

Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) de curta duração ao tempo da cirurgia citorrredutora de intervalo (iCRS) para câncer de ovário avançado: ensaio clínico de fase 2

A phase 2 trial of short-course Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) at interval cytoreductive surgery (iCRS) for advanced ovarian cancer

THALES PAULO BATISTA, TCBC-PE^{1,2} ; VANDRÉ CABRAL GOMES CARNEIRO^{1,3} ; RODRIGO TANCREDI^{4,5}; LEVON BADIGLIAN FILHO⁶ ; RONALDO LÚCIO COSTA RANGEL⁷ ; ANDRÉ LOPES⁷ ; BRUNO JOSÉ QUEIROZ SARMENTO, TCBC-DF⁸ ; CRISTIANO SOUZA LEÃO⁹ .

R E S U M O

Objetivo: apresentar a análise final de ensaio clínico de fase 2 que avaliou a eficácia e a segurança da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) de curta duração em pacientes com câncer epitelial de ovário avançado (EOC). **Métodos:** estudo aberto, multicêntrico, de braço único avaliando a HIPEC em pacientes com EOC avançado submetidos a cirurgia citorrredutora de intervalo (iCRS) após quimioterapia neoadjuvante (NACT). A HIPEC foi realizada como regime baseado na concentração de cisplatina, perfundida por 30 minutos. O desfecho primário foi a taxa de progressão da doença 9 meses após a iCRS com HIPEC (PD9). Os desfechos secundários foram complicações pós-operatórias, tempo para iniciar a quimioterapia adjuvante, tempo de internação e permanência em UTI, qualidade de vida (QoL) ao longo do tratamento e, finalmente, sobrevida cumulativa livre de progressão (PSF) e global (OS) em 2 anos. As análises foram em intenção de tratar (ITT) com fechamento dos dados para análise da sobrevida em 23 de fevereiro de 2021. **Resultados:** quinze pacientes com EOC em estágio III foram incluídos no estudo entre fevereiro de 2015 e julho de 2019 em quatro centros recrutadores. A PD9 por ITT foi de 6,7%. Com acompanhamento mediano de 33 meses (IQR, 24,3–46,5), a PSF mediana foi de 18,1 meses e as taxas correspondentes de PSF e OS em 2 anos foram 33,3% e 93,3%, respectivamente. Três pacientes (20%) apresentaram complicações grau III. O tempo mediano de internamento hospitalar e em UTI foi de 5 (IQR, 4–6,5) e 1 (IQR, 1–1) dias, respectivamente. O tempo para reinício da quimioterapia sistêmica foi de 39 dias (IQR, 35–49,3) e não foi observada diferença significativa na QoL ao longo do tratamento. **Conclusões:** demonstrou-se eficácia e segurança preliminares da HIPEC de curta duração em pacientes com EOC avançado.

Palavras-chave: Terapia Neoadjuvante; Neoplasias Ovarianas; Neoplasias Peritoneais.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é doença celômica que tende a se disseminar precocemente na cavidade peritoneal e a ser diagnosticada em estágios avançados na maioria das pacientes. Neste cenário, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) surgiu como tratamento abrangente para pacientes com câncer epitelial de ovário (EOC) com grande volume tumoral encaminhados para quimioterapia neoadjuvante (NACT) em decorrência de um estado clínico comprometido ou da baixa probabilidade de se alcançar uma citorredução completa durante a cirurgia primária¹. A utilização da HIPEC se baseia no aumento da citotoxicidade de alguns medicamentos antineoplásicos com a hipertermia e nas vantagens farmacocinéticas da quimioterapia intraperitoneal, bem como na possibilidade de a

hipertermia reduzir os mecanismos de resistência celular às platinas e induzir uma eficiente resposta imune anticâncer por meio da exposição de proteínas de choque térmico da superfície celular^{2,6}. Ademais, esta técnica é aplicada apenas durante a operação, evitando-se a necessidade de implante de dispositivos de acesso peritoneal e reduzindo-se a morbidade relacionada ao cateter⁷.

