanto, o prognóstico a longo prazo continua a desejar, com mediana de sobrevida global de 44 meses nos estádios III e IV (du Bois et al., 2003). Em um estudo conduzido pelo *Gynecologic Oncology Group* (GOG) foi observado que 53% dos casos de carcinoma epitelial do ovário estágio III, tratados com carboplatina e paclitaxel, apresentam resposta completa; 37%, resposta parcial e 10%, progressão da doença em vigência da quimioterapia. Setenta e três por cento terminam apresentando uma recidiva após o tratamento inicial

(Ozols et al., 2003). Por isso, uma parcela significativa dos casos acaba necessitando de uma terapia de segunda linha, seja ela quimioterápica, cirúrgica ou combinada.

Durante a última década, várias drogas com atividade antitumoral têm sido investigadas como opção de segunda linha. Paclitaxel, doxorubicina lipossomal, topotecan, docetaxel, gemcitabina, oxaliplatina, vinorelbina e ET-743 foram incluídos no arsenal de drogas clássicas como a carboplatina, cisplatina, doxorubicina, ifosfamida, altretamine ou etoposide oral (Sorensen et al., 2001; Lissoni et al., 2003; Oishi et al., 2003; Chan et al., 2004; Kita et al., 2004; Markman et al., 2004; Baur et al., 2005; Bookman, 2005; Kelland, 2005; Markman, 2005; Sessa et al., 2005).

A despeito do crescente número de estudos randomizados testando novos tratamentos de segunda linha no carcinoma epitelial do ovário, nenhuma droga, em mono ou em poliquimioterapia, foi eleita como a melhor alternativa em uma situação em que se tem resposta parcial ao tratamento de primeira linha, ou recidiva após resposta completa ao tratamento de primeira linha. Os dados disponíveis na atualidade mostram taxas de resposta global à terapia de segunda linha de 3,3% a 16% ,com uma mediana de sobrevida global de oito a dez meses nas mulheres com carcinoma epitelial resistente à cisplatina (ten Bokkel Huinink et al., 1997; Gordon et al., 2001).

Durante os últimos 25 anos foi estabelecido amplamente, através de numerosos estudos não-randomizados, que a cirurgia com ressecção radical de metástases intra-abdominais não hematogênicas – mais conhecida como cirurgia de citorredução (CCR) – aumenta a sobrevida de mulheres com doença avançada

(Hoskins et al., 1992;1994). Uma metanálise publicada por Bristow et al. (2002), envolvendo 6.885 mulheres, confirmou que a máxima citorredução é um dos parâmetros independentes mais importantes que determinam a sobrevida de mulheres com carcinoma epitelial avançado do ovário.

A teoria biológica que sustenta a CCR no carcinoma epitelial do ovário é embasada na cinética de crescimento tumoral. O crescimento dos tumores, em geral, apresenta um padrão exponencial. Mas na realidade o que acontece é o aumento progressivo do tempo de duplicação à medida que o tumor cresce, e esta relação foi demonstrada matematicamente pela equação de Gompertz<sup>1</sup> (1825). A ressecção cirúrgica de grandes massas tumorais leva as células neoplásticas remanescentes a entrarem na fase proliferativa do ciclo celular, tornando-as mais quimiossensíveis. A citorredução permite também a remoção de clones quimiorresistentes e frações do tumor mal vascularizadas que não receberiam uma quantidade adequada de drogas (Hoskins, 1993).

Quando a cirurgia é utilizada como alternativa de tratamento de segunda linha, ela recebe a denominação de CCR secundária e pode ser oferecida às mulheres nos seguintes contextos clínicos: 1) como cirurgia intervalar; 2) durante a laparotomia de revisão (*second-look*), 3) ou no tratamento da recidiva (Williams, 1992).

Ainda não existem evidências claras em literatura que apoiem os efeitos benéficos da CCR secundária. Os únicos trabalhos randomizados disponíveis

---

<sup>1</sup> Gompertz B. *apud* Tannock IF. Principles of cell proliferation: cell kinetics. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p.2-5.

focalizaram a cirurgia intervalar e apresentaram resultados contrastantes com respeito ao impacto sobre a sobrevida (van der Burg et al., 1995; Rose et al., 2004). Quando a CCR é indicada durante a laparotomia de revisão ou no tratamento da recidiva observa-se um impacto positivo na sobrevida, desde que a cirurgia seja radical, com pouco tumor residual (Heintz et al., 1988; Podratz et al., 1988; Hoskins et al., 1989; Potter et al., 1992; Hempling et al., 1997; Williams et al., 1997; Gadducci et al., 2000; Obermaier e Sevelde, 2001; Munkarah et al., 2001; Salom et al., 2002).

Além disso, é importante considerar também os limites de radicalidade tidos como adequados em uma CCR para o tratamento do carcinoma epitelial do ovário. Griffiths e Fuller (1978) publicaram um dos primeiros trabalhos correlacionando o diâmetro do maior implante tumoral após a citorredução, definido como tumor residual (TR), com a sobrevida em mulheres com câncer avançado de ovário. Posteriormente, na década de 90, o *Gynecologic Oncology Group* (GOG) conduziu um estudo onde foi demonstrado que mulheres submetidas a CCR com TR  $\leq 2$ cm apresentavam uma melhora significativa da sobrevida, ao passo que todos os subgrupos com TR superiores apresentavam sobrevidas desfavoráveis e equivalentes entre si (Hoskins et al., 1994). Portanto, a CCR produz um impacto positivo no prognóstico, desde que o esforço cirúrgico resulte em um TR ótimo definido como  $\leq 2$ cm (DiSaia e Creasman, 2002).

No entanto, apenas uma pequena parcela dos casos operados se beneficia com a CCR, já que as taxas de citorredução ótima dificilmente superam os 40% nas principais publicações norte-americanas e européias (Smith e Day, 1979; Wharton e Edwards, 1983; Neijt et al., 1987; Bertelson et al., 1990; Eisenkop et al., 1992;

Venesmaa e Ylikorkala, 1992; Kehoe et al., 1994; LoCoco et al., 1995). Assim, vários autores têm investigado novas estratégias para aumentar estas taxas e indiretamente influenciar a sobrevida das mulheres, empregando novas tecnologias e propondo inovações técnico-cirúrgicas (Brand e Pearlman, 1990; Rose, 1992; Nicklin et al., 1995; Benedetti-Panici et al., 1996; Sugarbaker et al., 1996a; Eisenkop et al., 1998).

Como resultados destes esforços, no início da década de 90 surge a terapia locorregional que vem popularizando-se na comunidade científica internacional. Esta técnica resulta da combinação entre citorredução ultra-radical, infusão intraperitoneal de quimioterapia e hipertermia, também conhecida como quimio-hipertermia intraperitoneal (QHIP) (Yamaguchi et al., 1992; Sugarbaker, 1996a).

A fase cirúrgica deste tratamento combinado caracteriza-se por um nível de radicalidade superior àquele geralmente estabelecido pelos ginecologistas oncológicos, com limites mais estreitos para o que se entende como TR ótimo. Na concepção terapêutica de Sugarbaker, cirurgia ótima passa a ser aquela com TR  $\leq 2,5$ mm e não a com TR  $\leq 2$ cm (Jacquet e Sugarbaker, 1996b).

A CCR, segundo Sugarbaker, popularmente conhecida como peritonectomia, caracteriza-se por várias etapas, que consistem em procedimentos de ressecção seqüencial e sistemática de vísceras e estruturas, acometidas pela neoplasia (Sugarbaker, 1996a; 2003). Uma ou mais das seguintes estruturas podem ser ressecadas, conforme a extensão da doença, sempre com o objetivo de se obter um TR  $\leq 2,5$ mm: grande omento, peritônio parietal direito e cólon direito; peritônio subdiafragmático esquerdo, esplenectomia e peritônio parietal esquerdo; peritônio

subdiafragmático direito e cápsula de Glisson; omento menor, vesícula biliar, bolsa omental e antro gástrico; peritônio pélvico, cólon sigmóide, útero, trompas e ovários; segmentos intestinais e massas tumorais (Anexo 1, Figuras 1 e 2).

Após a finalização da fase cirúrgica da terapia locorregional, cujo objetivo é a citorredução macroscópica, inicia-se a próxima que é a quimioterapia intraperitoneal. Esta fase tem como objetivo a citorredução microscópica (esterilização de resíduos tumorais microscópicos) e pode ser realizada sob duas condições: normotérmicas ou hipertérmicas (Fujimoto et al., 1992; Markman, 1994).

O carcinoma epitelial do ovário caracteriza-se pela sua disseminação predominantemente intraperitoneal. O tumor permanece restrito dentro da cavidade abdomino-pélvica durante a maior parte de sua história natural, sendo que a metástase hematogênica é um evento raro ocorrendo em aproximadamente 15% dos casos (Longo e Young, 1981; Deraco et al., 1999; Tangjitgamol et al., 2004).

Este comportamento biológico permite uma abordagem locorregional no qual se procura aumentar a concentração dos quimioterápicos seletivamente na área tumoral, através da instilação direta dos mesmos dentro da cavidade peritoneal (Markman, 1994; Sugarbaker et al., 1990). Dedrick et al. (1978) observaram níveis superiores de exposição do tumor intra-abdominal às drogas antitumorais, quando as mesmas são administradas por via intraperitoneal, em comparação com os níveis obtidos por via sistêmica. Com a infusão intraperitoneal das drogas é possível superar a quimiorresistência da neoplasia ao mesmo tempo em que se minimizam os efeitos tóxicos (Markman et al., 1994).

A modalidade normotérmica da quimioterapia intraperitoneal é realizada após cirurgia com inserção de catéteres abdominais, que devem permanecer no pós-operatório, para a administração das drogas em vários ciclos sucessivos. Existem dois trabalhos prospectivos randomizados que compararam a quimioterapia intraperitoneal normotérmica com a quimioterapia sistêmica em pacientes com carcinoma epitelial avançado do ovário. Ambos os estudos demonstraram um prolongamento significativo da sobrevida no grupo tratado locorregionalmente (Alberts et al., 1996; Markman et al., 2001).

No entanto, tal abordagem de quimioterapia intraperitoneal em condições normotérmicas, apesar de ter um respaldo destes dados randomizados, não foi incorporada pela prática clínica cotidiana com sucesso. A quimioterapia intraperitoneal em condições de normotermia não permite uma difusão homogênea das drogas após a sua administração, devido à presença de aderências pós-operatórias. Ou seja, a manipulação cirúrgica prévia cria uma reação fibrótica em torno de eventuais resíduos tumorais que, por sua vez, constituiriam regiões não acessíveis aos quimioterápicos, conhecidas como “santuários”. E mesmo que a droga atinja o tecido tumoral, quando tal exposição realiza-se em condições normotérmicas, a penetração tissular da mesma é limitada (Los e McVie, 1990).

Com a utilização da QHIP logo após a CCR, as limitações relacionadas com a quimioterapia intraperitoneal normotérmica são superadas. Todas as aderências pós-operatórias, tecidos cicatriciais, além dos tumorais, seriam removidos de maneira sistemática com a CCR, antes da realização da fase antitumoral da terapia locorregional (Zanon et al., 2004).

Um dos primeiros registros da aplicação da hipertermia em oncologia data do século XIX. Busch<sup>2</sup> (1866) observou a regressão espontânea e completa de um sarcoma de face em um paciente após dois episódios de erisipela acompanhados de quadros febris. Da mesma forma, Coley<sup>3</sup> (1893) observou que a indução de estados febris, através da inoculação de culturas de bactérias, poderia estar relacionado com a regressão tumoral. Foi com Overgaard (1977), que o conhecimento científico dos efeitos biológicos da hipertermia sobre as células tumorais começou a consolidar-se.

A hipertermia apresenta um efeito citotóxico inerente por si só, visto que é capaz de desnaturar proteínas, induzir a expressão de proteínas *heat-shock* que, por sua vez, podem servir como receptores de linfócitos T *killers*, induzir à morte celular programada (apoptose) e inibir a angiogênese (Christophi et al., 1999, Dahl et al., 1999, Roca et al., 2003). Os efeitos biofísicos da hipertermia incluem alterações de complexos multimoleculares como o receptor da insulina (Calderwood e Hahn, 1983), do citoesqueleto (DuBose et al., 1998), além de alterações em complexos enzimáticos responsáveis pela síntese e reparação do DNA (Xu et al., 2002).

Além do mais, os tumores sólidos normalmente apresentam um suprimento vascular com uma arquitetura caótica, levando à formação de regiões de pH ácido, devido à hipóxia e baixo nível de glicose. Este microambiente desfavorável à

---

<sup>2</sup> Busch W. *apud* Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:689-701. Review.

<sup>3</sup> Coley WB. *apud* Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J* 2003; 79:672-80.

sobrevida celular confere aos tumores sólidos uma maior susceptibilidade de destruição celular quando submetidos às condições hipertérmicas (Vaupel, 1997).

Soma-se a todas estas considerações o efeito sinérgico entre o calor e algumas drogas como a mitomicina-C, cisplatina, mitoxantrona, a doxorubicina e os derivados do paclitaxel. O aumento da permeabilidade da membrana celular induzida pela hipertermia aumenta a captação das drogas pelos tecidos neoplásicos (Storm, 1989). A concentração intracelular destas drogas pode também ser influenciada por alteração dos mecanismos transporte ativo e metabolismo celular. Além do mais, a 40°C ou 42°C as células neoplásticas tornam-se mais quimiossensíveis pelo aumento da ativação quimioterápica, fato que ocorre especialmente com os agentes alquilantes. Observa-se também uma diminuição da capacidade de reparação dos danos do DNA. A formação de adutos de platina-DNA após a exposição à cisplatina é intensificada, sendo que a sua remoção é inibida em condições de hipertermia, o que acaba culminando em um aumento do efeito letal sobre as células tumorais (Hettinga et al., 1997).

A preparação da QHIP inicia-se após o término da CCR. Inserem-se quatro catéteres de Tenckhoff na cavidade abdomino-pélvica (duas de entrada e duas de saída) (Deraco et al., 2003). Tais catéteres são conectados, através de um circuito extracorpóreo (Figura 3), a um aparelho de perfusão (Figura 4). O líquido que serve como veículo para a administração intraperitoneal das drogas é conhecido como *priming* (por exemplo, solução de diálise peritoneal) e deve circular no interior do sistema acima descrito (Stephens et al., 1999). Assim que se atinge a temperatura ideal de 42,5°C, com o auxílio de um aquecedor localizado no

interior do aparelho de perfusão, a combinação de fármacos (geralmente contendo a cisplatina) é adicionada ao *priming* e tem início a perfusão propriamente dita, durando 60 a 90 minutos (Rossi et al., 2002), (Anexo 2).

A combinação CCR+QHIP foi originalmente concebida para o tratamento de tumores gastrointestinais (Yamaguchi et al., 1992; Fujimoto et al., 1999; Gilly et al., 1999). A sucessiva obtenção de resultados favoráveis, com prolongamento das sobrevidas em diversas doenças peritoneais, levou alguns investigadores a empregar esta combinação terapêutica no tratamento do câncer de ovário (Salle et al., 1993; Hager et al., 2001; Chatzigeorgiou et al., 2003; Piso et al., 2004; Ryu et al., 2004; Zanon et al., 2004; Gori et al., 2005).

