



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica**

AMANDA SANTOS PEREIRA

**REPETIDA PERFUSÃO INTRAPERITONEAL QUIMIOTERÁPICA
NORMOTÉRMICA VIA MINIMAMENTE INVASIVA COM TAXANO ASSOCIADO À
CAPECITABINA E OXALIPLATINA COMO TERAPIA DE INDUÇÃO EM
PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO E ASCITE MALIGNA:
UM ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL FASE II**

**Rio de Janeiro
2025**

AMANDA SANTOS PEREIRA

**REPETIDA PERFUSÃO INTRAPERITONEAL QUIMIOTERÁPICA
NORMOTÉRMICA VIA MINIMAMENTE INVASIVA COM TAXANO ASSOCIADO À
CAPECITABINA E OXALIPLATINA COMO TERAPIA DE INDUÇÃO EM
PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO E ASCITE MALIGNA:
UM ESTUDO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL FASE II**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Cirurgia Oncológica.

Orientador: Dr. Odilon de Souza Filho

Revisão: Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

P436r Pereira, Amanda Santos.

Repetida perfusão intraperitoneal quimioterápica normotérmica via minimamente invasiva com taxano associado à capecitabina e oxaliplatina como terapia de indução em pacientes com câncer gástrico avançado e ascite maligna: um estudo prospectivo observacional fase II. / Amanda Santos Pereira. – Rio de Janeiro, 2025.

18 f: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof Dr Odilon de Souza Filho.

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan.

1. neoplasias gástricas. 2. citologia positiva. 3. quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.
4. neoplasias peritoneais. 5. ascite. 6. gastrectomia. I. Souza Filho, Odilon de (Orient.).
- II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99433

AMANDA SANTOS PEREIRA

Repetida perfusão intraperitoneal quimioterápica normotérmica via minimamente invasiva com taxano associado à capecitabina e oxaliplatina como terapia de indução em pacientes com câncer gástrico avançado e ascite maligna: um estudo prospectivo observacional fase II

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Cirurgia Oncológica.

Aprovado em 24 de Fevereiro de 2025.

Nome do Orientador: Odilon de Souza Filho



Nome do Avaliador: Carlos Eduardo Santos Rodrigues



Dr. Carlos Eduardo Santos Rodrigues
Cirurgia Geral e Oncológica
Hepatobilial e Endoscopia

Rio de Janeiro

2025

*Dedico este trabalho ao Dr. Odilon
e ao Dr. Rondinelli, que muito incentivaram, que sempre me
apoaram e cujas participações foram essenciais para a
elaboração do presente trabalho.*

RESUMO

PEREIRA, Amanda Santos. Repetida perfusão intraperitoneal quimioterápica normotérmica via minimamente invasiva com taxano associado à capecitabina e oxaliplatina como terapia de indução em pacientes com câncer gástrico avançado e ascite maligna: um estudo prospectivo observacional fase II. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Cirurgia Oncológica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

De julho de 2019 a agosto de 2023, quatorze pacientes portadores de câncer gástrico (CG) com doença peritoneal (DP) associado à ascite foram tratados com Repetida Perfusão Intraperitoneal Quimioterápica Normotérmica via Videolaparoscópica (RIPPENC.VLP), utilizando quimioterápico Paclitaxel na dose de 30 mg/m², associado à quimioterapia sistêmica com Oxaliplatina e Capecitabina oral (CAPOX). Pacientes que tiveram desaparecimento da ascite, negativação da citologia peritoneal e desaparecimento da DP grosseira foram submetidos a ressecção gástrica sem realizar citorredução extensa ou tratamento quimioterápico intraperitoneal no ato operatório. O objetivo primário neste estudo foi a sobrevida global (SG), medida a partir do momento da primeira RIPPENC.VLP. Os objetivos secundários foram complicações peri-operatória e pós-operatórias do RIPPENC.VLP, taxa de controle da ascite, taxa de conversão da ascite e efeitos colaterais, taxa de ressecção gástrica após a administração RIPPENC.VLP e as complicações pós-operatórias pós cirurgia de conversão. Incluímos 14 pacientes no estudo, todos com citologia peritoneal positiva (CP+) e carcinomatose peritoneal (CP) associados à ascite. Realizamos 45 procedimentos de RIPPENC.VLP, em regime de internação day clinic com 2 horas de tempo médio de sala de cirurgia e 6 horas de tempo médio de internação (variando de 4 a 12). Os pacientes receberam uma média de 3 ciclos de RIPPENC.VLP (variação de 1 a 5). Não houve complicações relacionados a RIPPENC.VLP. Dos 14 pacientes tratados houve negativação da ascite em 9 casos (64,28%) e foi possível realizar ressecção em 6 casos (42,85%). A mediana de seguimento desde o primeiro RIPPENC.VLP foi de 10,4 meses (variando 1,1–32,8 meses), a sobrevida mediana global de todos os casos, desde o primeiro RIPPENC.VLP foi de 328 dias (IC95% 168,9 - 487,1) e a sobrevida de 1 ano foi 49,0% (\pm 13,6). Nos casos que foram ressecados a sobrevida foi de 80,0% (\pm 17,9) em 1 ano e 40,0% (\pm 21,9) em 2 anos e sobrevida mediana de 515,0 dias (IC95% 281,0-749,0). Nos pacientes que não foram ressecados a sobrevida em 1 ano foi de 29,6% (\pm 16,4) e a sobrevida mediana de 299 dias (IC95% 0-632,1). O tratamento locorregional com RIPPENC.VLP foi seguro e não apresentou complicações, permitindo negativar a ascite e em casos específicos foi possível realizar a ressecção em 42,85% dos pacientes tratados, havendo aumento da sobrevida. Estudos comparativos serão necessários para esclarecer os benefícios do tratamento.