Infelizmente, existem muitas variações em todo o mundo para a realização de procedimentos de HIPEC e diferentes regimes de quimioterapia intraperitoneal estão disponíveis⁸, o que tem produzido resultados heterogêneos e pouco comparáveis. No entanto, evidências recentemente têm favorecido parâmetros técnicos como maior concentração e temperaturas mais altas para quimoperfusão⁹, sugerindo que regimes baseados em concentração^{10,11} com temperatura intra-

1 - IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Department of Surgery/Oncology - Recife - PE - Brasil 2 - UFPE - Universidade Federal de Pernambuco, Center of Medical Science - Recife - PE - Brasil 3 - HCP - Hospital de Câncer de Pernambuco, Department of Gynecology - Recife - PE - Brasil 4 - IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Department of Clinical Oncology - Recife - PE - Brasil 5 - HCP - Hospital de Câncer de Pernambuco, Department of Clinical Oncology - Recife - PE - Brasil 6 - AC Camargo Cancer Center, Department of Gynecology - São Paulo - SP - Brasil 7 - IBCC - Instituto Brasileiro de Controle do Câncer, Department of Gynecology - São Paulo - SP - Brasil 8 - IHBDF - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Serviço de Oncologia Cirúrgica - Brasília - DF - Brasil 9 - IMIP - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Departamento de Cirurgia - Recife - PE - Brasil

abdominal de 41-43°C^{12,13} são preferíveis em relação ao regime baseado na área de superfície corporal com temperatura de 40°C utilizado no estudo-referência denominado OVHIPEC¹. Além disso, um tempo mais curto de perfusão também pode agregar benefícios adicionais em termos de complicações perioperatórias¹⁴.

Este ensaio clínico prospectivo foi conduzido para investigar a eficácia e a segurança preliminar de um protocolo HIPEC de curta duração para o tratamento de pacientes com EOC avançado. Relata-se aqui os principais resultados deste ensaio clínico pioneiro, incluindo complicações perioperatórias e resultados de sobrevida.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Trata-se de ensaio clínico não randomizado, aberto, multicêntrico, de braço único, de fase 2, que avaliou a eficácia e a segurança preliminares da HIPEC de curta duração (regime de 30 minutos) em pacientes com EOC avançado. Este regime de HIPEC foi aplicado no contexto de uma estratégia abrangente de tratamento oncológico multidisciplinar envolvendo NACT, cirurgia citorredutora (CRS) de intervalo (iCRS) mais HIPEC de curta duração e estratégias de recuperação pós-operatória acelerada em pacientes com EOC com grande volume tumoral. O estudo foi conduzido sob a hipótese de que o regime de curta duração em análise agregaria baixa morbidade e incrementaria a sobrevida das pacientes envolvidas, e recrutou pacientes do SUS - Sistema Único de Saúde em diferentes centros do país.

As pacientes elegíveis para inclusão no estudo foram aquelas com EOC comprovado por biópsia que apresentavam pelo menos doença estável ao serem avaliadas para iCRS após dois a quatro ciclos de NACT. Os requisitos adicionais para inclusão foram idade de 18 a 70 anos; performance status de 0 a 2; estágio clínico IIIB a IV limitado ao abdome; ausência de neoplasias sincrônicas ou tratamentos oncológicos anteriores, como radiação ou grandes operações abdominais; ausência de distúrbios neuropsiquiátricos, infecções aparentes ou confirmadas, história de alergia a medicamentos e gravidez ou amamentação; reservas cardiorrespiratórias, hepato-renais e hematológicas adequadas; e assinatura

do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão foram evidências de envolvimento extenso dos linfonodos retroperitoneais ou doença irrissecável no momento da iCRS, obesidade visceral que limitasse a operação e doença residual após citorredução maior ou igual a 2,5mm (CC 2 e CC 3).

O protocolo do estudo foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes (Referência N°.: CAAE 18388113.4.0000.5201, protocolo de aprovação no centro coordenador N°.: 672,484; de 26 de maio de 2014) e, em seguida, registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02249013). Consentimento informado por escrito foi obtido de todas as pacientes e os procedimentos se deram em conformidade com as diretrizes éticas vigentes. Para monitoramento da segurança, uma análise interina dos dados também foi planejada e relatada anteriormente¹⁵. Ainda, o estudo obteve fomento do Decit/SCTIE/MS - CNPq/FACEPE/SES-PE (Referência N°.: APQ 0187-4.01/13) e FAPE/IMIP.