Sabe-se que uma parcela significativa dos casos de carcinoma epitelial avançado do ovário acaba necessitando de uma terapia de segunda linha - em algum momento da história clínica da doença - seja pela resposta inicial parcial e/ou ausente ao tratamento de primeira linha, seja pela recidiva após a resposta completa. No entanto, ainda não foi claramente estabelecido na literatura qual a melhor opção terapêutica de segunda linha, se quimioterápica e/ou cirúrgica. Portanto, estudos sobre alternativas de tratamento de segunda linha para o carcinoma epitelial do ovário assumem um papel crucial na tentativa de alteração do prognóstico desta doença na sua forma avançada e/ou recidivada.

A proposta do presente estudo foi então o de apresentar resultados deste novo método combinado de tratamento, focalizando aspectos de sobrevida, complicações perioperatórias e fatores prognósticos.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar a sobrevida, morbidade, toxicidade, mortalidade e fatores prognósticos em mulheres com carcinoma epitelial avançado e/ou recidivado do ovário, tratadas com a terapia combinada de cirurgia de citorredução e quimio-hipertermia intraperitoneal.

### 2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a sobrevida global e livre de progressão da doença nesta população de mulheres;
- Avaliar a morbidade, mortalidade e toxicidade perioperatórias;
- Avaliar os possíveis fatores que possam influenciar o prognóstico.

## 3. Publicação

---

Da: EJSO [EJSO@elsevier.com]  
Inviato: giovedì 23 novembre 2005 16.47  
A: Deraco Marcello  
Oggetto: Your Submission

Ref.: Ms. No. EJSO-D-05-00131  
Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion  
chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients EJSO - European  
Journal of Surgical Oncology "The Journal of Cancer Surgery"

Dear Dr Deraco,

Thank you for submitting this manuscript, which we have now assessed and reviewed.

This paper should be suitable for publication in the EJSO, subject to receipt of an amended or revised version, which takes into account the hand annotated copy of your manuscript which will be sent separately by email.

Any figures and tables should be included with the revised manuscript, even if these are unaltered. Please ensure that data presented in figures and tables agree with that provided in the text, and the figures and tables are presented in the most communicative and space-efficient way. Please cross check figures, tables and text carefully.

Thank you for your interest in EJSO - European Journal of Surgical Oncology.

With best wishes,

David A. Rew  
Editor in Chief  
EJSO - European Journal of Surgical Oncology  
"The Journal of Cancer Surgery"

**Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion  
chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the  
experience of National Cancer Institute of Milan**

Shigeki Kusamura<sup>1,4</sup>, Francesco Raspagliesi<sup>1</sup>, José Carlos Campos Torres<sup>4</sup>,  
Gustavo Antonio de Souza<sup>4</sup>, Antonino Ditto<sup>1</sup>, Flavia Zanaboni<sup>1</sup>, Rami Younan<sup>2,5</sup>,  
Dario Baratti<sup>2</sup>, Luigi Mariani<sup>3</sup> and Marcello Deraco<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Dept. of Surgery – Gynaecology Unit, <sup>2</sup> Dept. of Surgery - Melanoma & Sarcoma  
Unit, <sup>3</sup> Dept. Statistics and Biometry. National Cancer Institute of Milan, Italy

<sup>4</sup> Dept. of Obstetrics & Gynaecology, School of Medical Science, State University of  
Campinas UNICAMP, Brazil.

<sup>5</sup> Dept. of Surgery – Surgical Oncology Unit, CHUM, University of Montreal Health  
Centre, Montreal, Canada.

**Address for correspondence:**

Marcello Derapo MD,  
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano  
Via Venezian 1  
20133 Milano, Italia  
[www.marcelloderaco.com](http://www.marcelloderaco.com)  
[marcello.deraco@istitutotumori.mi.it](mailto:marcello.deraco@istitutotumori.mi.it)  
Tel: +39.02.23902362; Fax: +39.02.23902404

## **Abstract**

**Aims:** to evaluate the survival, morbidity, mortality and prognostic factors in patients with advanced/recurrent Epithelial Ovarian Cancer (EOC) treated by cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP). **Patients and Methods:** Forty EOC patients were studied. Median age was 53 years (range: 30-68) and mean follow up 28.3 months (range: 0.3-117.6). Eighty three percent of the patients presented a pre-operative performance status of 0 (WHO). Most patients presented advanced disease (stage III/IV). Previous systemic chemotherapy included platinum based, paclitaxel based or paclitaxel/platinum containing regimens. The IPHP was performed with the closed abdomen technique, with Cisplatin (25mg/m<sup>2</sup>/l) + Mitomycin-C (3.3mg/m<sup>2</sup>/l) or Cisplatin (43.0mg/l of perfusate) + Doxorubicin (15.25 mg/l of perfusate) through a pump for 60-90 minutes using hyperthermia (42.5°C). **Results:** After the CRS, 33 patients presented microscopic residual disease (RD). Five-year overall survival (OS) was 15%; the median overall and progression-free survivals were 32 and 11 months, respectively. The morbidity, toxicity and mortality rates were 5%, 15% and 0%. Prognostic factors were residual disease, pre-operative performance status and extent of peritoneal carcinomatosis. **Conclusion:** Our results in terms of survival were promising. The morbidity and mortality rates were acceptable and patients with good performance status, limited extent of peritoneal carcinomatosis and microscopic residual disease seem to be the best candidates to the procedure. CRS+IPHP merits further evaluation by a formal prospective trial.

**Key words:** advanced epithelial ovarian cancer and locoregional therapy

## **Introduction**

Primary surgery followed by systemic platinum based chemotherapy is the cornerstone in the management of epithelial ovarian cancer (EOC) patients. However many patients present persistent disease after the first-line chemotherapy and/or relapse after complete clinical response.<sup>1</sup> There is no standard second-line treatment. Several drugs can be used with response rates varying from 14% to 34%.<sup>2</sup> Progressive disease almost always develops and survival is poor. The combination of secondary cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) represents a feasible and potential option for this subset of patients. In this paper we evaluated the survival, morbidity, mortality and prognostic factors in patients with advanced/recurrent Epithelial Ovarian Cancer (EOC) treated by cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP).

## **Patients and Methods**

### **Patients**

The study was conducted on 40 patients with EOC who were treated with CRS and IPHP at the National Cancer Institute of Milan from March 1995 to November 2004. With respect to our previously published series,<sup>3</sup> we restricted the study group to cases treated in our Institute.

Median patients age was 53 years (range: 30-68 yrs) and mean follow up 28.3 months (range: 0.3-117.6). Eighty three percent of the patients presented a pre-operative performance status of 0 (WHO). Disease staging was carried out according to the FIGO criteria, with 34 as stage III, and 3 as stage IV. In 3

patients this information was not available as they were inadequately staged elsewhere before being referred to our Institute. Serous tumours were the most frequent type and were observed in 35 patients; 3 patients had mucinous tumours and 1 patient had an endometrioid lesion. Twenty seven patients presented grade 3 tumours, twelve had grade 2 and 1 had grade 1.

Thirteen patients presented partial response to first-line chemotherapy and were treated in a second look setting. Twenty seven patients had advanced relapsing disease and had received a median of 2 lines (range: 1-5) of systemic chemotherapy which consisted of cisplatin based, paclitaxel based or paclitaxel/platinum containing regimens.

Patients were classified as platinum sensitive in case of a recurrence at least 6 months after the end of first line therapy, after a documented initial response to platinum based treatment. Patients were classified as platinum resistant in case of an initial partial response to platinum based treatment or in case of a recurrence within 6 months following the completion of treatment after a complete documented initial response to platinum based treatment.

### **Cytoreductive surgery**

Description of the surgical technique can be found elsewhere in this issue of EJSO and is based on the Sugarbaker principles of peritonectomy with a few modifications.<sup>4</sup> Extent of peritoneal carcinomatosis was classified as follows: dissemination into pelvic peritoneum; slight dissemination into remote peritoneum; and marked dissemination into remote peritoneum.<sup>5</sup> Extent of cytoreduction was classified into 3 levels according to the number of procedures performed: level I – 1

or 2 procedures; level II - 3 or 4 procedures; level III – 5 or more procedures. Residual disease (RD) was classified as follow: RD=0 (microscopic); RD  $\leq$ 2.5mm (minimal); and RD >2.5mm (suboptimal).

### **IPHP technique**

The closed abdomen technique was used for all our patients. The abdominal catheters are connected to an extracorporeal perfusion circuit (Performer LRT®, RAND, Medolla [MO], Italy). The intraperitoneal temperature is maintained at 42.5° C during the perfusion. The following drugs were used: Cisplatin (CDDP-25 mg/m<sup>2</sup>/l) and Mitomycin C (MMC-3.3mg/m<sup>2</sup>/l) and cisplatin (CDDP-43 mg/l of perfusate) and doxorubicin (Dx-15.25mg/l of perfusate). The perfusate is then instilled into the peritoneal cavity at a mean flow of 600 ml/min.

### **Immediate postoperative surveillance and follow-up**

Analysis of chemotherapy-related toxicity was performed according to the WHO criteria. Morbidity and mortality was classified as follow <sup>29</sup>: grade I, no complications; grade II, minor complications; grade III, major complications (requiring re-operation or ICU admission or interventional radiology); and grade IV, in-hospital mortality. We considered only those unfavourable events occurring within the 28<sup>th</sup> day after the procedure.

The patients were visited every 6 months up to the 5<sup>th</sup> year. Survival was calculated from the date of surgery to date of death or time of last follow-up, whichever occurred first. Estimated survival curve distribution was calculated by

the Kaplan-Meier method. The Log-rank test was used to assess the significance of survival distributions.

## **Results**

### **Clinical outcome and prognostic factors**

Eighteen patients underwent a level I procedure, 19 patients underwent a level II procedure and 3 patients a level III procedure. The mean duration of CRS+IPHP procedures was 410 minutes (range: 240-660). Nineteen patients were transfused intra-operatively and the mean quantity of blood transfusions was 1.7 units /transfused patients. After the CRS 33 patients presented RD=0mm (microscopic); and 5 patients, RD  $\leq$ 2.5mm (minimal) and 2 patients, RD >2.5mm (suboptimal). The mean length of stay was 21 days (range: 8 to 59).

With regard to recurrences, 4 patients presented distant metastases (liver n = 2, lung n=1, brain n=1), 12 patients showed locoregional relapse, and 5 patients had both locoregional and distant metastases (distant lymph node n=1; liver n=3; lung n=1).

Five year Overall survival (OS) was 15%. Median overall and progression free survivals were 32 months (fig 1) and 11 months, respectively. Factors influencing the outcome were residual disease, pre-operative performance status and extent of peritoneal carcinomatosis. Other tested variables such as age, extent of cytoreduction, histological subtype, grading and sensibility to platinum did not present a prognostic significance.

### **Toxicity, morbidity, and mortality**

In the immediate postoperative period, one patient presented an ileo-colic anastomotic fistula and an additional patient presented a lymphocele together with bowel obstruction secondary to adhesions. Both cases were treated conservatively and deemed as of grade II. The resultant treatment-related morbidity was 5%. Six out of 40 (15%) patients presented acute toxicity: 3 cases of grade 2 haematological toxicity, 2 cases of grade 2 renal toxicity and 1 case of grade 2 gastrointestinal toxicity. There were no treatment-related deaths.

### **Discussion**

The conventional clinical approach for advanced EOC is based on CRS followed by systemic chemotherapy. Clinical studies have shown that cisplatin and/or paclitaxel-based first-line chemotherapy yields response rates of 70-80%, with a considerable proportion of complete responses.<sup>1</sup> However, about half of patients with negative second-look relapse within 5 years and disease-free survival does not generally exceed 18 months.<sup>6,7</sup> No standard treatment strategy for patients with relapsing or persistent EOC after completion of upfront chemotherapy has been defined. When previous effective drug combinations fail, there is virtually no chance of inducing a significant response with second-line treatment.

The real effectiveness of CRS in the treatment of EOC has not been clearly defined. When performed at the completion of the first line chemotherapy, the majority of studies, which are not randomized<sup>8-16</sup> demonstrate some survival advantage for patients who can be cytoreduced to microscopic or small macroscopic RD. When the second look operation is performed and residual tumour is

detected, it seems advisable to remove all macroscopic disease if technically feasible. The level of evidence supporting the use of secondary CRS in relapsing EOC cases is also supported by no randomized data. Recently a retrospective review of the English literature was done looking at studies addressing the role of secondary CRS in recurrent EOC. Optimal cytoreduction was achievable in 38-87% of the study populations reviewed with acceptable perioperative complications and mortality. All the studies suggest that patients left with no gross RD after secondary CRS seem to benefit from prolonged survival in the range of 44-60 months.

During the last 10 years, several new drugs have been shown to be active in second line therapy. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, topotecan, docetaxel, gemcitabine, oxaliplatin, vinorelbine, and ET-743 have been joined to more 'classical' drugs like carboplatin, cisplatin, epirubicin, ifosfamide, altretamine, or oral etoposide. However, no randomized trials have shown any drug to be the best second line alternative. The available data show overall response rates ranging from 3.3 to 16% with median OS of 35 to 41 weeks in the subset of patients with platinum refractory EOC.<sup>17,18</sup>

CRS and IPHP was initially described to treat peritoneal carcinomatosis of various sites of origin.<sup>19</sup> The rationale pertaining to the synergistic effect between chemotherapies and heat was outlined elsewhere as well as the pharmacokinetics advantage of locoregional instillation of antineoplastic drugs after macroscopic removal of tumour by an aggressive surgical procedure.<sup>20</sup> The LRT has yielded very encouraging results according to many phase II studies in selected patients affected by pseudomyxoma peritonei, peritoneal mesothelioma and carcinomatosis from colorectal cancer. In addition, a clear survival advantage was demonstrated

in the only phase III randomized trial addressing colorectal cancer carcinomatosis. These favourable results have prompted many centres worldwide to initiate peritoneal surface malignancy programs for various malignancies including carcinomatosis secondary to EOC (Table 1).<sup>21-26</sup>

Hager et al. in 2001 conducted a prospective clinical trial on 36 patients with ovarian cancer treated by CRS+IPHP. Median OS from the first IPHP chemotherapy treatment was 19 +/- 4 months.<sup>21</sup> The 5-year OS of all patients from the start of the first IPHP was 16 +/- 7%. The adverse effects were mild especially compared to systemic chemotherapy.

Piso et al. published a series of 19 patients; of those, 11 patients had recurrent and 8 primary EOC. After CRS patients received IPHP with either cisplatin or mitoxantrone.<sup>23</sup> A 5-year OS of 15% was reported despite a total of 9 patients with concomitant liver metastases.

Ryu et al. published the biggest retrospective series on 117 patients with ovarian cancer patients (mainly recurrent disease) treated by CRS with or without IPHP consisting of carboplatin and interferon- $\alpha$ .<sup>24</sup> In the subgroup of stage III patients, the median survival was 60.9 months for the 35 patients receiving both CRS and IPHP compared with only 22.3 months for patients in the CRS only group ( $P = .0015$ ). 5 year OS was 53.8% for the former and 33.3% for the latter. The use of IPHP was shown to be a positive independent prognostic factor along with  $RD \leq 1$ cm.