Palavras-chave: câncer gástrico; citologia positiva; doença peritoneal; carcinomatose peritoneal; ascite; quimioterapia intraperitoneal; ressecção gástrica; gastrectomia.

ABSTRACT

PEREIRA, Amanda Santos. Repeated minimally invasive normothermic chemotherapy intraperitoneal perfusion with taxane associated with capecitabine and oxaliplatin as induction therapy in patients with advanced gastric cancer and malignant ascites: a prospective observational phase II study. Final paper (Medical Residency in Surgical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

From July 2019 to August 2023, fourteen patients with gastric cancer (GC) with peritoneal disease (PD) associated with ascites were treated with Repeated Videolaparoscopic Normothermic Chemotherapy Intraperitoneal Perfusion (RIPPENC.VLP), using chemotherapy drug Paclitaxel at a dose of 30 mg/m², associated with systemic chemotherapy with Oxaliplatin and oral Capecitabine (CAPOX). Patients who had disappearance of ascites, negative peritoneal cytology and disappearance of gross PD underwent gastric resection without undergoing extensive cytoreduction or intraperitoneal chemotherapy treatment during surgery. The primary endpoint in this study was overall survival (OS), measured from the time of first RIPPENC.VLP. Secondary objectives were perioperative and postoperative complications of RIPPENC.VLP, ascites control rate, ascites conversion rate and side effects, gastric resection rate after RIPPENC.VLP administration, and postoperative complications after conversion surgery. We included 14 patients in the study, all with positive peritoneal cytology (CP+) and peritoneal carcinomatosis (PC) associated with ascites. We performed 45 RIPPENC.VLP procedures. on an inpatient day clinic basis with an average operating room time of 2 hours and an average hospital stay of 6 hours (ranging from 4 to 12). Patients received a median of 3 cycles of RIPPENC.VLP (range 1 to 5). There were no complications related to RIPPENC.VLP. Of the 14 patients treated, ascites was negative in 9 cases (64.28%) and resection was possible in 6 cases (42.85%). The median follow-up since the first RIPPENC.VLP was 10.4 months (range 1.1–32.8 months), the median overall survival of all cases since the first RIPPENC.VLP was 328 days (95% CI 168.9 - 487.1) and the 1-year survival was 49.0% (\pm 13.6). In cases that were resected, survival was 80.0% (\pm 17.9) at 1 year and 40.0% (\pm 21.9) at 2 years, with a median survival of 515.0 days (95%CI 281.0-749.0). In patients who were not resected, 1-year survival was 29.6% (\pm 16.4) and the median survival was 299 days (95% CI (0-632.1). Locoregional treatment with RIPPENC.VLP was safe and presented no complications, allowing ascites to be negative and in specific cases it was possible to perform resection in 42.85% of treated patients, resulting in an increase in survival. Comparative studies will be necessary to clarify the benefits of treatment.

Keywords: gastric cancer; positive cytology; peritoneal disease; peritoneal carcinomatosis; ascites; intraperitoneal chemotherapy; gastric resection; gastrectomy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 — Distribuições de frequências simples quanto às características clinicopatológicas e tratamento	6
Figura 1 — Fluxograma demonstrativo do estudo do RIPPENC.VLP	7
Tabela 2 — Características dos pacientes com ascite tratados com RIPPENC.VLP	8
Figura 2 — Curvas de sobrevida global	9

LISTA DE ABREVIATURAS

CAPOX	Capecitabina e Oxaliplatina
CF	Citometria de Fluxo
CG	Câncer Gástrico (CG)
CP	Carcinomatose Peritoneal
CP+	Citologia Peritoneal Positiva
DP	Doença Peritoneal
HIPEC VLP	Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica Videolaparoscópica
ICP	Índice de Carcinomatose Peritoneal
LP	Lavado Peritoneal
PIPAC	Quimioterapia Aerossolizada e Pressurizada Intraperitoneal
PTX	Paclitaxel
PTX-IP	Paclitaxel Intraperitoneal
QTIP	Quimioterapia Intraperitoneal
RIPENC	Quimioterapia Intraperitoneal Repetida
RIPPENC.VLP	Repetida Perfusion Intraperitoneal Quimioterápica Normotérmica Via Videolaparoscópica
SG	Sobrevida Global

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MÉTODOS	3
2.1	<i>DESENHO Do TRATAMENTO</i>	4
2.2	<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</i>	5
3	RESULTADOS.....	6
4	DISCUSSÃO	10
5	CONCLUSÃO.....	13
	REFERÊNCIAS.....	14

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico (CG) é o décimo câncer mais comum e a terceira causa mais comum de mortes relacionadas ao câncer, sendo responsável por quase 800.000 mortes em todo o mundo¹. O CG metastático é considerado uma doença incurável com sobrevida média de apenas 4 a 8 meses. Estudos randomizados prévios demonstraram que a quimioterapia sistêmica pode prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente²⁻⁵.

A Carcinomatose Peritoneal (CP) e a Citologia Peritoneal Positiva (CP+) do CG são classificadas como doença metastática ou estádio IV, de acordo com o American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8^o edição. Essas formas de metástase estão associadas a mau prognóstico, com taxas medianas de sobrevida global (SG) de 4 a 8 meses⁶⁻¹¹. Cerca de 36% dos pacientes portadores de CG terão CP ou CP+ na laparoscopia de estadiamento¹². A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) atualmente recomenda terapia sistêmica paliativa ou cuidados de suporte para esse grupo de pacientes¹³, da mesma forma a Japanese Gastric Cancer Association classifica a CP+ e CP como doença M1 e não recomenda ressecção¹⁴.