Procedimentos e Desfechos

Pacientes com EOC avançado encaminhados para iCRS após tratamento com NACT devido à alta carga tumoral no momento do diagnóstico foram avaliados para participarem no estudo se tivessem pelo menos doença estável após dois a quatro ciclos de quimioterapia sistêmica. A quimioterapia sistêmica envolveu seis ciclos da combinação padrão de carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175mg/m²) administrados a cada 21 dias, adotando-se os critérios usuais de modificação ou retardo da dose, conforme apropriado. A iCRS padrão compreendeu esforços cirúrgicos máximos para se atingir citorredução completa sem doença residual macroscópica. A linfadenectomia ficou a critério do cirurgião assistente em pacientes com suspeita clínica de envolvimento nodal e uma estratégia cirúrgica mais conservadora preferindo eletrocoagulação para pequenas lesões e ressecções peritoneais segmentares associados a outros procedimentos menores foram adotados, tanto quanto possível, a fim de reduzir a morbidade, restringindo-se a realização de peritonectomias parietais completas aos casos com doença peritoneal mais volumosa ou confluenta. Rotinas de recuperação pós-

operatória acelerada baseadas no protocolos ERAS® (<https://erassociety.org>) também foram adotadas para acelerar a recuperação, reduzir a morbidade e encurtar a convalescença das participantes do estudo, conforme relatado anteriormente¹⁵.

A HIPEC foi realizada de acordo com a técnica de abdômen fechado, usando-se cisplatina (25mg/L de perfusato/m², limite total de 240mg) nas primeiras 10 pacientes e, posteriormente, cisplatina mais doxorubicina (15mg/L), ambos por apenas 30 minutos, com temperatura intra-abdominal alvo de 41-43°C. A solução carreadora compreendeu solução glicosada de diálise peritoneal perfundida pelo dispositivo de circulação hipertérmica extracorpórea denominado Performer HT (RanD, Medolla, Itália) sob taxa de fluxo de 700mL/min.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com progressão da doença ou morte em nove meses após iCRS associada à HIPEC (PD9) e os desfechos secundários foram as taxas de complicações de acordo com a classificação de Clavien-Dindo¹⁶, tempo para iniciar a quimioterapia adjuvante, tempo de internação e permanência na UTI, qualidade de vida (QoL) reportada pelas pacientes ao longo do tratamento e, finalmente, as taxas de sobrevida livre de progressão (PFS) e global (OS) em dois anos. Definimos PFS como o tempo desde o início da NACT até a data da primeira progressão ou morte, e OS como o tempo até a morte.

Os dados clínicos das pacientes inscritas no estudo foram registrados prospectivamente em planilhas eletrônicas e o acompanhamento oncológico das pacientes incluiu exame clínico pélvico/geral e CA125 a cada três meses por dois anos, a cada seis meses pelos próximos três anos e, então, anualmente. Os exames de imagem também foram realizados a cada 6-12 meses ou quando clinicamente necessário por, pelo menos, dois anos, e anualmente, a partir de então.

A resposta à quimioterapia e à progressão foram definidas de acordo com os critérios do Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). No momento da operação, registrou-se o peritoneal cancer index (PCI) e o escore da completude da citorrredução (i.e.: completeness of cytoreduction, CC Score) para mensurar a disseminação peritoneal e classificação o volume residual da doença, respectivamente. A extensão dos procedimentos de estadiamento anteriores foi avaliada por meio do previous

surgical score (PSS). O subtipo e o grau histológico foram avaliados de acordo com a classificação usual da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o estágio cirúrgico, de acordo com os critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO).

A QoL foi medida por meio do questionário QLQ-C30 v.3.0 (versão em português do Brasil) da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Este questionário de qualidade foi respondido no início do estudo, pouco antes do procedimento iCRS mais HIPEC (no momento da admissão hospitalar) e repetido após este procedimento abrangente (no momento do restabelecimento da quimioterapia sistêmica) e após a conclusão de todo o protocolo de tratamento (3-6 semanas após o último ciclo de quimioterapia sistêmica).