The results of the present study did not differ substantially from those of our previous experience after a longer follow-up period and recruitment of more patients.<sup>27</sup> Moreover, they seem to be in line with the published data both in

terms of survival and morbidity and mortality. However, it is difficult to ascertain to which extent this survival advantage, with respect the other systemic treatments options, reported by uncontrolled clinical studies, resulted from individual physicians selection bias. In addition, most of the studies, including the present series, were retrospective and some authors have reported on heterogeneous study populations with the inclusion of histological subtypes other than the epithelial one, different stage distribution, use of different IPHP techniques and IPHP drug schedules.

In order to confirm these apparently encouraging results, the SITILO (Italian society of integrated locoregional therapy) is conducting a prospective multicentric randomized study to test the effectiveness of secondary CRS and IPHP in patients with cisplatin resistant advanced EOC, as second line therapy. Patients will be randomly allocated to secondary CRS + IPHP + second line chemotherapy or only second line chemotherapy. The primary endpoint is overall and progression-free survivals.<sup>28</sup>

**Acknowledgements:** This work was partially supported by AIRC and CNR-miur.

## References

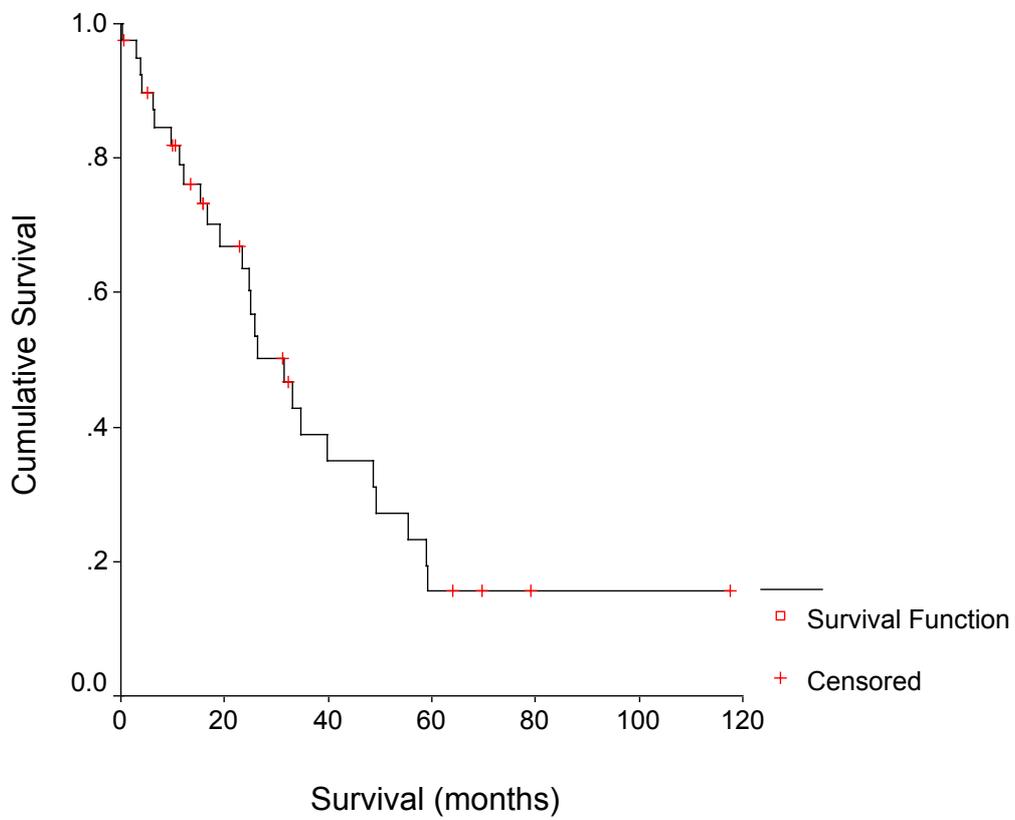
1. McGuire WP, Hoskin WJ, Brady MF, Kucera PR, Patridge EE, Look KY, Clarke-Pearson D.L, Davidson M: Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and cisplatin in Patients with Stage III and IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 1996;**334**:1-6.
2. Conte PF, Gadducci A, Cianci C. Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;**11 Suppl 1**:52-6.
3. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001 **87**:120-6.
4. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;**12**:703-27.
5. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;**11**:127–139.
6. De Gramont A, Drolet Y, Varette C, Louvet C, Gonzalez-Canall G, Krulik M, Cady J, Pigne A, Marpeau L, Barrat J, Gallot D, Malafosse M, Debray J: Survival after second-look laparotomy in advanced ovarian epithelial cancer. Study of 86 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;**25**:451-457.

7. Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, Atkinson EN, Sneige N, Edwards C.L, Rutledge FN: Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985;**5**:1129-1135.
8. Williams L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology* 1992;**6**:25-32.
9. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, Edmonson JH, Jefferies JA, Long HJ, Malkasian GD, Stanhope CR, Wilson TO. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988;**31**:9-24.
10. Heintz AP, Van Oosterom AT, Trimbos JB, Schaberg A, Van der Velde E, Nooy M. The treatment of advanced ovarian carcinoma (II): interval reassessment operations during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;**30**:359-71.
11. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, Markman M, Hakes T, Reichman B, Jones WB, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;**34**:365-71.
12. Potter ME, Hatch KD, Soong SJ, Partridge EE, Austin JM Jr, Shingleton HM. Second-look laparotomy and salvage therapy: a research modality only? *Gynecol Oncol* 1992;**44**:3-9.
13. Hempling RE, Wesolowski JA, Piver MS. Second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a critical assessment of morbidity and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 1997;**4**:349-54.

14. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997;**66**:171-8.
15. Gadducci A, Iacconi P, Fanucchi A, Cosio S, Teti G, Genazzani AR. Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000;**20**:1959-64.
16. Obermaier A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**:432-6.
17. ten Bokkel Huinink WW, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, Broom C, Scarabelli C, Dawidson N, Spanczynski M, Bolis G, Malmstrom H, Coleman R, Fields SC, Heron JF: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;**15**: 2183-2193.
18. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;**19**:3312-22.
19. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;**221**:29-42.
20. Deraco M, Casali P, Inglese MG, Baratti D, Pennacchioli E, Bertulli R, Kusamura S. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003;**83**:147-53.

21. Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Muhe N, Strama H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;**11 Suppl 1**:57-63.
22. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003;**125**:424-9.
23. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;**2**:21.
24. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;**94**:325-32.
25. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airoidi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;**28**:1040-5.
26. Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;**15**:233-9.

27. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001;**87**:120-6.
28. Raspagliesi F, Deraco M, Rossi CR. Stage III / IV epithelial ovarian cancer with macroscopic residual disease after 1st line Chemotherapy: a multicentric prospective randomised study comparing loco regional approach + systemic chemotherapy vs systemic chemotherapy alone. <http://www.sitilo.org>.
29. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;**358**:1487–92.



**Gráfico 1: Overall Survival in ovarian cancer patients treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion**

**Table 1:** Phase II studies on cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion in ovarian cancer

Reference	N	Disease Setting	Study design	Drug schedule	OS (%)	Median OS (months)	Median PFS (months)
Present series	40	Recurrence or partially responsive to 1 <sup>st</sup> line systemic chemotherapy	Retrospective not controlled	CDDP (25mg/m <sup>2</sup> /l) + MMC (3.3mg/m <sup>2</sup> /l) or CDDP (43.0 mg/l) + Dx (15.25 mg/l)	5-yr = 15%	32	11
21	36	Recurrence that have received at least 2 lines of systemic chemotherapy	Retrospective not controlled	CDDP 100 mg / CBDCA 450 mg	5yr = 16 +/- 7%	19 +/- 4	-
22	20	Recurrent	Prospective not controlled, Phase II	CDDP 50mg/ l		29*	
23	19	Primary/recurrent	Prospective not controlled	CDDP 75 mg or Mitoxantrone 15 mg/m <sup>2</sup>	5yr =15%	33(+/- 6)	18
24	57	Mainly recurrent disease	Retrospective controlled	CBDCA 350 mg/m <sup>2</sup> + Interferon- $\alpha$ 5000000UI/m <sup>2</sup>	5 yr = 63.4%	-	-
25	30	Completion of at least a 1st line CDDP based systemic chemotherapy	Prospective not controlled	CDDP 100mg/m <sup>2</sup> - 150mg/m <sup>2</sup>	2 yr = 60%	28.1 CI95%: 21.4-34.7	-
26	29	Consolidation therapy	Prospective controlled not randomized	CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>	-	64.4(27.7 SD, 15-108)	-

N: number of patients; CDDP: Cisplatin; MMC: Mitomycin-C; CBDCA: Carboplatin; Dx: Doxorubicin; SD: standard deviation; OS: overall survival; PFS: progression free survival.

## 4. Discussão

---

Os dados deste estudo indicaram que a CCR+QHIP é um método promissor para o tratamento do carcinoma epitelial avançado e/ou recidivado do ovário. A baixa morbimortalidade e os resultados positivos com relação à sobrevida, na presente casuística, apontam a aplicação desta técnica em circunstâncias semelhantes.

A associação da CCR+QHIP vem sendo aplicada em subgrupos selecionados de pacientes com doenças peritoneais, tais como pseudomixoma peritonei (Deraco et al., 2004), mesotelioma peritoneal (Sebbag et al., 2000) e carcinomatose peritoneal secundária ao câncer colorretal (Glehen et al., 2004) de acordo com estudos de fase II. No caso específico da carcinomatose peritoneal secundária ao câncer colorretal, o prolongamento da sobrevida global foi verificado através de um estudo fase III randomizado, conduzido por um grupo de investigadores holandeses (Verwaal et al., 2003). Tal estudo teve que ser interrompido prematuramente - antes da data programada - por questões éticas, em virtude da observação de uma clara diferença de sobrevida em favor do grupo submetido a CCR+QHIP, em uma análise preliminar (Verwaal et al., 2003).

Recentemente a combinação CCR+QHIP vem sendo estudada no carcinoma epitelial avançado do ovário por inúmeros pesquisadores. Grande parte dos estudos são de fase II com aplicação nos seguintes momentos da história clínica da doença: 1) terapia de consolidação após resposta completa à quimioterapia sistêmica de primeira linha; 2) terapia de segunda linha nos casos de recidiva; e 3) terapia de resgate após tratamento com inúmeras linhas de quimioterapia sistêmica. Os resultados em termos de sobrevida têm sido positivos (Hager et al., 2001; Chatzigeorgiou et al., 2003; Piso et al., 2004; Ryu et al., 2004; Zanon et al., 2004; Gori et al., 2005) (Quadro 1).

O presente estudo é uma atualização da experiência do *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão no tratamento do carcinoma epitelial avançado do ovário com CCR+QHIP, que foi publicada em 2001 (Deraco et al., 2001). A atual casuística incluiu mais mulheres, com aumento do tempo de seguimento e considerou apenas os casos operados no *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão. A experiência anterior tinha incluído casos de outros centros colaboradores. Na presente análise, a sobrevida global em cinco anos foi de 15%. As medianas das sobrevidas global e livre de progressão da doença foram de 32 meses (Intervalo de confiança 95%: 22 a 41) e 11 meses (Intervalo de confiança 95%: 8 a 13), respectivamente.

Uma análise comparativa destes dados com os apresentados por outros especialistas da terapia locorregional mereceria as seguintes considerações: 1) os valores da literatura apresentam uma ampla variação com medianas de sobrevida global que vão de 19,0 a 64,4 meses; 2) os valores deste estudo estariam

incluídos neste intervalo de variação. Podemos observar também que os dados de sobrevida do presente estudo são superiores aos obtidos com o tratamento sistêmico de segunda linha com variadas combinações quimioterápicas, onde a mediana de sobrevida global varia entre oito a dez meses nas mulheres com carcinoma epitelial resistente à cisplatina (ten Bokkel Huinink et al., 1997; Gordon et al., 2001).

No entanto, este aparente prolongamento da sobrevida observado neste trabalho, obtido com a CCR+QHIP em comparação com controles históricos (tratados com outras opções de tratamento sistêmico), deve ser considerado com muita cautela. Muitos fatores potenciais de confusão devem ser observados, como:

- 1) viés de seleção do pesquisador. A casuística de mulheres do presente estudo pode ser uma amostra viciada da real população de mulheres portadoras de carcinoma epitelial do ovário. Tal fenômeno de seleção teria ocorrido no momento do recrutamento das mulheres, onde o cirurgião, apesar de respeitar os critérios de inclusão e exclusão do protocolo de estudo, tem sempre um espaço subjetivo para escolher as mulheres que melhor se beneficiariam do tratamento.
- 2) as diversas casuísticas utilizadas pelos autores da literatura são heterogêneas do ponto de vista da distribuição de estádios e subtipos histológicos.
- 3) a maior parte dos estudos, incluindo o presente, não são controlados e quando controlados são não randomizados.
- 4) foram empregadas diferentes técnicas de QHIP, com diversas combinações de drogas, diversas modalidades de perfusão e de duração e diferentes níveis de temperatura.

5) e finalmente, as mulheres foram submetidas a diversos esquemas de quimioterapias sistêmicas prévias e conseqüentemente apresentavam, em teoria, diversos padrões de quimiossensibilidade tumoral no momento em que estavam por se submeter à CCR+QHIP.

De todos os trabalhos apresentados no Quadro 1, merece atenção o de Ryu et al. (2004), pelos melhores resultados de sobrevida. Estes autores conduziram um estudo controlado não randomizado com uma casuística mais ampla já publicada, envolvendo mulheres com câncer de ovário tratadas com CCR, com ou sem QHIP (carboplatina e interferon- $\alpha$ ). Todas as mulheres tinham sido submetidas à cirurgia de estadiamento para câncer de ovário antes de serem incluídas no estudo. A sobrevida global em cinco anos foi significativamente superior no grupo que recebeu a QHIP quando comparado com o grupo-controle, que não recebeu a QHIP (63,4% vs. 52,8%) (p-valor=0,0078). A mesma vantagem prognóstica foi observada nas mulheres com doença estágio III (n=74), sendo a sobrevida global de 53,8% no grupo QHIP (n=35) e de 33,3% no grupo-controle (n=39) (p-valor=0,0015). Dois aspectos merecem ser comentados neste estudo, antes de se aventar a hipótese de que a associação entre a carboplatina e o interferon- $\alpha$  possa ter sido o fator responsável pela obtenção de melhores resultados em termos de sobrevida, em comparação com os dos outros autores. O primeiro é a significativa proporção de casos não epiteliais em ambos os grupos (26% no grupo QHIP e 16% no grupo sem a QHIP). O segundo aspecto é a inclusão de casos com estádios iniciais na casuística (cerca 40% em ambos os grupos).

No que se refere à morbidade intra e pós-operatória houve um caso de fístula em anastomose colorretal que foi tratada de maneira conservadora com nutrição parenteral total, visto que no momento da sua detecção a paciente apresentava boas condições clínicas sem sinais de irritação peritoneal e/ou sepse. O segundo caso foi de uma paciente que apresentou linfocele e obstrução intestinal secundária a bridas pós-operatórias. O tratamento deste caso também foi conservador. Todas essas complicações foram classificadas como grau II. Estes dados, associados à ausência de toxicidade graus 3 e 4 ou de mortalidade no período pós-operatório imediato, sugerem que a CCR+QHIP é relativamente segura, não obstante a sua complexidade e magnitude da manipulação cirúrgica. Como se pode notar na Tabela 1, cada paciente recebeu a média de 2,7 procedimentos de peritonectomia (ou ressecção visceral), com a duração média de intervenção cirúrgica de 410 minutos. Os resultados do presente estudo são compatíveis com os da literatura, onde as taxas de complicações pós-operatórias da CCR+QHIP em mulheres com câncer de ovário oscilam entre 0 a 40% e as de mortalidade entre 0 e 5% (Quadro 1). No entanto, tal confronto deve ser feito com cautela devido à adoção de diversos critérios de classificação e graduação das complicações pós-operatórias pelos diferentes autores.