Ascite maligna ocasionada por disseminação peritoneal é uma condição debilitante e os tratamentos convencionais não podem ser vistos como padrões de cuidado, pois tendem a perder eficácia ao longo do tempo. A característica clínica mais comum em pacientes com ascite é o aumento progressivo da distensão abdominal, resultando em dor, desconforto, anorexia, dispneia, perda de proteína acelerando a caquexia, e, portanto, o estado físico continua a declinar com uma piora na qualidade de vida^{15,16}. Pacientes com CG com DP evoluem com ascite maligna e tendem a ter um prognóstico pior. Evidências recentes indicam que a ascite maligna pode estar associada à alta malignidade e mau prognóstico do CG com DP, mas um consenso relevante até o momento não foi alcançado¹⁷.

Atualmente, a quimioterapia é a principal terapia para o câncer gástrico com metástase peritoneal. Apesar da grande melhora no tratamento multimodal, o prognóstico permanece ruim^{6,17,18}.

A combinação de cirurgia citorreductora e HIPEC usando drogas como mitomicina, cisplatina e oxaliplatina tem sido realizada há muitos anos. No entanto, a sobrevida mediana dos pacientes é de 9,2~11,5 meses e a sobrevida em 1 ano não excedeu 50%. A morbidade dessas estratégias foi de 14,7~88%, com mortalidade

significativa, sendo necessária seleção rigorosa de pacientes¹⁹. O prognóstico dos pacientes com CG com disseminação peritoneal permanece muito ruim, mesmo com o desenvolvimento de quimioterapia e terapia-alvo.^{20,21}

A quimioterapia intraperitoneal repetida (RIPENC) utilizando quimioterápico do tipo taxanos em condições normotérmicas tem sido empregada no Japão no tratamento de pacientes portadores de CG que apresentam DP. A administração de quimioterapia intraperitoneal (QTIP) pode atingir uma maior exposição do medicamento na cavidade peritoneal e com reduzida toxicidade sistêmica e melhora a tolerância dos pacientes^{20,23}.

A efetividade de estratégias envolvendo administração direta intraperitoneal de drogas quimioterápicos ou imunoterápicas tem sido amplamente examinada^{16,24-27}. Um problema é que a maioria das drogas é rapidamente absorvida pela corrente sanguínea em administração direta na cavidade peritoneal, reduzindo a diferença entre administração intraperitoneal e sistêmica e dificultando a obtenção de maiores concentrações intraperitoneais por tempo mais prolongado.

O objetivo deste ensaio clínico foi realizar RIPPENC neoadjuvante através de uma abordagem minimamente invasiva em pacientes com CG portadores de CP e ascite. Pacientes que apresentaram negativação da ascite, da CP+, da CP e que não apresentavam doença extra gástrica foram candidatos a gastrectomia.

2 MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo fase II, braço único, realizado no período de julho de 2019 a agosto de 2023, desenvolvido no Instituto Nacional de Câncer e aprovado no CEP com CAEE 25619913.9.0000.5274. Pacientes com idade ≥ 18 anos, que apresentavam CG estádio IV com ascite foram elegíveis e foram tratados com Repetida Perfusion Intraperitoneal Quimioterápica Normotérmica Via Videolaparoscópica (RIPPENC.VLP) utilizando quimioterápico Paclitaxel na dose de 30 mg/m², associado à quimioterapia sistêmica com Oxaliplatina e Capecitabina oral (CAPOX). Os pacientes que não apresentavam metástase à distância foram elegíveis após o estadiamento VLP e a confirmação da citologia positiva. Avaliamos a presença e o volume de célula neoplásica no lavado peritoneal (LP) pelo valor da citometria de fluxo (CF) avaliando os níveis de expressão de células CD44+/CD326 e a presença de CP através do índice de carcinomatose peritoneal (ICP)²⁸.

Utilizamos nesse estudo a avaliação da presença de célula neoplásica na cavidade peritoneal pela análise da citometria de fluxo (CF), que é uma metodologia que permite uma análise multiparamétrica de conteúdo celular em um meio líquido. A sensibilidade e especificidade deste método permite resultados de forma rápida e segura. Utilizando um painel de anticorpos monoclonais específicos é possível identificar e quantificar células tumorais metastáticas. A pesquisa da molécula CD326 associada a expressão da molécula CD44 fornece informações importantes para o prognóstico de pacientes portadores de CG.

Os critérios de inclusão adicionais incluíram performance status 2 (Eastern Cooperative Oncology Group), a contagem de leucócitos $\geq 3000/\mu\text{l}$, a contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1500/\text{IL}$, a contagem plaquetária $\geq 100.000/\text{IL}$, a creatinina sérica 1,5 mg/dL, os níveis de aspartato transaminase e alanina transaminase 5 vezes o limite superior ao normal e o ICP ≤ 21 .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Câncer e o consentimento informado foi obtido de cada participante.

Os pacientes foram submetidos RIPPENC.VLP com intervalo de 3 semanas entre os procedimentos. Pacientes com lavados peritoneais negativos, sem evidência laparoscópica de CP e na ausência de imagem de metástases à distância, foram submetidos à ressecção do tumor sem realizar citorredução extensa ou associado à QTIP normo ou hipertérmica.

A quimioterapia adjuvante com CAPOX foi planejada após a ressecção até completar o número de oito ciclos. Após a conclusão do tratamento relacionado ao estudo, os indivíduos foram acompanhados até que a morte ocorresse ou a data da perda de seguimento.