Abordagem Estatística

O estudo foi inicialmente desenhado para avaliar a eficácia da HIPEC de curta duração tendo a PFS como desfecho primário. No entanto, devido ao lento recrutamento de pacientes, o projeto foi posteriormente ajustado para explorar a o desfecho primário de “taxa de progressão ao nono mês após a citorrredução cirúrgica com HIPEC (i.e.: PD9)” em linha com a publicação do estudo OV21/PETROC¹⁷. Para seu cálculo amostral (http://www.swogstat.org/stat/public/one_survival.htm), supôs-se que a PD9 estimada para a população em estudo pudesse ser reduzida de 38% para 10% com a adoção do protocolo de HIPEC proposto neste estudo, considerando nossa experiência com o manejo desta neoplasia e dados extrapolados a partir do estudo supracitado. Deste modo, para explorar esta hipótese primária com poder estatístico de 80% e nível de significância de 5% (unicaudal), foram requeridos 15 casos para análise.

Para as análises descritivas, resumimos as variáveis contínuas como medianas (IIQ, intervalo interquartil) e as variáveis categóricas como frequências (porcentagem). A mediana e as taxas de sobrevida cumulativa foram estimadas e plotadas pelo método Kaplan-Meier, usando-se o programa GraphPad PRISM, versão 9.0.1 (128). As análises foram por intenção de tratar com fechamento dos dados de sobrevida em 23 de fevereiro de 2021. Mudanças na QoL reportadas pelas pacientes ao longo do tempo

foram avaliadas de acordo com as diretrizes da EORTC QoL e analisadas pelo teste de Friedman, considerando um nível de significância estatística bicaudal 5%.

Papel da Fonte de Financiamento

A decisão de enviar estes resultados para publicação foi tomada após discussão destes dados com os investigadores de todos os centros de recrutamento. O autor correspondente e o investigador principal (Batista TP) foi reponsável pelos dados do estudo e teve a responsabilidade final pelo envio do texto para publicação. As fontes de financiamento não tiveram influência sobre a análise dos dados ou a decisão de publicação dos resultados.

RESULTADOS

Características das Pacientes

Entre fevereiro de 2015 e julho de 2019, 43 mulheres foram avaliadas quanto a elegibilidade (n=43) para o estudo. Quinze pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram submetidas a HIPEC durante a iCRS em quatro dos seis centros de recrutamento. O fluxograma de inclusão e análise de pacientes ao longo do estudo é mostrado na Figura 1. Uma paciente (n=1, 6,7%) com estadiamento IIIB na laparotomia exploradora recebeu NACT como tratamento inicial devido ao padrão de disseminação peritoneal com envolvimento difuso do mesentério e serosa do delgado, enquanto todas as outras pacientes foram selecionadas como doença em estágio IIIC extensa (n=14, 93,3%). A estatística descritiva de base e as características clínicas das pacientes são apresentadas na Tabela 1.

Complicações Perioperatórias e Eventos Adversos

Como parte da iCRS, nove pacientes (60%) necessitaram de ressecção intestinal maiores como retossigmoidectomia (n=8) ou colectomia parcial (n=1), mas nenhuma ostomia foi realizada. A maioria das pacientes foi extubada no final da operação (n=14, 93,3%) e deixou a UTI na manhã seguinte ao procedimento (n=12, 80%). Linfadenectomias sistemáticas não foram rotineiramente

realizadas em oito das 15 pacientes (53,3%), enquanto sete foram submetidas a dissecação linfonodal paraaórtica com (n=4) ou sem (n=3) linfadenectomia pélvica. Doze pacientes (80%) não receberam qualquer drenagem pélvica e/ou abdominal e em apenas três pacientes (20%) foi colocado um dreno torácico. O cateter vesical foi removido na manhã após a operação em 11 das 15 pacientes (73,3%). Uma paciente (6,7%) recebeu tiossulfato de sódio durante a operação para prevenir a nefrotoxicidade, enquanto nenhum declínio da função renal foi encontrado em toda a população do estudo. A Tabela 2 resume as características operatórias e os principais resultados pós-operatórios. A dose mediana correspondente de cisplatina intraperitoneal com base na área de superfície corporal foi 125mg/m² (IIQ, 100,3 126) e a modificação da dose (redução) não foi aplicada em nenhum dos casos.