O modelo de classificação de morbidade cirúrgica adotado no presente estudo define como complicação grave ou de grau III aquela que requer uma nova operação, e/ou procedimento de radiologia invasiva e/ou internação em unidade de terapia intensiva (Tabela 1 da publicação). Tal modelo vem sendo utilizado pelo departamento de cirurgia do Instituto de Milão e certamente não é o ideal para um

estudo de morbidade cirúrgica relacionada com a terapia locorregional, e muito menos é o mais difusamente adotado pelos autores na literatura cirúrgico-científica internacional. Um critério ideal para a avaliação dos efeitos adversos da CCR+QHIP teria que levar em consideração tanto as complicações cirúrgicas perioperatórias como também as decorrentes do efeito antitumoral dos quimioterápicos.

A análise prognóstica identificou, no presente estudo, os seguintes fatores clínico-cirúrgicos como significativamente associados com a sobrevida: *performance status* pré-operatória (Figura 7), extensão da carcinomatose peritoneal (Figura 8) e TR após a citorredução (Figura 6). Foram também testadas as variáveis idade da paciente, subtipo e grau histológicos, resistência à cisplatina e extensão do procedimento, e nenhum destes revelou-se como um fator estatístico e significativamente relacionado com a sobrevida das mulheres. O TR é o fator prognóstico quase que universalmente aceito na literatura. Apenas um autor, dentre aqueles que realizaram uma análise prognóstica em seus trabalhos, não encontrou uma correlação entre o TR e a sobrevida (Piso et al., 2004).

Temos que levar em consideração alguns aspectos que dificultam a comparação dos resultados entre os vários estudos. O primeiro deles é o número reduzido de mulheres nas casuísticas e o curto período de seguimento, fatores estes que limitam o número de eventos (morte) e, conseqüentemente, a possibilidade de uma análise mais aprofundada, baseada em cálculos estatísticos apropriados. O segundo aspecto é a diferença entre as casuísticas com relação à distribuição dos fatores prognósticos já consagrados no câncer do ovário tais como idade, *performance status*, estágio, grau e subtipo histológicos, TR após a citorredução. O

terceiro é o emprego de diversas técnicas de QHIP com diferentes combinações de drogas pelos diferentes estudos, que poderiam exercer diferentes efeitos antitumorais e, por extensão, originar diversas taxas de sobrevida.

Dos autores apresentados no Quadro 2, somente Ryu et al. (2004) realizaram uma análise multivariada com modelo de regressão de Cox para a identificação dos fatores que teriam maior impacto sobre o prognóstico. No entanto, os autores incluíram na casuística uma proporção significativa de casos não epiteliais, como já mencionado anteriormente, o que dificulta a comparação dos resultados deste estudo com aqueles nos quais foram incluídos somente os casos de carcinoma epitelial. Além do mais, os autores não apresentaram os intervalos de confiança dos respectivos valores de *Hazard ratio* de cada um dos fatores identificados como de significado prognóstico independente, o que impede de ter uma idéia da confiabilidade dos dados apresentados.

Retornando à análise prognóstica do presente estudo, um achado interessante foi a falta de correlação estatisticamente significativa entre a resistência tumoral à cisplatina e a sobrevida (Figura 9). Teoricamente espera-se que tumores plátino-resistentes apresentem sobrevidas mais curtas, o que não foi notado no presente estudo. Tal dado encontra apoio em dados experimentais, onde o efeito sinérgico da hipertermia sobre as propriedades citotóxicas da cisplatina se verifica de maneira mais pronunciada nas linhas celulares plátino-resistentes, e não nas plátino-sensíveis (Hettinga et al., 1997). A ausência de significado prognóstico deste fator, na presente casuística, pode ser também fruto do número reduzido de mulheres, de modo que a igualdade de sobrevida entre os grupos plátino-resistente e sensíveis

teria sido consequência do acaso, e não uma equivalência real entre os dois grupos. Todavia, se este dado for confirmado em futuros estudos caracterizados por metodologias adequadas em amostras apropriadamente dimensionadas, representaria uma contribuição importante ao capítulo das terapias de segunda linha no câncer de ovário, em que o subgrupo de mulheres com tumores látino-resistentes constituem a população mais difícil de ser tratada.

Um ponto que pode constituir outro objeto de crítica no presente estudo é a utilização de dois esquemas de drogas na QHIP. Vinte e três mulheres receberam a combinação cisplatina e mitomicina-C, ao passo que 17 receberam a combinação cisplatina e doxorrubicina. Uma das causas dessa não homogeneidade terapêutica foi o fato de que as primeiras mulheres do presente estudo foram tratadas na segunda metade da década de 90. Na ocasião, os fármacos disponíveis, já testados em estudos de farmacocinética e de segurança tóxica - e portanto utilizáveis para QHIP - eram poucos. A combinação CCR+QHIP estava começando a se estabelecer no tratamento das doenças gastrointestinais, onde algumas das drogas mais freqüentemente utilizadas eram a cisplatina e a mitomicina-C.

Os critérios para a escolha da combinação ideal de drogas antitumorais para a QHIP devem embasar-se basar no perfil farmacológico das mesmas, sensibilidade tumoral e perfil toxicológico. Idealmente, a molécula deve ser hidrossolúvel, com alto peso molecular para garantir um baixo *clearance* peritoneal. Estas características, quando associadas a um *clearance* sistêmico alto, resultam em uma vantagem farmacocinética que se traduz por uma alta exposição tumoral às drogas antitumorais (alta razão  $AUC_{peritoneal}/AUC_{plasmática}$ ). Outro

pré-requisito para o sucesso de uma terapia intraperitoneal seria a capacidade de penetração da droga no tecido tumoral. Finalmente, o quimioterápico deve apresentar uma citotoxicidade modulável pela hipertermia.

Desde o seu advento na década de 70, a cisplatina tem se transformado no agente mais utilizado no tratamento sistêmico do carcinoma epitelial do ovário, com uma taxa de resposta de 50% aproximadamente. Quando utilizada por via intraperitoneal no tratamento da mesma doença foi observado um efeito antitumoral igualmente notório. A cisplatina apresenta uma alta razão AUCperitoneal/AUCplasmática, comparável a outras drogas citostáticas, uma boa capacidade de penetração tumoral e uma taxa de resposta tumoral parcial de 65% em condições normotérmicas (Cohen, 1985).

Outra droga elegível para a QHIP é a carboplatina. Apesar de um melhor índice terapêutico em comparação com a cisplatina, com toxicidades renal, gástrica e neurológica substancialmente inferiores, a carboplatina não apresenta um perfil farmacocinético tão favorável quanto a cisplatina (Los et al., 1994). De fato, a razão AUCperitoneal/AUCplasmática, a capacidade de penetração tumoral e a taxa de resposta tumoral são evidentemente inferiores (Elferink et al., 1988; Pfeiffer et al., 1990).

A doxorubicina apresenta uma das mais altas razões AUCperitoneal/AUCplasmática de aproximadamente 80 (Ozols et al., 1979; Jacquet et al., 1998). Apesar de sua limitada capacidade de penetração tumoral (não mais que alguns estratos celulares) a taxa de resposta tumoral foi de 30%, quando administrada por

via intraperitoneal sob condições normotérmicas (Ozols et al., 1982). A sua toxicidade dose-limitante e a sua capacidade de indução de peritonite química conferem à doxorrubicina a possibilidade de utilização para a QHIP, desde que em baixas doses.

Atualmente existem vários esquemas disponíveis de fármacos para a QHIP, dependendo do tipo do tumor primitivo. No caso do carcinoma epitelial do ovário, há: 1) Cisplatina (CDDP) 25mg/m<sup>2</sup>/l associada à Mitomicina C (MMC-3.3) mg/m<sup>2</sup>/l; 2) Cisplatina (CDDP-43) mg/l de *priming* associada à Doxorrubicina (Dx) 15,25mg/l de *priming* (Deraco et al., 2001; Rossi et al., 2002); 3) Cisplatina 50-150mg/l de *priming* (Chatzigeorgiou et al., 2003; Gori et al., 2005); 4) Mitoxantrone 15mg/m<sup>2</sup> (Piso et al., 2004); 5) Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> (de Bree et al., 2003); ou 6) Carboplatina (CBDCA) 350mg/m<sup>2</sup> + Interferon- $\alpha$  5000000UI/m<sup>2</sup> (Ryu et al., 2004).

Quando foi estabelecido, segundo estudos experimentais e de fases I e II, que a combinação de cisplatina e doxorrubicina seria a mais aconselhável no carcinoma epitelial de ovário, o Instituto de Milão começou a utilizá-la, no lugar da combinação de cisplatina e mitomicina-C, no protocolo de pesquisa que deu origem ao presente estudo. Em todo o caso, a análise de sobrevida comparando os esquemas cisplatina e doxorrubicina *versus* cisplatina e mitomicina-C não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Figura 10).

Vale a pena frisar que a associação entre CCR+QHIP é um procedimento complexo de longa duração e de alto custo (aproximadamente 18.000 euros) (Rossi et al., 2002) que requer, para a sua realização, o suporte de uma equipe multidisciplinar especializada em terapia locorregional, com a participação não

somente de uma equipe cirúrgica altamente qualificada, como também de anestesistas, intensivistas, nutricionistas, patologistas e enfermeiras e fisioterapeutas.

Portanto, torna-se fundamental o refinamento dos critérios de elegibilidade para o procedimento. As indicações deverão ser melhoradas de três formas: 1) através de estudos sobre os fatores de risco para complicações pós-operatórias para a identificação de subgrupos de alto risco para a morbidade cirúrgica (Kusamura et al., 2006); 2) através de estudos sobre o impacto na qualidade de vida das mulheres; 3) através do aprofundamento das pesquisas sobre fatores prognósticos para a identificação do subgrupo de mulheres que melhor se beneficiaria do tratamento no que se refere à sobrevida. Os resultados do presente estudo sugerem que as melhores candidatas a tal tratamento seriam aquelas com TR ausente após CCR, aquelas com uma boa *performance status* pré-operatória e limitada extensão da carcinomatose peritoneal.

Enfim, com o intuito de se confirmar a vantagem de sobrevida obtida com a CCR+QHIP, em comparação com grupos históricos tratados com quimioterapia sistêmica, a *Società Italiana di Terapie Integrate Locorregionali* (SITILO) está conduzindo um estudo prospectivo multicêntrico randomizado (Raspagliesi et al., 2003). O objetivo é testar a eficácia da CCR associada à QHIP como tratamento de segunda linha de mulheres com carcinoma epitelial avançado do ovário plátino-resistente.

## 5. Conclusões

---

- A CCR+QHIP em mulheres com carcinoma epitelial avançado e/ou recidivado do ovário apresentou medianas de sobrevidas global e livre de progressão da doença de 32 e 11 meses, respectivamente.
- O procedimento de CCR+QHIP apresentou ausência de mortalidade pós-operatória, baixa taxa de morbidade cirúrgica (5%) e ausência de toxicidade graus 3 e 4.
- A análise prognóstica aponta mulheres com TR microscópico após CCR, com uma boa *performance status* pré-operatória e limitada extensão da carcinomatose peritoneal como as melhores candidatas à terapia locorregional.

## 6. Referências Bibliográficas

---

Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335:1950-5.

Baur M, Schernhammer E, Gneist M, Sevela P, Speiser P, Hudec M, et al. Phase I/II study of oral etoposide plus GM-CSF as second-line chemotherapy in platinum-pretreated patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:1019-25.

Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Cutillo G, Greggi S, Mancuso S. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1996; 87:532-8.

Bertelson K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:203-9.

Bookman MA. Gemcitabine monotherapy in recurrent ovarian cancer: from the bench to the clinic. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(Suppl 1):12-7.

Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16:481-8.

Brand E, Pearlman N. Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 1990; 39:115-8.

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. **J Clin Oncol** 2002; 20:1248-59.

Calderwood SK, Hahn GM. Thermal sensitivity and resistance of insulin-receptor binding. **Biochim Biophys Acta** 1983; 756:1-8.

Chan JK, Loizzi V, Manetta A, Berman ML. Oral altretamine used as salvage therapy in recurrent ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 92:368-71.

Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). **Zentralbl Gynakol** 2003; 125:424-9.

Christophi C, Winkworth A, Muralidharan V, Evans P. The treatment of malignancy by hyperthermia. **Surg Oncol** 1998; 7:83-90.

Cohen CJ. Surgical considerations in ovarian cancer. **Semi Oncol** 1985; 12:53-6.

Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. **Acta Oncol** 1999; 38:863-73.

de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, Romanos J, Michalakis J, Georgoulas V, Tsiftsis DD. Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. **Anticancer Drugs** 2003; 14:103-10.

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; 62:1-11.

Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C, Kusamura S. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. **Ann Surg Oncol** 2004; 1:393-8.

Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2003; 12:561-83.

Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers D.C, Santoro N, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. **Tumori** 2001; 87:120-6.

Deraco M, Santoro N, Carraro O, Inglese MG, Rebuffoni G, Guadagni S, Carlier Somers D, Vaglini M. Peritoneal Carcinomatosis: Features of dissemination. **Tumori** 1999; 85:1-5 (Review).

DiSaia PJ, Creasman WT. Epithelial ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT. **Clinical gynecologic oncology**. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Missouri Mosby Company; 2002. p.289-350.

du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. **J Natl Cancer Inst** 2003; 95:1320-9.

DuBose DA, Hinkle JR, Morehouse DH, Ogle PL. Model for environmental heat damage of the blood vessel barrier. **Wilderness Environ Med** 1998; 9:130-6.

Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 1992; 47:203-9.

Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: prospective study. ***Gynecol Oncol*** 1998; 69:103-8.

Elferink F, van der Vijgh WJ, Klein I, ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, McVie JG. Pharmacokinetics of carboplatin after intraperitoneal administration. ***Cancer Chemother Pharmacol*** 1988; 21:57-60.

Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, Ohkubo H. Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. ***Cancer*** 1992; 70:2754-60.

Fujimoto S, Takahashi M, Mutoh T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. ***Cancer*** 1999; 85:529-34.

Gadducci A, Iacconi P, Fanucchi A, Cosio S, Teti G, Genazzani AR. Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. ***Anticancer Res*** 2000; 20:1959-64.

Gilly FN, Beaujard A, Glehen O, Grandclement E, Caillot JL, Francois Y, et al. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study. ***Anticancer Res*** 1999; 19:2317-21.

Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. ***Br J Surg*** 2004; 91:747-54.

Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. ***J Clin Oncol*** 2001; 19:3312-22.

Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros DG, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:233-9.

Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 1978; 58:131-42.

Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Muhe N, Strama H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Suppl 1):57-63.

Heintz AP, Van Oosterom AT, Trimpos JB, Schaberg A, Van der Velde E, Nooy M. The treatment of advanced ovarian carcinoma (II): interval reassessment operations during chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988; 30:359-71.

Hempling RE, Wesolowski JA, Piver MS. Second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a critical assessment of morbidity and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:349-54.