2.1 DESENHO DO TRATAMENTO

Um trocater de 12F é colocado através na cicatriz umbilical por onde é introduzida a ótica do equipamento de videolaparoscopia e dois outros trocateres são colocados nos dois quadrantes médios-abdominais superiores bilateralmente. Após então é realizado o estadiamento da cavidade com avaliação do tumor gástrico, da presença e quantificação do volume ascite, da presença de CP com a quantificação do ICP e realizada a amostra do LP e biópsias de quaisquer lesões suspeitas. Uma vez concluído o estadiamento, são introduzidos pelos trocateres um cateter de infusão e um cateter de drenagem. Os cateteres são conectados ao equipo de perfusão idealizado para esse tratamento e conectado a bomba de perfusão. O perfusato utilizado é soro fisiológico a 0,9% perfundido durante 60 minutos com o fluxo de 700–1000 ml/min associado ao quimioterápico Paclitaxel (PTX) 30 mg/m². Após a perfusão, os cateteres são retirados e todo o material utilizado juntamente com o equipo e o perfusato são descartados em bambona específica para descarte de lixo biológico. Após a extubação, o paciente então é encaminhado para a recuperação anestésica, aonde ficará em observação, sendo liberado para a residência no período não maior que 6 horas, após teste de deglutição. No dia seguinte o paciente retorna ao hospital e é então submetido a quimioterapia sistêmica com Oxaliplatina 130 mg/m² e recebe os comprimidos de Capecitabina oral dose de 2000 mg/m² para serem ingeridos por via oral durante 14 dias consecutivos e têm 7 dias de descanso até ao próximo ciclo.

Para a realização da perfusão utilizamos uma bomba de cardioplegia semelhante as utilizadas na realização de cirurgias cardíacas e um equipo desenvolvido para a realização de RIPPENC.VLP seguindo as regras de segurança estabelecida pelo setor de segurança do trabalhador do INCA.

Pacientes que apresentaram o desaparecimento da ascite, negativaram o LP e mostraram redução acentuada do ICP, isto é, pouca lesão peritoneal, foram encaminhados para a ressecção gástrica via laparotomia. Após a citorredução

completa ou quase completa, não realizamos nenhum tratamento quimioterápico intraperitoneal.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características dos pacientes foram resumidas por meio de estatística descritiva, como mediana (intervalo) para variáveis contínuas e frequência (porcentagem) para variáveis categóricas. As probabilidades de SG foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier³². Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R³³ e SPSS versão 24.

3 RESULTADOS

As características clinicopatológicas e tratamento são apresentadas na tabela 1. Em todos os pacientes foram avaliados a citologia peritoneal e o índice da CP via laparoscopia. O escore de ICP foi avaliado durante a laparoscopia investigativa inicial e antes da administração da quimioterapia IP em cada ciclo de tratamento.

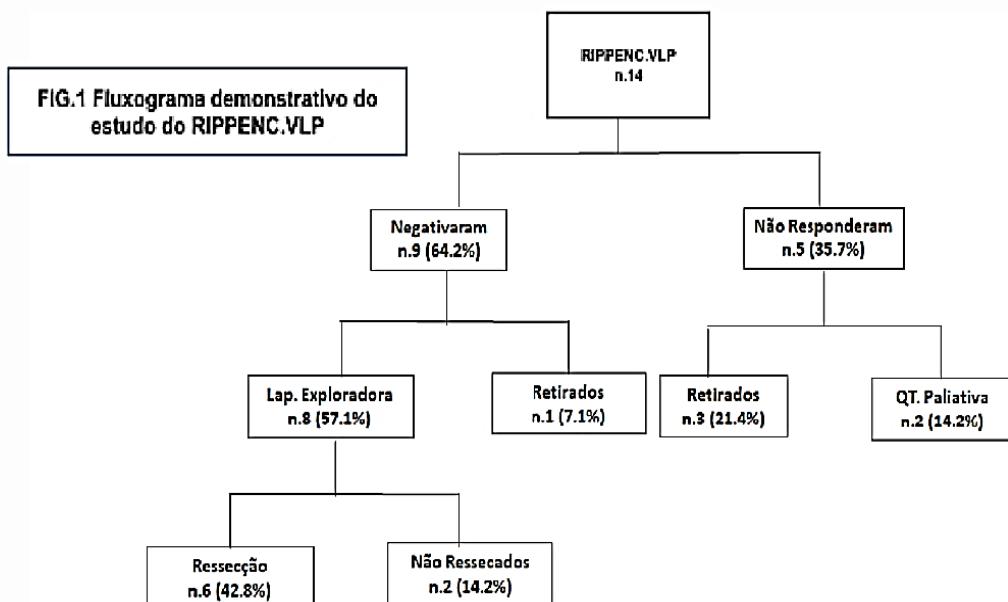
Tabela 1 - Distribuições de frequências simples quanto às características clinicopatológicas e tratamento.

Características Clinicopatológicas e Tratamento	Frequências Simples
Variável	n. (%)
Sexo masculino	10 (71,4)
Idade média	50 (29-71)
Pouco diferenciado	12 (85,7)
Célula anel de sinete	10 (71,4)
Bormann III e IV	13 (92,4)
Índice de carcinomatose (ICP)	10 (1-21)
Operados	8 (57,1)
Ressecados	6 (42,8)
n. RIPPENC.VLP	45 (1-5)
Número de ciclos de RIPPENC.VLP por paciente	
1	1 (7,1)
2	5 (35,7)
3	2 (14,2)
4	2 (14,2)
5	4 (28,5)
Retirados	4 (28,5)

Realizamos 45 aplicações de RIPPENC.VLP, com uma média de 3.2 perfusões por paciente, variando de 1 a 5. Houve negativação da ascite em nove pacientes (64.2%) e oito pacientes foram para a cirurgia de ressecção após a conversão. Em seis pacientes (42.8%) foi possível realizar a ressecção, como demonstramos na figura 1. A ressecção foi realizada após o desaparecimento da ascite e a negativação da CP confirmada na laparoscopia. O mesmo esquema quimioterápico foi reiniciado

após a cirurgia de ressecção. O tratamento locorregional com RIPPENC.VLP foi seguro e não apresentou complicações.