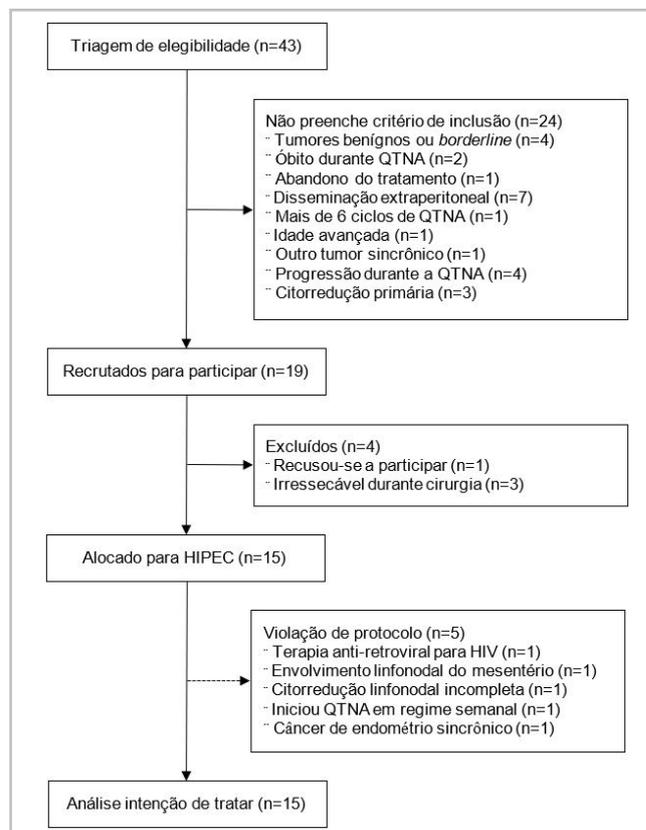


Figura 1. Fluxograma de avaliação das pacientes, recrutamento, alocação e adesão aos protocolos do estudo. Notas de rodapé: NACT: quimioterapia neoadjuvante; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

Três pacientes não apresentaram complicações pós-operatórias (20%), enquanto 11 (73,3%) apresentaram complicações menores graus I ou II, com complicações grau III ocorrendo em três (20%) pacientes,

de acordo com a classificação de Clavien-Dindo. O número total de complicações por paciente foi uma (IIQ =1 – 2) e as complicações mais comuns foram anemia (n=5), alterações eletrolíticas (n=3), vômitos (n=3), e linfocele/fístula linfática (n=3). Duas pacientes foram reoperadas em decorrência de hemorragia pós-operatória e por infecção peritoneal, respectivamente; mas nenhuma morte foi registrada. Resumo das complicações pós-

operatórias e eventos adversos é apresentado na Tabela 3. Dois pacientes apresentaram eventos adversos de longa duração – uma com peritonite encapsulante como consequência de infecção peritoneal sem evidência de deiscências anastomóticas e outra com plexopatia braquial relacionada ao posicionamento durante o longo tempo do procedimento cirúrgico. Em ambos os casos, as pacientes se recuperaram com o tempo.

Tabela 1. Estatística descritiva basal e características clínicas das pacientes.

Variável	Mediana (IIQ) ou n (%)
Idade (anos)	46 (42 - 59,5)
Índice de massa corporal	21,5 (19,5 - 24)
Performance Status (ECOG) ¹	
0	3 (20)
1	9 (60)
2	3 (20)
Classificação ASA ²	
I	9 (60)
II	6 (40)
Escore de Manipulação Cirúrgica Prévia (PSS)	
0	7 (46,7)
1	7 (46,7)
2	1 (6,6)
Estágio FIGO	
IIIB	1 (6,7)
IIIC	14 (93,3)
Histologia	
Seroso de alto grau	11 (73,3)
Seroso de baixo grau	1 (6,7)
Endometrióide	2 (13,3)
Epitelial Misto	1 (6,7)
Mutação BRCA (germinativa)	
BRCA1 mut	2 (13,3)
BRCA2 VUS	2 (13,3)
BRCAwt	3 (20,1)
Não avaliado	8 (53,3)
CA125 (U/mL) sérico ao diagnóstico	768,2 (522,5 - 1.397,6)
Nº de ciclos de quimioterapia neoadjuvante	3 (3 - 4)
Nº de ciclos de quimioterapia adjuvante	3 (2,3 - 3)

¹Performance status no momento da iCRS com HIPEC (após NACT).

²ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification.

Tabela 2. Características clínicas operatórias e pós-operatórias.