Hettinga JVE, Lemstra W, Meijer C, Dam WA, Uges DRA, Konings AWT, et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumor cells. *Br J Cancer* 1997; 75:1735-43.

Hopton Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J* 2003; 79:672-80.

Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47:159-66.

Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:365-71.

Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-9.

Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl):1534-40. Review.

Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82:359-74. Review.

Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41:147-54.

Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70:1014-7.

Kelland LR. Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10:413-24.

Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92:813-8.

Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco D. Cytoreductive surgery followed by Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. **Cancer** 2006. (*in press*).

Lissoni AA, Fei F, Rossi R, Fruscio R, Villa A, Zani G. Ifosfamide in the treatment of malignant epithelial ovarian tumors. **Oncology** 2003; 65(Suppl 2):59-62. Review.

LoCoco S, Covens A, Carney M, Franssen E, Dogde R, Rosen B, et al. Does aggressive therapy improve survival in suboptimal stage IIIc/IV ovarian cancer? A Canadian-American comparative study. **Gynecol Oncol** 1995; 59:194-9.

Longo DL, Young RC. The natural history and treatment of ovarian cancer. Review. **Ann Rev Med** 1981; 32:475-90.

Los G, McVie JG. Experimental and clinical status of intraperitoneal chemotherapy. **Eur J Cancer** 1990; 26:755-62.

Los G, van Vugt MJ, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. **Br J Cancer** 1994; 69:235-41.

Markman M. Intraperitoneal cisplatin and carboplatin in the management of ovarian cancer. **Semin Oncol** 1994; 21(2 suppl.2):17-9 (Review).

Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. **J Clin Oncol** 2001; 19:1001-7.

Markman M, Gordon AN, McGuire WP, Muggi FM. Liposomal anthracycline treatment for ovarian cancer. **Semin Oncol** 2004; 6(Suppl 13):91-105.

Markman M. Topotecan as second-line therapy for ovarian cancer: dosage versus toxicity. **Oncologist** 2005; 10:695-7.

Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2001; 81:237-41.

Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Heintz AP, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. **J Clin Oncol** 1987; 5:1157-68.

Nicklin JL, Copeland LJ, O'Toole RV, Lewandowski GS, Vaccarello L, Havenar LP. Splenectomy as part of cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. **Gynecol Oncol** 1995; 58:244-7.

Obermaier A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2001; 80:432-6.

Oishi T, Kigawa J, Fujiwara K, Fujiwara M, Numa F, Aotani E, et al. Sanai. Gynecology Study Group. A feasibility study on biweekly administration of docetaxel for patients with recurrent ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 90:421-4.

Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. **Cancer** 1977; 39:2637-46.

Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. **Cancer Res** 1979; 39:3209-11.

Ozols RF, Young RC, Speyer JL, Sugarbaker PH, Greene R, Jenkins J, Myers CE. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancers. **Cancer Res** 1982; 42:4265-9.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. **J Clin Oncol** 2003; 21:3194-200.

Pfeiffer P, Bennendbaek O, Bertelsen K. Intraperitoneal carboplatin in the treatment of minimal residual ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 1990; 36:306-11.

Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. **World J Surg Oncol** 2004; 2:21-27.

Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, Edmonson JH, Jefferies JA, Long HJ et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. **Gynecol Oncol** 1988; 31:9-24.

Potter ME, Hatch KD, Soong SJ, Partridge EE, Austin JM Jr, Shingleton HM. Second-look laparotomy and salvage therapy: a research modality only? **Gynecol Oncol** 1992; 44:3-9.

Raspagliesi F, Deraco M, Rossi CR. Stage III / IV epithelial ovarian cancer with macroscopic residual disease after 1st line Chemotherapy: a multicentric prospective randomised study comparing loco regional approach + systemic chemotherapy vs. systemic chemotherapy alone. [on-line] 2003. [acesso em jan de 2006]; Disponível em rede em: URL:<http://www.sitilo.org>.

Roca C, Primo L, Valdembri D, Cividalli A, Declerck P, Carmeliet P, et al. Hyperthermia inhibits angiogenesis by a plasminogen activator inhibitor 1-dependent mechanism. **Cancer Res** 2003; 63:1500-7.

Rose PG. The cavitation ultrasonic surgical aspirator for cytoreduction in advanced ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1992; 166:843-6.

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. **N Engl J Med** 2004; 351:2489-97.

Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, De Simone M, Deraco M, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. **Cancer** 2002; 94:492-9.

Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 94:325-32.

Salle B., Gilly FN, Carry PY, Sayag A, Brachet A, Braillon G. Intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Initial cases, physiopathologic data. **J Gynecol Obstet Biol Reprod** 1993; 22:369-71.

Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. **Curr Opin Oncol** 2002; 14:519-27.

Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. **Br J Surg** 2000; 87:1587-93.

Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noberasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. **J Clin Oncol** 2005; 23:1867-74.

Smith JP, Day TG Jr. Review of ovarian cancer at the University of Texas Systems Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. **Am J Obstet Gynecol** 1979; 35:984-93.

Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A, Malmstrom H, Havsteen H, Bertelsen K. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81:58-62.

Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:790-6.

Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:689-701. Review.

Storm FK. Clinical hyperthermia and chemotherapy. *Radiol Clin N America* 1989; 27:621-7.

Sugarbaker PH, Graves T, De Bruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50:5790-4.

Sugarbaker PH. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1996a; 81:75-87.

Sugarbaker PH. Laser-mode electrosurgery. *Cancer Treat Res* 1996b; 82:375-85.

Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:703-27. Review.

Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U, Kavanagh. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:399-422.

Tannock IF. Principles of cell proliferation: cell kinetics. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p.2-5.

ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. **J Clin Oncol** 1997; 15:2183-93.

van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced ovarian cancer. **N Engl J Med** 1995; 332:629–34.

Vaupel PW. The influence of tumor blood flow and microenvironmental factors on the efficacy of radiation, drugs and localized hyperthermia. **Klin Padiatr** 1997; 209:243-9.

Venesmaa P, Ylikorkala O. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. **Obstet Gynecol** 1992; 79:168-72.

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. 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; 21:3737-43.

Wharton J and Edwards C. Cytoreductive surgery for common epithelial tumours of the ovary. **Clin Obstet Gynecol** 1983;10:235-44.

Williams L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. **Oncology** 1992; 6:25-32.

Williams L, Brunetto V.L, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1997; 66:171-8.

Xu M, Myerson RJ, Straube WL, Moros EG, Lagroye I, Wang LL, et al. Radiosensitization of heat resistant human tumour cells by 1 hour at 41.1 degrees C and its effect on DNA repair. *Int J Hyperthermia* 2002; 18:385-403.

Yamaguchi A, Tsukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I. Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:964-8.

Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airoidi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004; 28:1040-5.

## **7. Bibliografia de Normatizações**

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98  
(alterada 2005).

## 8. Anexos

---

### 8.1. Anexo 1 – Peritonectomia na cirurgia de citorredução: descrição técnica

A estratégia de tratamento combinado CCR+QHIP é sujeita a inúmeras variações técnicas nas suas diversas etapas e em seus diversos parâmetros. Será exposto aqui um resumo do protocolo de condutas do Programa de Tratamento de Doenças Malignas do Peritônio, do departamento de cirurgia do *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milão* (Itália), procurando não entrar no mérito da superioridade de uma variação técnica sobre outras, discussão esta que estaria muito além dos propósitos do presente estudo.

Define-se CCR, no âmbito da terapia locorregional, como a ressecção completa de implantes metastáticos com diâmetro superior a 2,5mm. O procedimento requer o emprego da técnica descrita por Sugarbaker (1996a; 2003) com remoção parcial ou total do peritônio, conforme a extensão da doença.

O preparo pré-operatório inclui:

- Exame clínico geral;
- Avaliação imagenológica com tomografia computadorizada abdomino-pélvica e eventualmente laparoscopia para a definição de ressecabilidade e de estratégia de abordagem cirúrgica;

- Exames laboratoriais: hemograma completo, eletrólitos, uréia, creatinina, enzimas hepáticas, proteínas plasmáticas, coagulograma e marcadores tumorais (CEA, Ca125, Ca19.9 e Ca15.3).

A internação é realizada um dia antes da cirurgia e inicia-se o preparo de cólon e a profilaxia de tromboembolismo com heparina de baixo peso molecular. Todas as pacientes recebem avaliação cardiológica.

Após a profilaxia antibiótica, na sala operatória, a paciente é colocada em posição semiginecológica com os glúteos na margem da mesa de operação, para garantir uma ampla exposição do períneo. O principal ponto de apoio das pernas deve ser as plantas dos pés, de modo que se exerça uma compressão mínima sobre as panturrilhas. Assim, minimizam-se os riscos de complicações tipo mionecrose do músculo gastrocnêmio, tromboembolismo ou lesões nervosas.

Insere-se uma sonda nasogástrica e um catéter vesical de três vias. Realiza-se a passagem de Intracath para o acesso venoso central e de um catéter intra-arterioso para a monitorização hemodinâmica.

A cirurgia inicia-se com uma incisão xifopúbica e abertura da parede abdominal. Uma boa exposição do campo operatório requer a utilização de um afastador autostático como o de Thompson (Thompson Surgical Instruments, Traverse City, Michigan).

Em seguida, uma ou mais das seguintes etapas são realizadas em maneira seqüencial e sistemática, conforme a extensão da doença (Figuras 1 e 2):

- Ressecção do grande omento, peritonectomia parietal direita, colectomia direita;

- Peritonectomia subdiafragmática esquerda, esplenectomia, peritonectomia parietal esquerda;
- Peritonectomia subdiafragmática direita, ressecção da cápsula de Glisson;
- Ressecção do omento menor, dissecação do ligamento hépato-duodenal, colecistectomia, ressecção da bolsa omental, ressecção do antro gástrico;
- Peritonectomia pélvica, ressecção do cólon sigmóide, histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral;
- Outras ressecções intestinais e de massas tumorais e anastomose(s) intestinal(is).

As disseções são realizadas com eletrovaporização, utilizando-se bisturi elétrico com ponta esférica (3mm) e alta voltagem, conectado a um Gerador eletrocirúrgico de resposta instantânea™ (Valleylab, Boulder, CO, EUA). A coagulação deve ser monopolar em modalidade *Spray* com a potência de 80 Watts. A utilização desta tecnologia tem por finalidade garantir um controle hemostático adequado, tendo em vista a ampla área de superfície cruenta que resultaria deste procedimento, se realizado com bisturi frio. Além disso, o emprego da eletrovaporização auxilia no clareamento oncológico da margem de ressecção cirúrgica (Sugarbaker, 1996b).

O princípio oncológico de ressecção em bloco das estruturas e vísceras deve ser respeitado. Procedimentos de reconstrução tipo anastomose intestinal podem ser efetuados antes ou depois da fase sucessiva, que é a QHIP. As ostomias de proteção são indicadas em casos de anastomoses intestinais de alto risco (Kusamura et al., 2006) e após a QHIP.

## 8.2. Anexo 2 – A quimio-hipertermia intraperitoneal: descrição técnica

A preparação da QHIP inicia-se após o término da CCR, com a paciente ainda em anestesia geral. Inserem-se quatro catéteres Tenckhoff na cavidade abdomino-pélvica: um de entrada no recesso subdiafragmático direito e um outro, também de entrada, na pélvis profunda. Outros dois catéteres de saída são posicionados no recesso subdiafragmático esquerdo e na pélvis superficial (Deraco et al., 2003). Quatro termômetros são utilizados para a monitorização contínua das temperaturas dos catéteres (de entrada e saída) e em cavidade abdominal superior e pélvica. Como a QHIP é realizada com a técnica de abdome fechado, a cavidade é fechada temporariamente com sutura de pele contínua (Figura 3).

Os catéteres são conectados através de um circuito extracorpóreo (Figura 3) com um aparelho de perfusão. Este aparelho (Figura 4) contém uma bomba de circulação, um termostato e um aquecedor. Ele tem a função de controlar a velocidade de fluxo de líquidos dentro do circuito, assim como a sua temperatura, durante a perfusão. Vários centros estão utilizando o aparelho Performer LRT®, (RAND, Medolla [MO], Itália). O líquido que serve como veículo para a administração intraperitoneal das drogas é conhecido como *priming*, e deve circular no interior do sistema acima descrito. Ele pode ser de vários tipos: a) solução de diálise peritoneal (Stephens et al., 1999), solução fisiológica (Salle et al., 1993) ou uma composição de Normosol R (Abbott spa, Campoverde [LT], Itália) associado com Haemaccel (em proporção de 2:1) (Deraco et al., 2001). Assim que se

atinge a temperatura ideal de 42,5° C, a combinação de fármacos é adicionada ao *priming* e a perfusão propriamente dita se inicia, durando 60 a 90 minutos.

Os dois esquemas de drogas utilizados no *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* de Milão são: 1) Cisplatina (CDDP) 25mg/m<sup>2</sup>/l associada a Mitomicina C (MMC-3.3) mg/m<sup>2</sup>/l; 2) Cisplatina (CDDP-43) mg/l de *priming* associada a Doxorubicina (Dx) 15,25mg/l de *priming* (Deraco et al., 2001; Rossi et al., 2002).

Durante a perfusão a paciente é rigorosamente monitorizada em relação à temperatura central, medida através de um termômetro em rinofaringe. Procura-se minimizar os efeitos sistêmicos da hipertermia com o resfriamento externo do crânio com saco de gelo, irrigação vesical contínua como soro fisiológico à baixa temperatura e administração de antipirético, caso a temperatura central seja superior a 38°C.

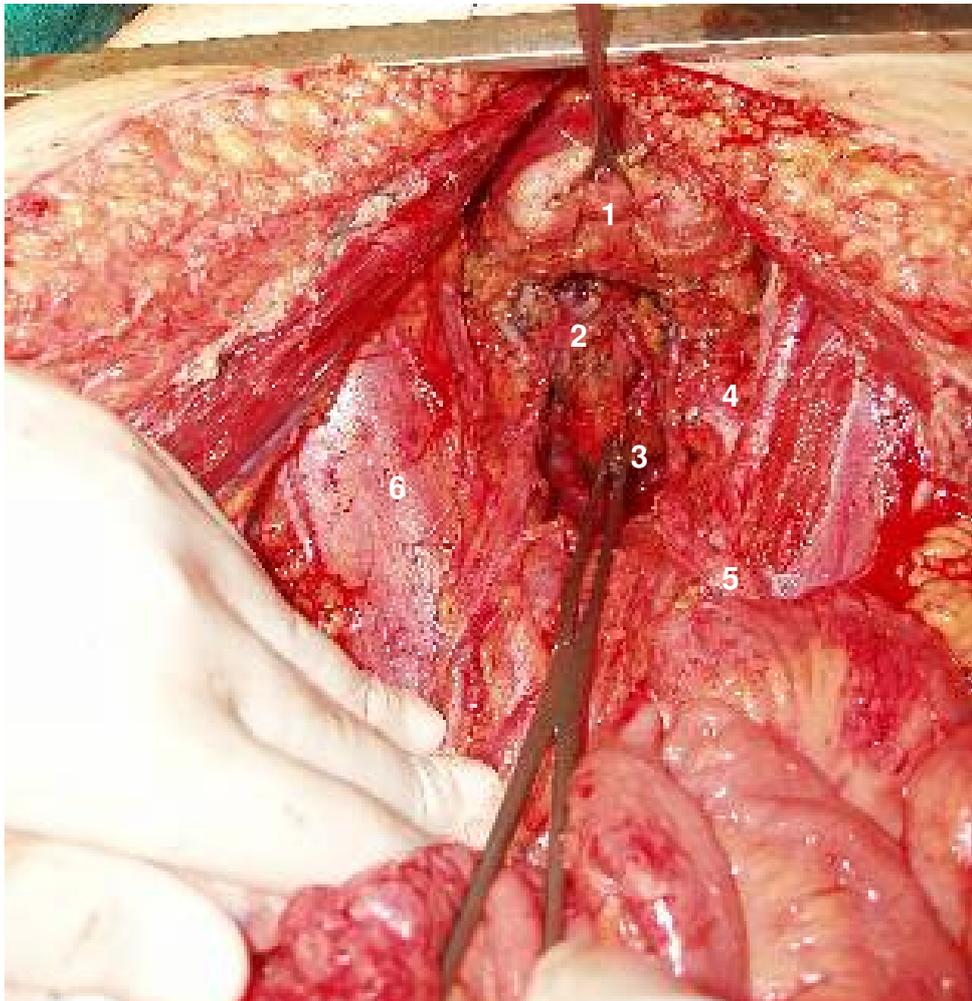
Uma vez terminada a perfusão, o *priming* é evacuado, reabre-se o abdome, realiza-se uma última exploração da cavidade e hemostasia. Antes do fechamento definitivo da parede abdominal, inserem-se drenos de tórax (nos casos em que tenha sido realizada a peritonectomia subdiafragmática) e quatro drenos abdominais (um na loja esplênica, um no espaço subdiafragmático direito e dois na pélvis).