Figura 1 – Fluxograma demonstrativo do estudo do RIPPENC.VLP



Dos 14 pacientes tratados com RIPPENC.VLP, nove negativaram ascite e oito foram para laparotomia exploradora sendo que em seis foi possível realizar ressecção, dois foram considerados como irressecáveis e um foi retirado do estudo. Dos 5 pacientes que não responderam ao tratamento, três foram retirados do estudo e dois continuaram tratamento com quimioterapia sistêmica paliativa. Os pacientes que foram retirados do estudo foram devido à falta de performance status e progressão da doença.

Não foi observada complicações relacionada ao procedimento de RIPPENC.VLP no perioperatório e no pós-operatório.

Ocorreram complicações pós operatórias em 1 caso dos 6 pacientes ressecados (16,6%) e não tivemos óbito.

O ICP médio foi 10 (variação de 1 a 22), o valor médio da CF foi de 2,02 (variação de 0,005 a 6,9), o volume médio de ascite foi de 1.410mL (variação de 300 a 7.000), o tempo médio de conversão foi 105 dias (variação de 28 a 200) como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2 - Características dos pacientes com ascite tratados com RIPPENC.VLP

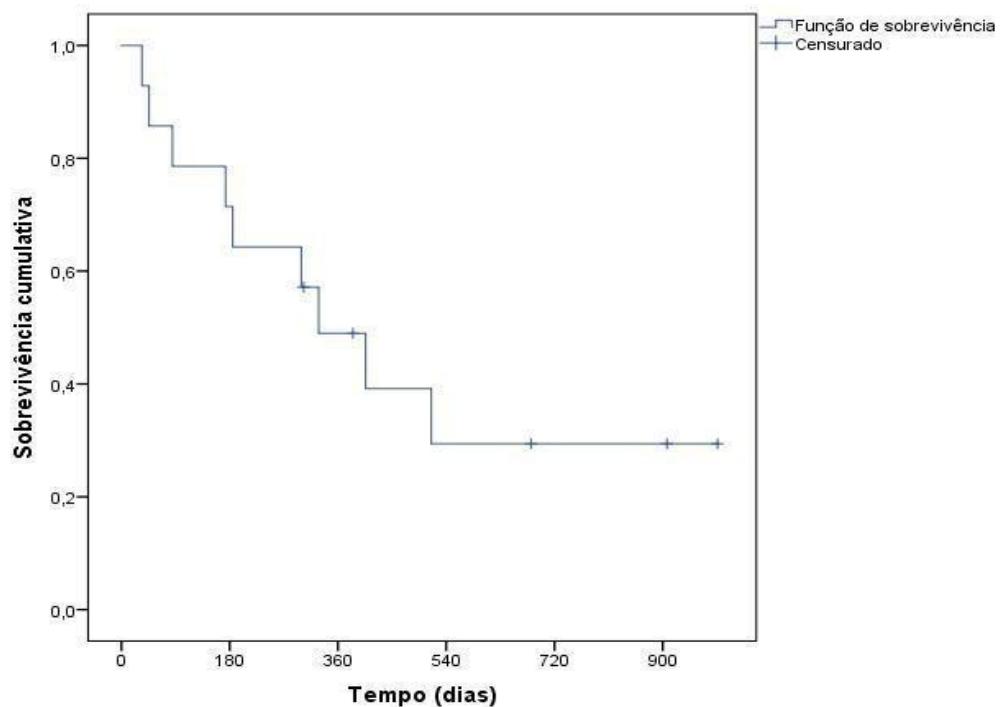
ICP	CF	vol. ascite	n. ciclos	T. Conv.	Ressec.	Negativaram	SG
1 4	0,18	300	2	87	GT	s	27.7
2 1	0.008	700	2	28	GT	s	17.2
3 3	0.20	200	5	91	GT	s	20.3
4 5	0.053	950	5	105	GT	s	5.8
5 2	0.005	400	1	200	OBS	s	19.3
6 5	0.25	400	5	n.conv.	n.	n	8.0
7 21	0.45	1000	4	140	n.	s	10.0
8 21	13.2	1100	4	100	n.	s	10.9
9 13	0.045	900	2	n.conv.	n.	n	6.2
10 7	6.9	700	2	n.conv.	n.	n	12.8
11 15	0.35	800	3	n.conv.	n.	n	2.8
12 21	4.09	7000	5	133	GT	s	8.3
13 22	0.514	5900	2	n.conv.	n.	n	1.5
14 2	0.026	400	3	65	GT	s	2.2

ICP- Índice de Carcinomatose peritoneal, CF- Citometria de Fluxo, T. Conv. – Tempo de Conversão, Ressec- Ressecção, SG- Sobrevida Global (em meses), n.conv.- não converteram, GT gastrectomia total, OBS-observação , s-sim, n-não.