Variáveis	Mediana (IIQ) ou n (%)
Índice de Disseminação peritoneal (PCI) após NACT ¹	11 (815,5)
Complexidade Cirúrgica	
Baixo	2 (13,3)
Moderado	6 (40)
Alto	7 (46,7)
Completude da Citurredução	
CC-0	14 (93,3)
CC-2 ²	1 (6,7)
Tempo operatório (min)	490 (390 - 605,8)
Tempo de perfusão ³ (min)	46 (44 - 51)
Temperatura média (°C)	42,1 (41,8 - 42,4)
Dose total de quimioterapia (mg)	
Cisplatina	180 (160 - 217,5)
Doxorrubicina	90 (75 - 90)
Permanência no hospital (dias)	5 (4 - 6,5)
Internação em UTI (dias)	1 (1 - 1)
Tempo para iCRS / HIPEC após NACT (dias)	30 (27,5 - 32)
Tempo para adjuvância após HIPEC (dias)	39 (35 - 49,3)
Tempo para quimio após HIPEC (dias)	39 (35 - 49,3)

¹Índice de Disseminação peritoneal (PCI); no momento de iCRS mais HIPEC (após NACT).

²Citorredução peritoneal completa com linfonodo residual.

³Tempo total após a "fase de enchimento do paciente", enquanto se aguarda por temperaturas estáveis. A "fase de circulação do quimioterápico" (ou seja: a fase de HIPEC propriamente dita) foi de 30 minutos em todos os casos.

Tabela 3. Complicações pós-operatórias¹.

Variáveis	n (%)
Complicações menores (graus I ou II)	
Anemia	5
Desequilíbrio eletrolítico	3
Vômito	3
Distensão abdominal	1
Escaras	1
Plexopatia braquial	1
Infecção relacionada ao cateter	1
Constipação	1
Hipotensão	1
Vazamento de linfa	1
Linfocele	1
Infecção de ferida	1

Complicações maiores (Grau III)

Fístula linfática	1
Infecção peritoneal	1
Hemorragia pós-operatória	1

¹Descrição detalhada como número total de eventos, de acordo com a classificação de Clavien-Dindo.

Uma paciente (6,6%) não iniciou quimioterapia adjuvante devido suas más condições clínicas nas primeiras semanas após a operação, enquanto todas as outras (n=14, 93,3%) completaram seis ciclos de quimioterapia sistêmica perioperatória conforme planejado. A análise dos dados de QoL ao longo do tratamento foram relatados anteriormente¹⁸. Em resumo, não foi observada diferença significativa ao longo do tempo nas medidas de qualidade de vida aferidas pelo questionário QLQ-C30 da EORTC ($p>0,05$).

Padrão das Recorrências e Desfechos de Sobrevida

Ao tempo do fechamento dos dados de sobrevida (23 de fevereiro de 2021), 11 pacientes haviam apresentado recorrência neoplásica (73,3%) e seis (40%) haviam falecido. A PD9 sob análise por intenção de tratar foi de 6,7%. Com um acompanhamento mediano de 33 meses (IIQ = 24,3 – 46,5), a PFS mediana foi de 18,1 meses e a OS mediana não foi alcançada. As taxas de sobrevida em dois anos foram 33,3% e 93,3%, respectivamente. As curvas de Kaplan-Meier correspondentes para estas taxas de sobrevida são apresentadas na Figura 2.

Todas as recidivas neoplásicas ocorreram em vários sítios anatômicos simultaneamente, seja como recorrência linfonodal e peritoneal (n=4), múltiplos linfonodos extra-abdominais (n=2), linfonodal e vaginal (n=2), linfonodos extra-abdominais e peritônio (n=1), metástase linfonodal, peritoneal e hepática (n=1), e metástase pleural e óssea (n=1). Após a primeira recorrência, três pacientes (20%) receberam CRS secundária (SeCRS) seguida de quimioterapia sistêmica. As recidivas nesses casos foram registradas aos 16,2, 20,6 e 34,4 meses. Essas pacientes foram submetidas à ressecção de linfonodos cardiofrênicos por meio de abordagem diafragmática, ressecção peritoneal mais

ressecção de linfonodos pélvicos mais esplenectomia, e ressecção peritoneal mais citorredução de linfonodos mesentéricos, respectivamente. Uma paciente com carcinoma seroso de baixo grau recebeu tamoxifeno de manutenção por seis meses após a quimioterapia adjuvante, no entanto este tratamento foi interrompido devido a eventos adversos. Após a recorrência, essa paciente também recebeu terapia alvo com bevacizumabe associada à quimioterapia sistêmica. Nenhuma paciente teve acesso ao tratamento com inibidores de PARP até o fechamento dos dados para análise e aquelas não consideradas para SeCRS foram tratadas com quimioterapia sistêmica convencional após o procedimento operatório.