A paciente permanece em Unidade de Terapia Intensiva por um período médio de três dias. Atenção especial deve ser dada à reposição dos derivados do sangue, já que é muito freqüente o fenômeno de exsudação intracavitária com expoliação massiva de proteínas e de albumina plasmática no período pós-operatório imediato. Realizam-se controles diários de hemograma completo,

eletrólitos, uréia, creatinina, enzimas hepáticas, proteínas plasmáticas, coagulograma e Rx de tórax.

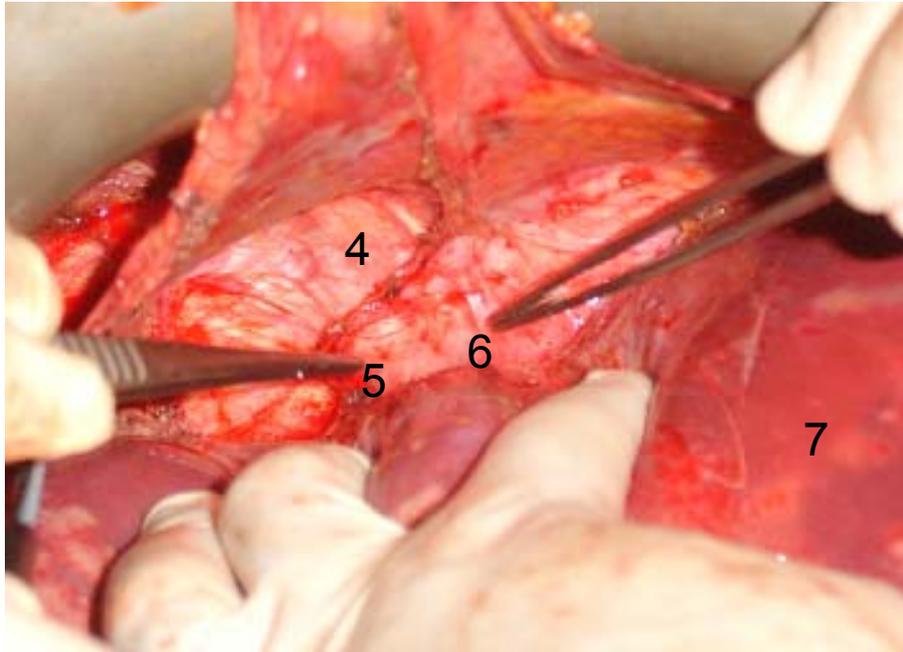
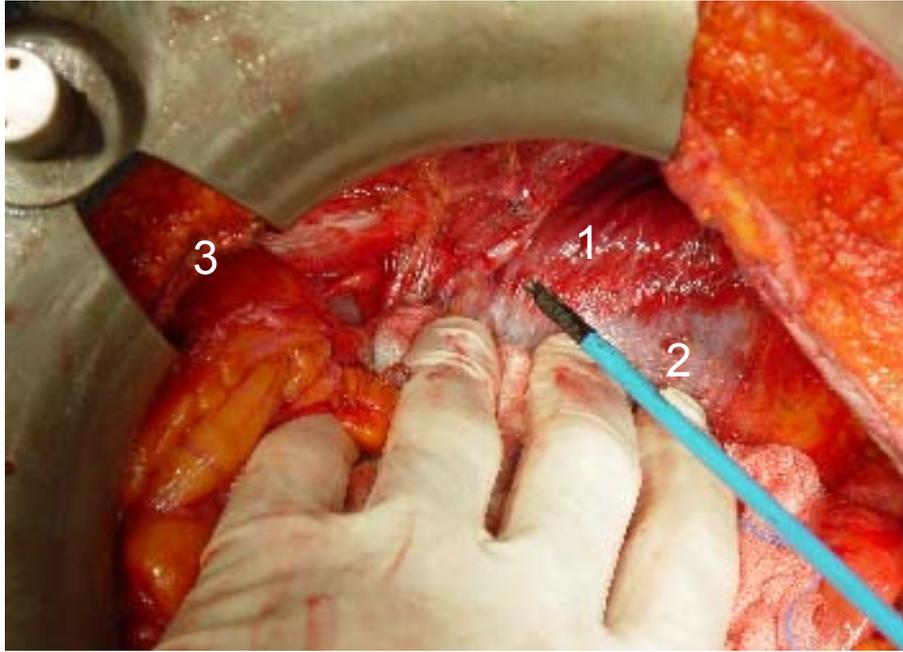
Com a transferência para a enfermagem estes controles passam a ser realizados em dias alternados. Inicia-se a nutrição parenteral total em todos os casos no segundo dia pós-operatório. A alimentação via oral inicia-se com a recuperação da peristalse gástrica e intestinal, caso não tenham sido realizadas anastomoses intestinais. Em caso de anastomoses intestinais, a paciente é mantida rotineiramente em jejum por sete dias e em nutrição parenteral total. Os drenos, de forma geral, são retirados quando o débito diário for inferior a 50ml/dia.

### 8.3. Anexo 3 – Figuras, Quadros e Tabelas



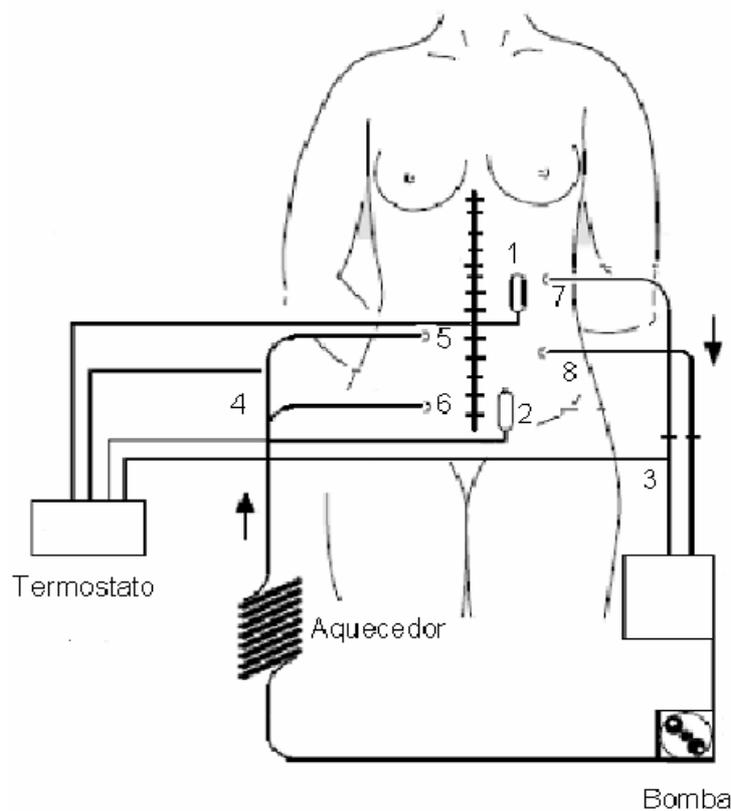
**1. Bexiga sem o revestimento peritoneal; 2. Coto distal da vagina; 3. Coto distal do reto; 4. Artéria ilíaca externa; 5. Ureter; 6. Músculo psoas**

**Figura 1: Aspecto da pélvis após resecção em bloco do útero, anexos, reto, cólon sigmóide e peritônio**



**1. Músculo diafragmático esquerdo; 2. Peritoneo diafragmático; 3. Apêndice xifóide; 4. Centro tendíneo do diafragma; 5 e 6. Emergência das veias supra-hepáticas; 7. Fígado**

**Figura 2: Peritonectomia diafragmática**



**Figura 3: Circuito extracorpóreo da quimio-hipertermia intraperitoneal**

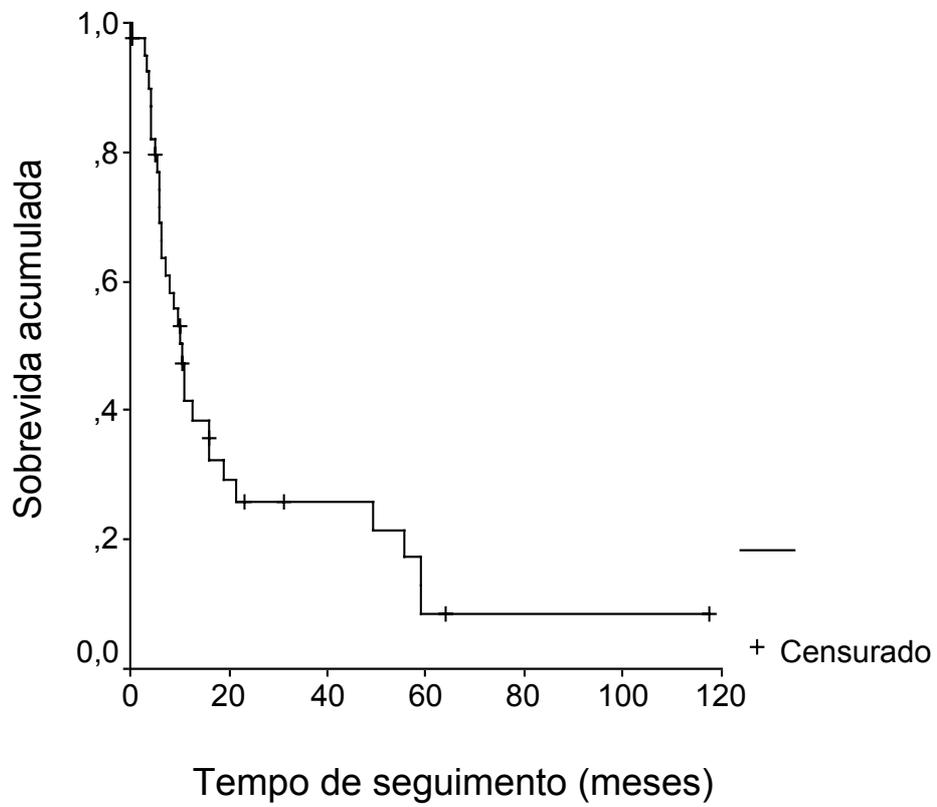
Esquema do circuito extracorpóreo da quimio-hipertermia intraperitoneal com a técnica de abdome fechado. O líquido (*priming*) contendo as drogas é propulsionado pela **Bomba** e preparado pelo **Aquecedor** a uma temperatura de 42,5°C. Em seguida, ele é infundido na cavidade abdomino-pélvica, através dos cateteres de Tenkhoff de entrada (**5 e 6**). Após circular dentro da cavidade, o *priming* é recolhido através dos cateteres de saída (**7 e 8**), para entrarem novamente no circuito. O **Termostato** controla a temperatura do sistema através de 4 probes localizados respectivamente no abdome superior (**1**), abdome inferior (**2**), na saída (**3**) e entrada (**4**) do circuito



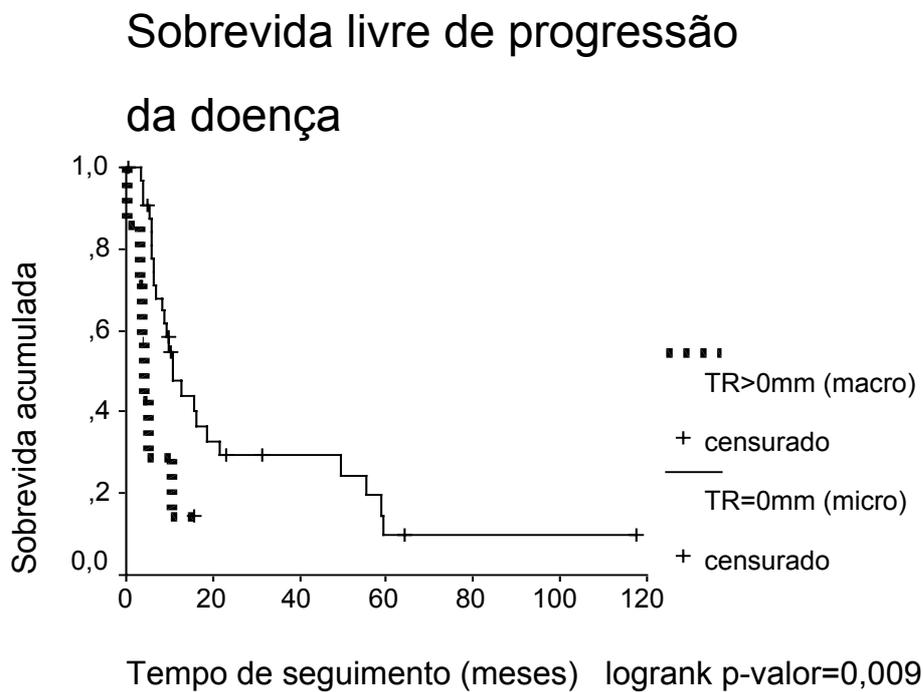
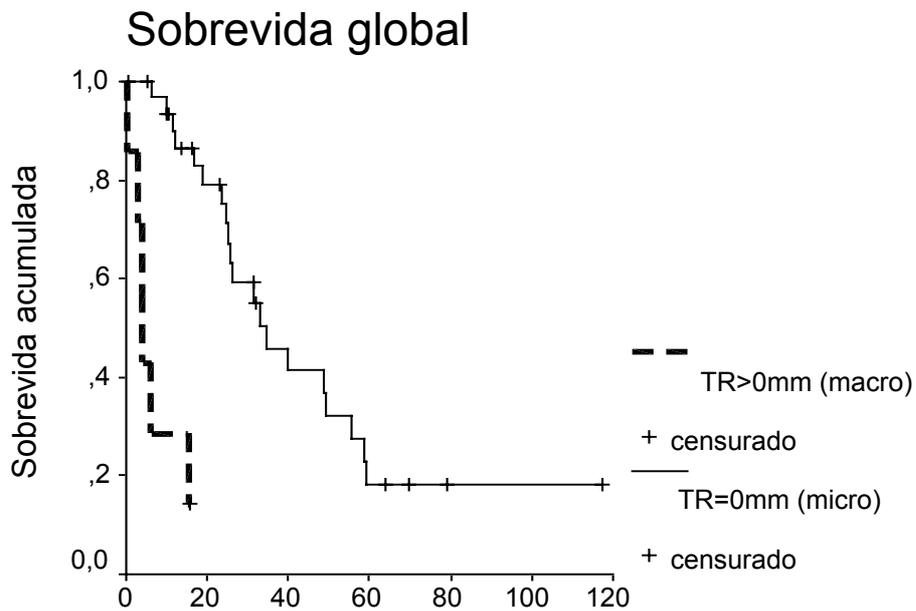
***Figura 4: Aparelho de perfusão utilizado na quimio-hipertermia intraperitoneal***