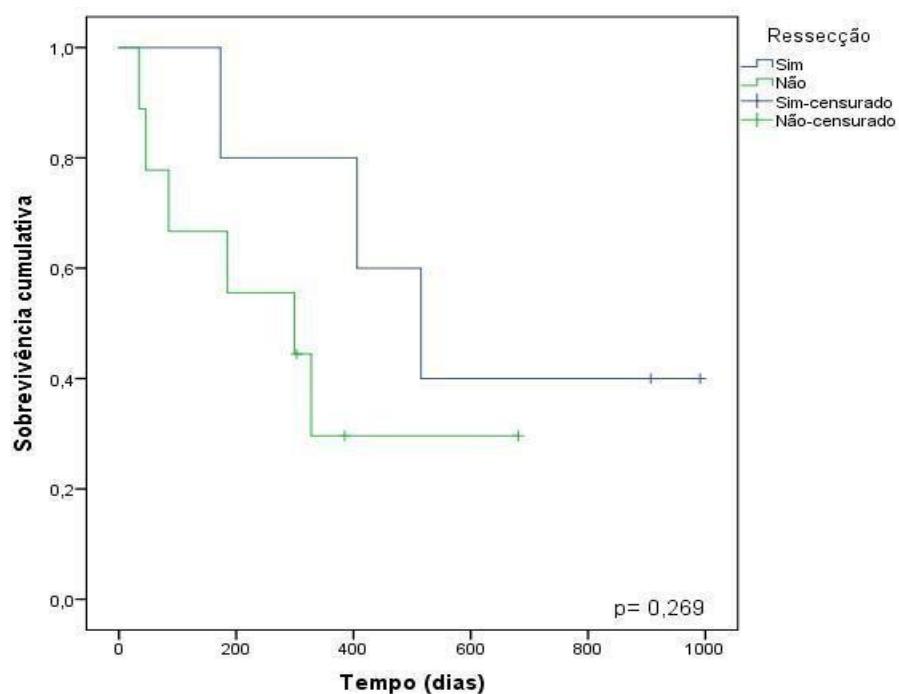
A sobrevida mediana global avaliada desde o primeiro ciclo RIPPENC.VLP foi de 328 dias (IC95% 168,9 - 487,1) e a sobrevida de 1 ano foi 49,0% (\pm 13,6). Nos casos que foram ressecados foi de 80,0% (\pm 17,9) em 1 ano, em 2 anos foi 40,0% (\pm 21,9) e a sobrevida mediana foi de 515,0 dias (IC95% 281,0-749,0). Nos pacientes que não foram ressecados, a sobrevida em 1 ano foi de 29,6% (\pm 16,4) e a sobrevida mediana foi de 299 dias (IC95% 0-632,1)(Figura 2).

Figura 2 - Curvas de sobrevida global a abordagem cirúrgica

2A



2B



2A: todos os pacientes; 2B: conforme a abordagem cirúrgica.

4 DISCUSSÃO

A administração do taxano IP com perfusão repetida, semelhante ao tratamento com RIPPENC, é uma estratégia razoável para controlar lesões peritoneais. A combinação do PTX-IP com Oxaliplatina intravenosa e a Capecitabina oral é um protocolo de tratamento promissor para o tratamento de pacientes de DP do CG. Esse esquema terapêutico tem eficácia significativa com toxicidade aceitável e é agora considerada como um dos regimes padrão para a primeira linha tratamento de pacientes com CG metastático³⁴⁻³⁶, por apresentar forte atividade antitumoral com ótima taxa de resposta,³⁷ o que é mais adequado para indução quimioterapia para cirurgia de conversão. Um novo esquema combinando de taxano com S-1 (fluoropirimidina oral) foi desenvolvido com o objetivo de maximizar os efeitos locais e sistêmicos contra CP³⁶.

Neste estudo, utilizamos esse esquema como quimioterapia de indução para 14 pacientes com DP do CG portadores de ascite e avaliamos a SG, a taxa de complicações do RIPPENC.VLP, as complicações peri-operatórias e pós-operatórias, a taxa de ressecção gástrica após a administração RIPPENC.VLP, as complicações pós-operatórias pós cirurgia de conversão e a segurança desse esquema. Dos 14 pacientes, 9 pacientes (64,2%) negativaram a ascite e 6 pacientes (42,8%) foram submetidos a ressecção gástrica. Não tivemos complicações quanto à técnica de RIPPENC.VLP, com poucos efeitos adversos, sendo os mais comuns neutropenia, leucopenia e neuropatia periférica. Tivemos apenas uma complicações pós-operatória entre os seis pacientes ressecados (16,6%). As taxas de SG em 1 e 2 anos de todos os pacientes foram de 79,5% e 48,4%, respectivamente.

A presença da ascite no pré-operatório está associado negativamente no tratamento de conversão do CG. Estudos com HIPEC VLP neoadjuvante em pacientes com ascite não foram positivos^{39,40}.

Shen *et al.* investigaram a eficácia da HIPEC.VLP combinada com quimioterapia intraperitoneal e sistêmica no tratamento do CG em sessenta e nove pacientes. A mediana da ICP foi de 10 (1-39). Treze pacientes (18,8%) foram operados após HIPEC.VLP. A sobrevida global mediana foi de 16,1 meses. A mediana da SG dos pacientes com ascite maciça ou moderada e pouca ou nenhuma ascite foi de 6,6 e 17,9 meses, respectivamente ($p < 0,001$). Pacientes com ascite maciça ou moderada tiveram um prognóstico ruim⁴⁰.

Em estudo publicado por White et. al. foram analisados fatores prognósticos relacionados à ressecção e sobrevida após o uso de HIPEC VLP em pacientes com CG com DP e a ascite foi associada a menor sobrevida mediana³⁹.

Atualmente, temos poucos dados disponíveis sobre a eficácia do PIPAC no tratamento da ascite, alguns estudos mostram que nem o número de pacientes nem o volume de ascite diminuíram significativamente sob PIPAC repetidos^{42,43}. Várias séries de casos e metanálises mostraram que a presença de ascite maligna e subsequente má resposta ao tratamento antitumoral sistêmico está associado a pior prognóstico⁴⁴⁻⁴⁸.

O estudo PHOENIXGC falhou em mostrar a superioridade estatística do paclitaxel IP, possivelmente devido a um inesperado desequilíbrio em que os pacientes no braço IP apresentaram significativamente mais ascite. Na análise de sensibilidade ajustada para ascites a taxa de SG de 3 anos foi de 21,9% para o braço IP e de 6% para o braço não-IP, demonstrando que a RIPPEC é uma boa opção terapêutica para o tratamento da ascite do CG⁴⁸.

Saito *et al.*, avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da quimioterapia por indução com a combinação de TX IP e S-1/oxaliplatina sistêmica em 44 pacientes portadores de CG com CP. O número médio foi de 16 ciclos (1-48). A SG foi de 79,5% em 1 ano e o TMS foi de 25,8 meses. Gastrectomia foi realizada em 20 (45%) pacientes que apresentaram redução macroscópica da CP e com uma SG de 100% em 1 ano, concluíram que TX IP é altamente eficaz e recomendado como quimioterapia por indução para pacientes com CP de GC⁴⁹.

Em recente comentário publicado, Sugarbaker concluiu que a citorredução (CR) e HIPEC foram suficientemente bem-sucedidas para gerar amplo interesse no tratamento cirúrgico das metástases peritoneais. Os benefícios de HIPEC tradicional quando adicionado a uma CR completa não foram otimizados. As múltiplas alternativas ao HIPEC agora precisam ser amplamente testadas de forma sistemática e sugere que uma alternativa à HIPEC tradicional é a quimioterapia neoadjuvante com múltiplos ciclos de paclitaxel intraperitoneal em pacientes com metástases peritoneais de CG. Em pacientes cujas metástases peritoneais respondem, a cirurgia de conversão é realizada⁵⁰. Se a cirurgia de conversão for possível, a sobrevida é significativamente prolongada citando o estudo de Saito e Kitayama, semelhante ao estudo realizado por nós⁴⁹.

Em nosso estudo demonstramos a vantagem que repetidas perfusões por VLP permitem realizar a avaliação macroscópica da doença macroscópica peritoneal e colher o LP para fazer análise da CF a cada procedimento. Não observamos aderências nos portais, nem entre alças nas VLP e nem mesmo durante as cirurgias de ressecção gástrica. O tratamento mostrou ser de fácil realização, seguro, prático, de baixo custo e baixo risco para o paciente e para a equipe de saúde, sugerindo que a aplicação de RIPPENC.VLP no cenário neoadjuvante é segura e tem baixas taxas de morbidade.

5 CONCLUSÃO

Concluímos que nossos resultados ainda que baseados em um pequeno número de casos, sugerem que a RIPPENC.VLP associada à quimioterapia sistêmica e oral pode representar uma nova ferramenta na paliação de ascites malignas insidiosas em pacientes portadores de câncer gástrico avançado, permitindo ser realizada ressecção quando o paciente apresentar resposta a indução. A ressecção gástrica após o tratamento locorregional com RIPPENC utilizando quimioterápico Paclitaxel por via minimamente invasiva, associado à quimioterapia sistêmica com Oxaliplatina e Capecitabina oral (CAPOX) é segura e promissora e pode prolongar a sobrevida de pacientes com CG que apresentam DP associados à ascite. Tratar os sintomas clínicos relacionados com a ascite podem contribuir para a manutenção da qualidade de vida. Podemos considerar a ressecção gástrica nesse estudo como uma cirurgia de redução de volume tumoral. Estudos comparativos serão necessários para esclarecer os benefícios de sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. SMYTH, E. C. *et al.* Gastric cancer. **Lancet**, [s./], v. 396, n. 10251, p. 635–648, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
2. PYRHONEN, S. *et al.* Randomised comparison of fluorouracil, epodoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. **Br J Cancer**, [s./], v. 71, p. 587-591, 1995.
3. MURAD, A. M. *et al.* Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. **Cancer**, [s./], v. 72, p. 37-41, 1993.
4. GLIMELIUS, B. *et al.* Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. **Ann Oncol**, [s./], v. 5, p. 189-190, 1994.
5. THOMASSEN, I. *et al.* Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. **Int J Cancer**, [s./], v. 134, n. 3, p. 622–628, 2014.
6. TAN, H. L. *et al.* Gastric peritoneal carcinomatosis - a retrospective review. **World J Gastrointest Oncol**, [s./], v. 9, n. 3, p. 121–128, 2017.
7. AMIN, M. B. *et al.* The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA Cancer J Clin**, [s./], v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017.
8. BADGWELL, B. *et al.* Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? **Ann Surg Oncol**, [s./], v. 15, n. 10, p. 2684–2691, 2008.
9. MEZHIR, J. J. *et al.* Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. **Ann Surg Oncol**, [s./], v. 17, n. 12, p. 3173–3180, 2010.
10. ALLEN, C. J. *et al.* Yield of peritoneal cytology in staging patients with gastric and gastroesophageal cancer. **J Surg Oncol**, [s./], v. 120, n. 8, p. 1350–1357, 2019.
11. IKOMA, N. *et al.* Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. **Ann Surg Oncol**, [s./], v. 23, n. 13, p. 4332–4337, 2016.
12. DENLINGER, C. S. *et al.* NCCN guidelines; version 2.2020: featured updates to the NCCN guidelines. **J Natl Comprehensive Cancer Net**, [s./], v. 18, n. 8, p. 1016–1023, 2020.

13. JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (ver. 6). **Gastric Cancer**, [s.l.], 2022.
14. RINGENBERG, Q. S. *et al.* Malignant ascites of unknown origin. **Cancer**, [s.l.], v. 64, p. 753-755, 1989.
15. LEE, C. W.; BOCIEK, G.; FAUGHT, W. A survey of practice in management of malignant ascites. **J Pain Symptom Manag**, [s.l.], v. 16, p. 96-101, 1998.
16. HIND, D. *et al.* The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, [s.l.], v. 12, p. iii-ix, xi-162, 2008.
17. MAEDA, H.; KOBAYASHI, M.; SAKAMOTO, J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. **World J Gastroenterol**, [s.l.], v. 21, n. 39, p. 10936–10947, 2015.
18. VAN CUTSEM, E. *et al.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 24, n. 31, p. 4991–4997, 2006.
19. KITAYAMA, J. *et al.* Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer. **Ann Gastroenterol Surg**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 116–123, 2018.
20. KOIZUMI, W. *et al.* S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. **Lancet Oncol**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 215-221, 2008.
21. BANG, Y. J. *et al.* ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. **Lancet**, [s.l.], v. 376, p. 687-697, 2010.
22. ISHIGAMI, H. *et al.* Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. **Gastric Cancer**, [s.l.], v. 20, Suppl 1, p. 128–134, 2017.
23. GLEHEN, O. *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. **Arch Surg**, [s.l.], v. 139, n. 1, p. 20–26, 2004.
24. FACCHIANO, E. *et al.* Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. **Eur J Surg Oncol**, [s.l.], v. 34, n. 2, p. 154–158, 2008.
25. EVENO, C.; JOUVIN, I.; POCARD, M. PIPAC EstoK 01: Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy with cisplatin and doxorubicin (PIPAC