Tabela 1: Resultados cirúrgicos em mulheres com carcinoma epitelial avançado ou recidivado do ovário e descrição detalhada dos procedimentos de peritonectomia

<b>Procedimento cirúrgico</b>	<b>N</b>
Peritonectomia	
Diafragmática esquerda	4
Diafragmática direita	8
Cápsula de Glisson	2
Omento maior	17
Omento menor	9
Pélvica	13
Outros procedimentos cirúrgicos	
Ressecção de intestino grosso	12
Ressecção de intestino delgado	2
Colecistectomia	2
Esplenectomia	3
Histerectomia	4
Salpingo-ooforectomia bilateral	2
Apendicectomia	1
Linfadenectomia paraórtica e/ou pélvica	4
Outras ressecções	7
Anastomoses do trato gastrointestinal	18
Ostomia protetora	0
Duração média do procedimento em minutos (valores mínimo e máximo)	410 (240 - 660)
Nº de mulheres transfundidas	19
Média do Nº unidades de hemácia concentrada /mulher transfundida	1,7
Média do Nº de procedimentos de peritonectomia / paciente	2,7
Nº de casos com citorredução ótima (TR $\leq$ 2,5mm) (%)	33 (83%)
Média do tempo de hospitalização em dias (valores mínimo e máximo)	21 (8 a 59)

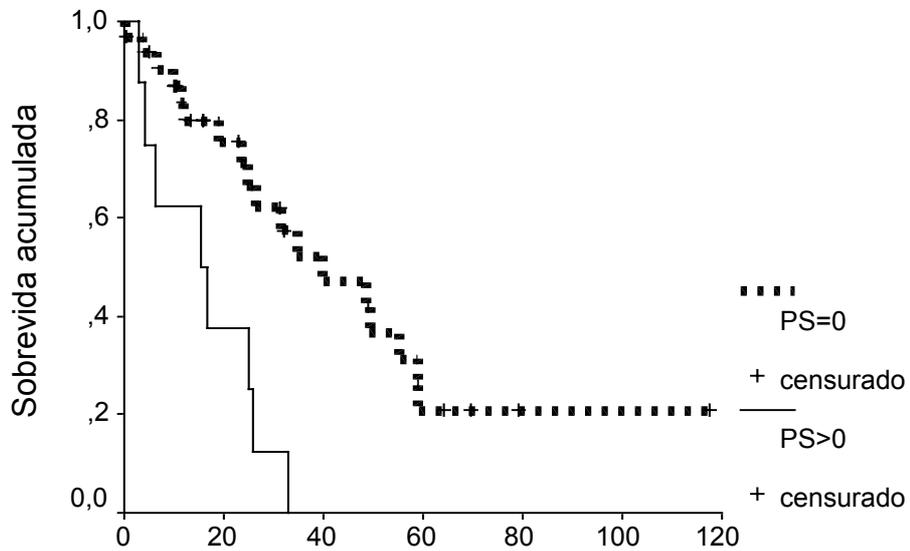


**Figura 5: Sobrevida livre de progressão da doença**



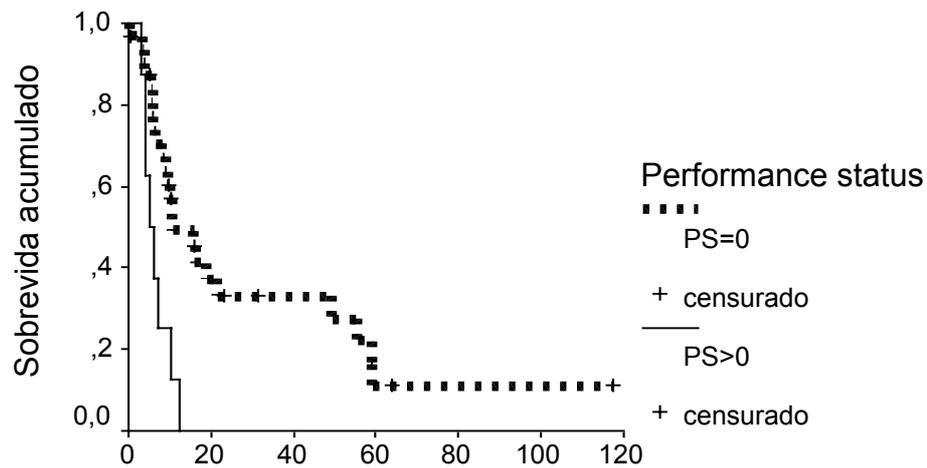
**Figura 6: Sobrevida global e livre de progressão da doença, de acordo com o tumor residual (TR)**

## Sobrevida global



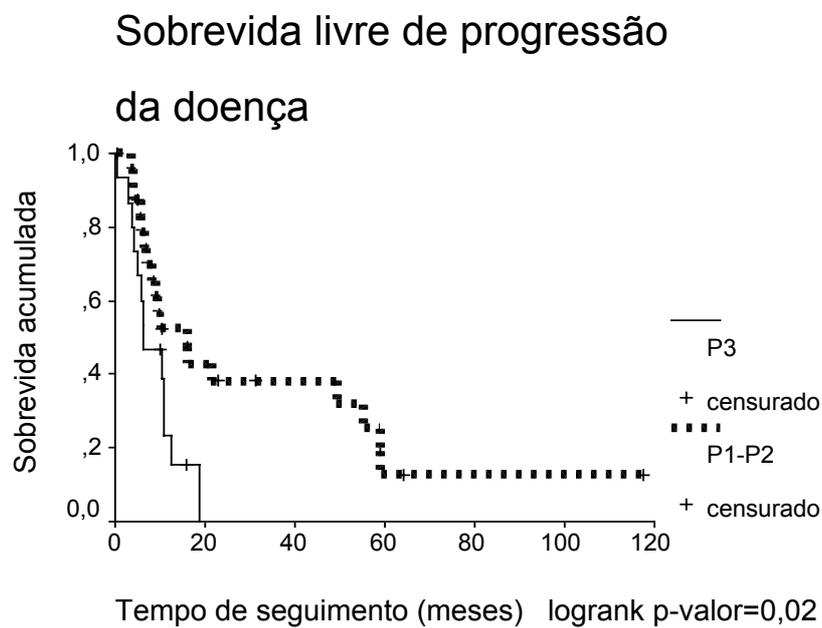
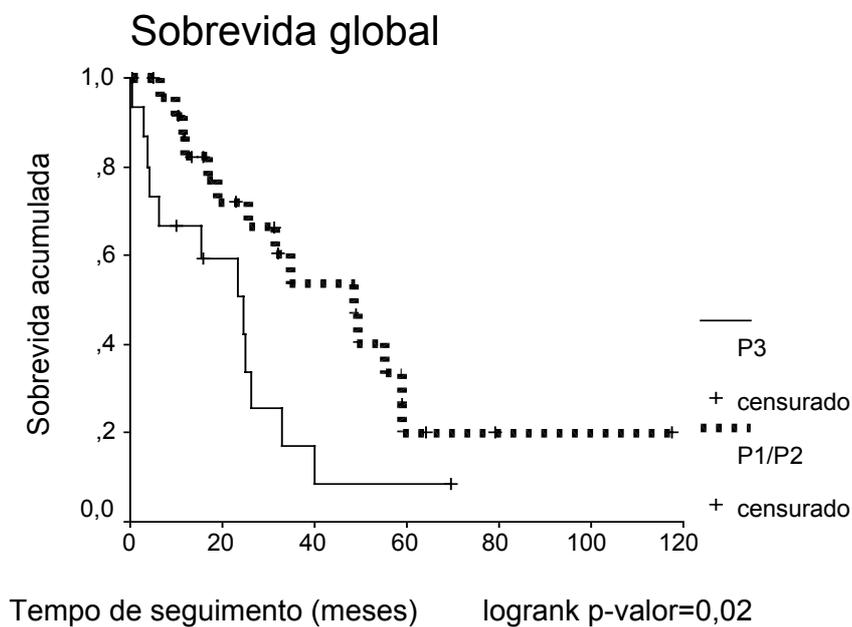
Tempo de seguimento (meses) logrank p-valor=0,001

## Sobrevida livre de progressão da doença



Tempo de seguimento (meses) logrank p-valor=0,003

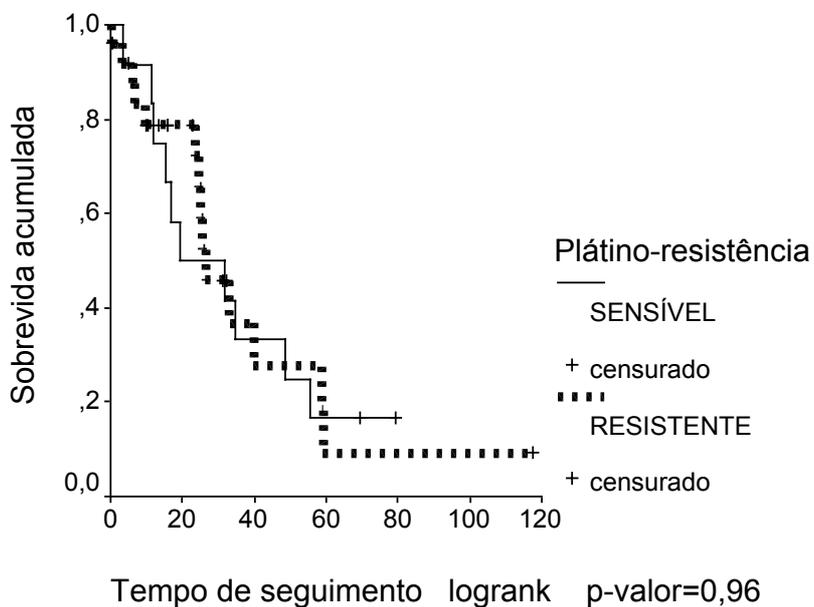
**Figura 7: Sobrevida global e livre de progressão da doença, de acordo com a performance status (PS) pré-operatória (OMS)**



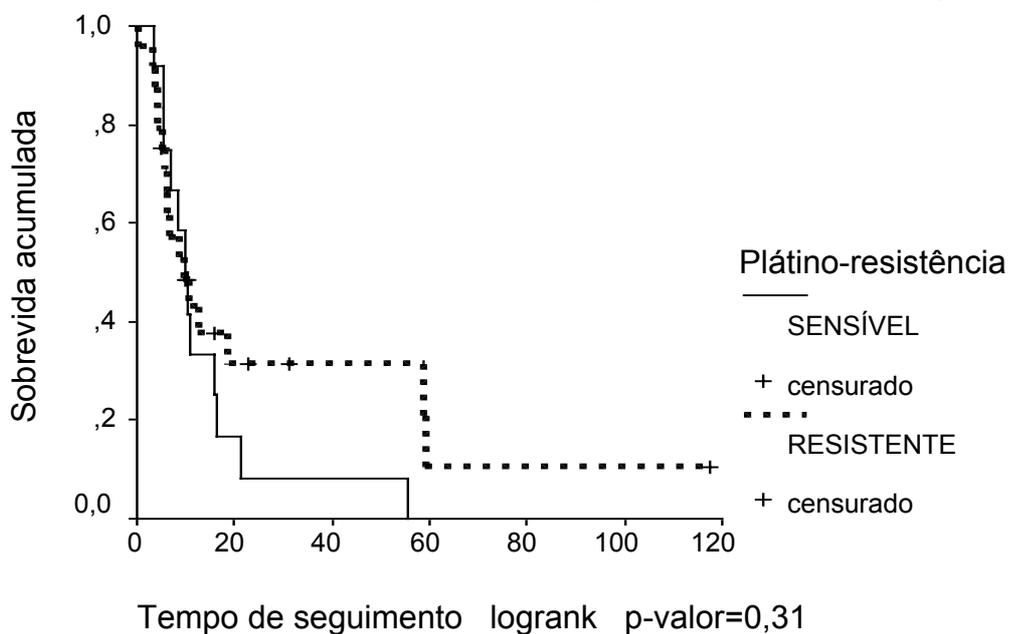
P1: doença restrita ao peritônio pélvico; P2: doença discretamente disseminada para o peritônio abdomino-pélvico; e P3: doença difusamente disseminada para toda a cavidade abdomino-pélvica.

**Figura 8: Sobrevida global e livre de progressão da doença, de acordo com a extensão da carcinomatose peritoneal**

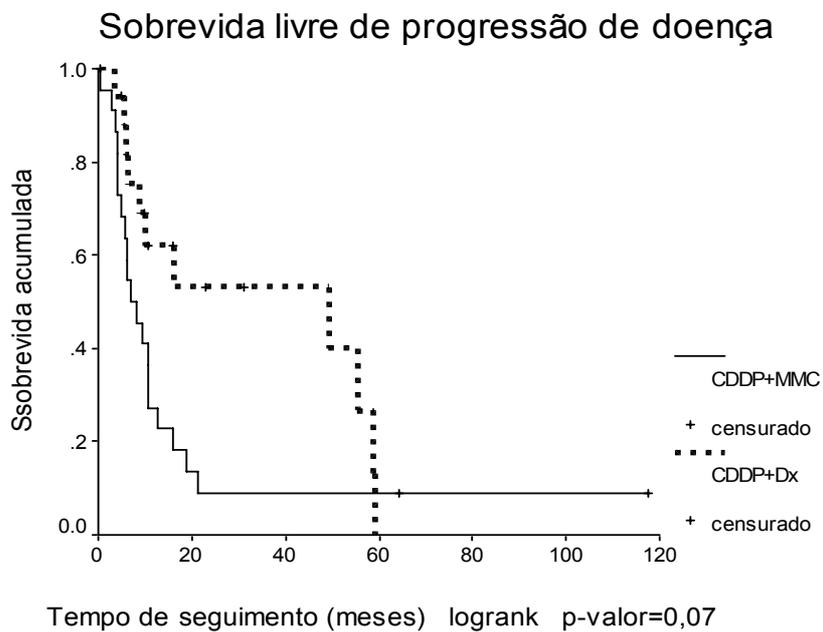
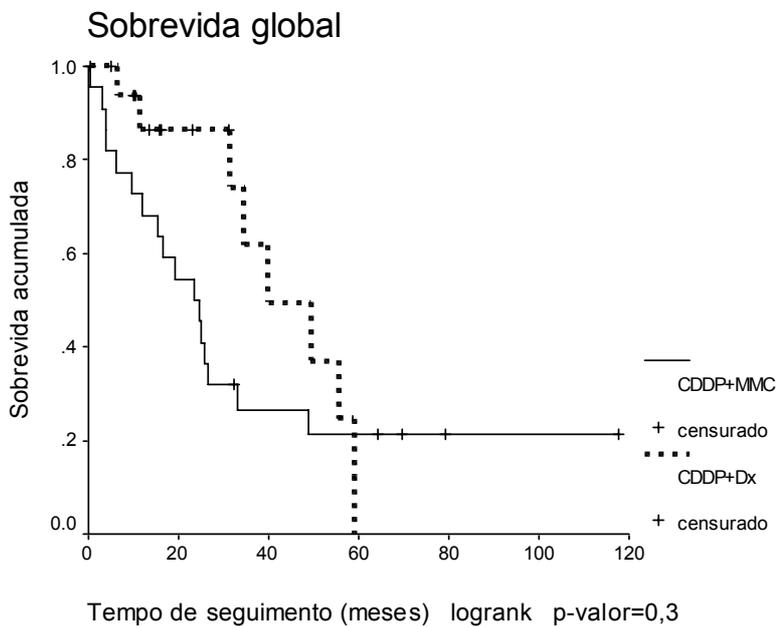
### Sobrevida global