- C/D) in gastric peritoneal metastasis: a randomized and multicenter phase II study. **Pleura Peritoneum**, [s.l.], v. 3, p. 20180116, 2018.
26. RAU, B. *et al.* Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. **Gastric Cancer**, [s.l.], 2019.
 27. JACQUET, P.; SUGARBAKER, P. H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: **SUGARBAKER, P. H. (Ed.)**. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Boston, MA: Springer, 1996. p. 359–374.
 28. CLAVIEN, P. A. *et al.* The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. **Ann Surg**, v. 250, n. 2, p. 187–196, 2009.
 29. THALL, P. F.; WOOTEN, L. H.; TANNIER, N. M. Monitoring event times in early phase clinical trials: some practical issues. **Clin Trials**, [s.l.], v. 2, n. 6, p. 467–478, 2005.
 30. THALL, P. F.; SIMON, R. M.; ESTEY, E. H. Bayesian sequential monitoring designs for single-arm clinical trials with multiple outcomes. **Stat Med**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 357–379, 1995.
 31. KAPLAN, E. M.; P. Nonparametric estimator from incomplete observations. **J Am Stat Assoc**, [s.l.], v. 53, p. 457–481, 1958.
 32. R-PROJECT. R: The R Project for Statistical Computing. [S.l.], Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 23 nov. 2021.
 33. KIM, G. M. *et al.* A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. **Eur J Cancer**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 518–526, 2012.
 34. YAMADA, Y. *et al.* Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. **Ann Oncol**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 141–148, 2015.
 35. XIAO, C. *et al.* A phase II study of biweekly oxaliplatin plus S-1 combination chemotherapy as a first-line treatment for patients with metastatic or advanced gastric cancer in China. **Medicine (Baltimore)**, [s.l.], v. 98, n. 20, e15696, 2019.
 36. SATAKE, H. *et al.* Phase I study of neoadjuvant chemotherapy with S-1 and oxaliplatin for locally advanced gastric cancer (Neo G-SOX PI). **ESMO Open**, [s.l.], v. 2, n. 1, e000130, 2017.
 37. FUJIWARA, Y. *et al.* Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: SOX ? IP PTX trial. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 34, n. 15 (suppl), Abst. 4040, 2016.

38. MURPHY, B. *et al.* Phase I Trial of Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) with Cisplatin, Mitomycin, and Paclitaxel in Patients with Gastric Adenocarcinoma and Associated Carcinomatosis or Positive Cytology. **Ann Surg Oncol**, [s.l.], v. 27, p. 2806–2811, 2020.
39. WHITE, M. G. *et al.* Factors Associated with Resection and Survival After Laparoscopic HIPEC for Peritoneal Gastric Cancer Metastasis. **Ann Surg Oncol**, [s.l.], v. 27, p. 4963–4969, 2020.
40. LI, S. H. *et al.* Effects of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy combined with intraperitoneal and systemic chemotherapy treatment in patients with untreated gastric cancer with peritoneal metastasis. **Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi**, Guangzhou, China, v.26, n. 5, p. 442-447, 2023.
41. NADIRADZE, G. *et al.* Overcoming drug resistance by taking advantage of physical principles: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). **Cancers**, [s.l.], v. 12, p. 34, 2020.
42. STRULLER, F. *et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. **Ther Adv Med Oncol**, [s.l.], v. 11, p. 17588359 19846402, 2019.
43. PLOUG, M. *et al.* Bidirectional treatment of peritoneal metastasis with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) and systemic chemotherapy: a systematic review. **BMC Cancer**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 105, 2020.
44. KITAYAMA, J. *et al.* Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. **Oncology**, [s.l.], v. 78, p. 40–46, 2010.
45. NAKAJIMA, T. E. *et al.* Systemic chemotherapy for peritoneal disseminated gastric cancer with inadequate oral intake: a retrospective study. **Int J Clin Oncol**, v. 16, p. 57–62, 2011.
46. IMAMOTO, H. *et al.* Assessing clinical benefit response in the treatment of gastric malignant ascites with non-measurable lesions: a multi-center phase II trial of paclitaxel for malignant ascites secondary to advanced/recurrent gastric cancer. **Gastric Cancer**, [s.l.], v. 14, p. 81–90, 2011.
47. ZHENG, L. N. *et al.* Prognostic significance of malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a systemic review and meta-analysis. **World J Clin Cases**, [s.l.], v. 7, p. 3247–3258, 2019.
48. LI, Z. *et al.* PHOENIX-GC trial: underpowered for significant results? **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 37, p. 167, 2019.

49. SAITO, S. *et al.* Intraperitoneal Administration of Paclitaxel Combined with S-1 Plus Oxaliplatin as Induction Therapy for Patients with Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastases. **Ann Surg Oncol**, [s.l.], v. 28, p. 3863-3870, 2021.
50. SUGARBAKER, P. H. A narrative review of what can HIPEC do. **European Journal of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 49, 2023.