### Sobrevida livre de progressão da doença



**Figura 9: Sobrevida global e livre de progressão da doença, de acordo com a plátino-resistência**



CDDP: Cisplatina; MMC: mitomicina-C, Dx: doxorubicina

**Figura 10: Sobrevida global e livre de progressão da doença de acordo com o esquema de drogas utilizada na quimio-hipertermia intraperitoneal**

**Quadro 1: Resultados dos principais trabalhos com a terapia locorregional no câncer de ovário**

Referência	N	Tipo de complicações	Nº de complicações Grau III-IV *	Morbidade Grau II-IV (%)	Toxicidade	Mortalidade (%)
Presente estudo	40	1 fístula inestestinal, 1 linfocele, 1 obstrução intestinal (2 casos/3 complicações Grau II)	0	5	8% hematológica Grau 2, 5% renal Grau 2, 3% gastrointestinal Grau 2	0
Hager et al., 2001	36	-	0	0	14% gastrointestinal Grau 2, 27% gastrointestinal Grau 3, 5% hematológica Grau 2, 1% plaquetopenia Grau 4	0
Chatzigeorgiou et al., 2003	20	-	0	0	0%	0
Piso et al., 2004	19	2 fístulas anastomóticas, 1 sangramento abdominal, 2 abscesso abdominal, 1 sepse, 1 pancreatite, 1 pneumonia e 1 neurológica	3	37	0%	5
Zanon et al., 2004	30	1 perfurações intestinal, 1 colecistite acalculosa, 1 fistula anastomótica e 1 derrame pleural massivo;	4	17	3% plaquetopenia Grau 4	3
Ryu et al., 2004	57	4 perforações intestinais, 6 obstruções intestinais, 3 sepSES, 2 hérnias abdominais	15	29	4% renal †	4
Gori et al., 2005	29	1 hérnia abdominal	0	5	0%	0

\* tratadas no pós-operatório imediato com reoperação, ou procedimento radiológico, ou com internação em unidade de terapia intensiva; † grau não especificado

**Quadro 2: Fatores prognósticos no câncer de ovário tratado com terapia locorregional**

Referência	N	Idade	Performance Status pré-operatório	Nº de linhas de QT sistêmica prévia	Estádio	Extensão da carcinomatose peritoneal antes da CCR+QHIP	Metástase linfonodal	Metástase hepática	Subtipo histológico	Grau histológico	Plátino Resistência	Extensão da CCR	Tumor Residual	QHIP
Presente estudo	40	NS	Sig	NS		Sig			NS	NS	NS	NS	Sig	
Chatzigeorgiou et al., 2003	20												Sig	
Piso et al., 2004	19					Sig	Sig	Sig					NS	
Zanon et al., 2004	30												Sig	
Ryu et al., 2004	57*	Sig			Sig								Sig	Sig
Gori et al., 2005	29													NS

N: número de mulheres no estudo; QT: quimioterapia; CCR: cirurgia de citorredução; QHIP: quimio-hipertermia intraperitoneal; Resist: resistência; Sig.: Estatisticamente significativo; NS: Estatisticamente não significativo. \* estudo retrospectivo com grupo-controle que não recebeu a QHIP.

#### 8.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milão



ISTITUTO NAZIONALE  
PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI

10 94

20133 milano - via venezian, 1 - tel. (02) 2664.572 - 7060.0518 - fax 7069.1191

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Dott. M. Vaglini  
Vice Direttore  
Oncologia Chirurgica B  
Sede

c.p.c. Prof. G. De Palo

Milano, 12 luglio 1994  
Prot. 543/94

Caro Dottor Vaglini,

desidero comunicarLe che il protocollo "**Chemioipertermia intraperitoneale. Sperimentazione di una nuova tecnica nel trattamento della carcinosi**" e' stato approvato dal Comitato Etico nella seduta del 11 luglio 1994.

Con viva cordialita'

  
Prof. Franco Rilke

FR/ac

## 8.5. Anexo 5 – Banco de dados

	Iniciais	Idade	Performance status	QT pre	Nº linhas QT	exten carcinomatose	Subtipo histolog	Grau	Estadio	Plátino-resistencia	Data Cirurgia	Contexto da ccr+QHIP	Nº anastom	Omento	Subdiafragma E	Baço
1	IA	59	2	PLATIN-B	2	P3	seroso	3	III	R	01/03/1995	recidiva	0	0	0	0
2	BM	55	0	PLATIN-B	1	P2	seroso	3	?	R	13/03/1995	laparotomia revisão	0	0	0	0
3	CR	51	0	PLATIN-B	4	P3120	seroso	3	IV	R	12/04/1995	recidiva	2	0	0	0
4	SAM	52	0	PLATIN-B	1	P3	mucoso	3	III	S	28/04/1995	recidiva	0	0	0	0
5	VR	41	0	TAXOLO-B	2	P3	mucoso	3	III	R	18/05/1995	recidiva	0	0	0	0
6	FF	47	0	PLATIN-B	3	P2	seroso	1	III	S	16/06/1995	recidiva	0	0	0	0
7	NMG	49	0	PLATIN-B	2	P2	seroso	3	III	R	26/06/1995	recidiva	0	0	0	0
8	TG	64	1	PLATIN-B	2	P1	seroso	3	III	S	03/08/1995	recidiva	0	0	0	0
9	GL	45	0	PLATIN-B	4	P2	seroso	3	III	S	13/09/1995	recidiva	0	0	0	0
10	DGS	30	2	PLATIN-B	1	P3	seroso	3	III	?	05/10/1995	recidiva	1	0	0	0
11	GD	53	0	PLATIN-B	1	P1	seroso	3	III	S	06/10/1995	laparotomia revisão	0	0	0	0
12	LS	48	1	PLATIN-B	3	P3	seroso	3	III	R	09/11/1995	recidiva	3	0	0	0
13	MA	49	0	PLATIN-B	3	P3	seroso	2	III	R	22/12/1995	recidiva	0	0	0	0
14	FA	64	1	PLATIN-B	2	P3	seroso	3	III	R	15/01/1996	recidiva	0	0	0	0
15	MC	47	0	PLATIN-B	2	P3	seroso	2	III	S	26/01/1996	recidiva	0	1	0	0
16	AAM	52	1	PLATIN-B	3	P2	seroso	2	IV	R	31/01/1996	recidiva	1	0	0	0
17	ID	58	0	PLATIN-B	1	P1	seroso	3	III	S	29/03/1996	recidiva	0	0	0	0
18	GA	47	0	PLATIN-B	3	P3	seroso	3	III	R	13/05/1996	recidiva	0	1	0	0
19	LMR	56	1	PLATIN-B	1	P3	seroso	2	III	R	14/05/1996	laparotomia revisão	0	0	0	0
20	GD	56	0	PLATIN-B	1	P2	seroso	2	III	R	22/04/1997	recidiva	0	1	0	0
21	BF	56	0	PLATIN-B	2	P3	seroso	2	III	S	12/09/1997	recidiva	0	0	0	0
22	NE	59	0	?	1	P1	?	3	III	?	16/01/1999	laparotomia revisão	0	0	0	0
23	MM	55	0	PLATIN-B	1	P2	seroso	3	III	R	13/05/1999	laparotomia revisão	0	0	0	0
24	FL	62	0	PLATIN-B	1	P1	seroso	3	III	R	01/06/1999	laparotomia revisão	0	1	0	0
25	MA	56	0	PLATIN-B	2	P2	mucoso	3	?	?	27/07/1999	recidiva	1	1	0	0
26	LL	48	0	PLATIN-B	1	P2	endometriode	3	III	S	27/09/1999	recidiva	1	1	0	1
27	PMV	68	0	PLATIN-B	1	P2	seroso	3	?	R	04/10/1999	recidiva	2	1	0	0
28	LS	43	0	PLATIN-B	5	P1	seroso	3	III	S	20/12/1999	recidiva	2	0	0	0
29	DA	56	0	TAXOLO/PLATIN	4	P3	seroso	3	III	R	18/01/2000	recidiva	0	1	1	1
30	MR	50	0	TAXOLO/PLATIN	1	P2	seroso	2	III	S	15/06/2000	laparotomia revisão	0	1	0	0
31	MD	45	0	TAXOLO/PLATIN	1	P3	seroso	3	III	R	22/05/2000	laparotomia revisão	0	1	0	0
32	DEMC	54	0	TAXOLO/PLATIN	3	P1	seroso	3	III	S	04/04/2002	recidiva	0	0	0	0
33	CL	52	0	TAXOLO/PLATIN	1	P1	seroso	2	III	R	17/04/2002	laparotomia revisão	0	1	0	0
34	VG	56	0	TAXOLO/PLATIN	1	P1	seroso	3	III	R	20/12/2002	recidiva	0	1	0	0
35	BMG	62	0	TAXOLO/PLATIN	1	P1	seroso	3	III	R	22/01/2003	laparotomia revisão	0	1	1	0
36	SC	59	0	TAXOLO/PLATIN	1	P3	seroso	2	IV	R	12/09/2003	laparotomia revisão	1	1	0	1
37	ST	56	0	TAXOLO/PLATIN	1	P2	seroso	2	III	R	25/09/2003	recidiva	1	1	0	0
38	CA	39	0	TAXOLO/PLATIN	1	P2	seroso	2	III	R	05/11/2003	laparotomia revisão	1	1	1	0
39	VR	52	0	TAXOLO/PLATIN	1	P1	seroso	3	III	R	04/06/2004	recidiva	1	0	1	0
40	MRoc	64	0	TAXOLO/PLATIN	1	P1	seroso	2	III	R	02/11/2004	laparotomia revisão	1	1	0	0

Subdiafragma	Glisson	Coleciste	Estomag	Peq Omento	Pélv	Reto-sigma	Colon D	Cólon E	cólon T	Int delgado	útero	Anexos	Apêndice Cecal	Linfonodos paraaórticos	Linfonodos pélvicos	outras resseções
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	2
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

Extensão da cirurgia de citoredução	TR	Esquema de drogas na QHIP	duração proc (min)	Transf Hemac	Anemia	Leucopenia	Neutropenia	Tox Gastroint	Tox renal	Tox cardiol	Tox neuro	Alopécia	Tox global
2	2,5mm	cddp+mmc	390.0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	2
1	0	cddp+mmc	300.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+mmc	480.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2,5mm	cddp+mmc	300.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	360.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	330.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	360.0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	300.0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1
1	0	cddp+mmc	270.0		0	0	0	0	1	0	0	0	1
2	2,5mm	cddp+mmc	420.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	280.0		1	nd	nd	0	0	0	0	0	1
2	0	cddp+mmc	600.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+mmc	315.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2,5mm	cddp+mmc	240.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+mmc	480.0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2
2	0	cddp+mmc	285.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	390.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2,5mm	cddp+mmc	240.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+mmc	420.0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
2	0	cddp+mmc	350.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2,5mm a 2cm	cddp+mmc	285.0		0	0	0	0	2	0	0	0	2
1	0	cddp+mmc	270.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	490.0		0	0	0	0	1	0	0	0	1
2	0	cddp+dx	560.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	540.0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	490.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	440.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	545.0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
3	2,5mm a 2cm	cddp+dx	590.0	2	0	nd	nd	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+dx	590.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	400.0	3	0	2	2	0	0	0	0	0	2
1	0	cddp+dx	400.0		0	0	0	1	0	0	0	0	1
2	0	cddp+dx	420.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	cddp+dx	300.0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	cddp+dx	240.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	cddp+dx	600.0	5	2	0	0	1	0	0	0	0	2
2	0	cddp+dx	480.0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	cddp+dx	480.0		2	2	2	1	0	0	0	0	2
1	0	cddp+dx	540.0		2	2	0	0	0	0	0	0	2
2	0	cddp+dx	660.0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1

Complicações pós-operatórias	Grau complic	Mortalidade operat	tempo internação	MET DIST	Recidiva abdominal	tempo seguim	Morte	interv livre prog	Progressão
0	I	0	21	0	1	6,1	1	5,1	1
0	I	0	15	0	0	117,6	0	117,6	0
0	I	0	27	Fígado+ cérebro pâncreas	1	23,4	1	10,8	1
0	I	0	21	0	0	15,4	1	10,5	1
0	I	0	11	Fígado	0	24,7	1	18,8	1
0	I	0	26	Fígado + baço + pélvica	1	48,7	1	21,4	1
0	I	0	9	0	1	32,2	0	9,5	1
0	I	0	14	0	1	16,7	1	7	1
0	I	0	20	0	1	79,2	0	15,9	1
0	I	0	28	0	0	4,0	1	4	1
0	I	0	21	0	1	19,1	1	5,7	1
0	I	0	20	0	0	25,1	1	6,3	1
0	I	0	24	0	1	26,4	1	6,1	1
0	I	0	29	0	0	3,0	1	3	1
0	I	0	35	0	1	69,6	0	10,8	1
0	I	0	20	pulmonar	1	25,7	1	4,1	1
0	I	0	47	0	1	12,0	1	8,2	1
0	I	0	20	0	0	0,3	1	0,3	1
0	I	0	15	linfonodos a distancia	1	33,0	1	12,6	1
0	I	0	22	pulmão	0	9,8	1	4,1	1
0	I	0	26	0	0	3,7	1	3,7	1
0	I	0	12	0	0	64,1	0	64,1	0
0	I	0	22	0	0	59,1	1	59,1	1
0	I	0	36	0	0	58,9	1	58,9	1
0	I	0	27	0	0	49,3	1	49,3	1
0	I	0	15	0	0	55,4	1	55,4	1
0	I	0	24	0	1	6,5	1	6,5	1
fistula anastomótica colorretal	II	0	59	Fígado	1	34,6	1	10	1
0	I	0	12	0	0	15,9	0	15,9	0
0	I	0	22	0	1	31,5	1	16,2	1
0	I	0	19	Fígado	0	39,9	1	5,9	1
0	I	0	13	cérebro	0	11,4	1	5,5	1
0	I	0	9	0	0	31,2	0	31,2	0
0	I	0	8	0	0	23,0	0	23	0
0	I	0	10	0	1	16,0	0	8,9	1
0	I	0	13	0	0	9,9	0	9,9	0
0	I	0	15	0	1	13,5	0	3,5	1
0	I	0	12	0	0	10,5	0	10,5	0
linfocele/obstrução intestinal	II	0	12	0	0	5,1	0	5,1	0
0	I	0	15	0	0	0,5	0	0,5	0