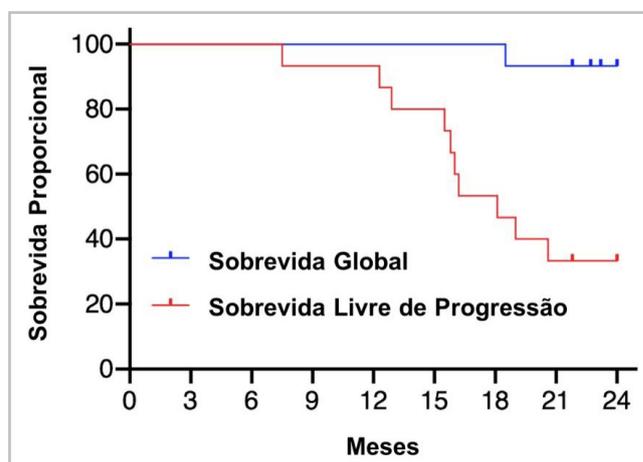


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para a PFS e OS sob análise por intenção de tratar. A mediana de PFS foi de 18,1 meses e a OS mediana não foi alcançada. As taxas de sobrevida em dois anos foram de 33,3% e 93,3%, respectivamente.

DISCUSSÃO

HIPEC é opção de tratamento abrangente para pacientes com câncer de ovário avançado. Usando um regime de HIPEC com dose baseada na superfície

corporal perfundido por 90 minutos a 40°C, o ensaio OVHIPEC publicado por Van Driel et al¹. demonstrou que a HIPEC é custo-efetiva e melhorou tanto a PFS quanto a Os em pacientes com EOC avançado¹⁹, sem detrimento daQoL das pacientes envolvidas²⁰. No entanto, protocolos de CRS com HIPEC são muito variáveis e o melhor regime de quimoperfusão para EOC ainda carece de investigação⁸. Desta forma, apresentamos aqui um protocolo de HIPEC de curta duração como alternativa promissora ao regime proposto pelo trabalho cardinal mencionado anteriormente¹. Nosso estudo atingiu seu objetivo primário em termos de PD9 e apresentou resultados comparativamente melhores em termos de desfechos perioperatórios e de sobrevida em relação a estudos randomizados controlados anteriormente publicados envolvendo NACT^{21,22}, HIPEC¹, e NACT associada à quimioterapia intraperitoneal¹⁷, bem como com dados anteriormente apresentados, envolvendo pacientes tratadas com NACT em um centro de referência oncológica brasileiro com grande volume cirúrgico²³. Com base em nossos achados, esse regime é potencialmente eficaz e seguro, com vantagens adicionais em termos de desfechos pós-operatórios como curto tempo de internação hospitalar, menor tempo de quimoperfusão e ausência de qualquer declínio na função renal. Ademais, também se pôde observar vantagem marcante em termos de sobrevida global em dois anos favorecendo nosso regime de HIPEC.

Evidências clássicas dão suporte ao regime de 30 minutos de quimoperfusão hipertérmica com base na ativação da morte celular programada (apoptose) induzida pela cisplatina²⁴. Ademais, a resposta inflamatória sistêmica associada ao tempo de exposição durante HIPEC pode ser um fator crítico para aumentar as taxas de complicações pós-operatórias infecciosas^{14,25}. Por exemplo, segundo Roth et al.¹⁴, a reação inflamatória secundária ao regime de 90 minutos de HIPEC geralmente se associada a componentes bacterianos na circulação sistêmica quase nunca observados após protocolos de curta duração com 30 minutos de perfusão hipertérmica¹⁴. De modo semelhante, a utilização de modelos computacionais modernos para simular a penetração de medicamentos durante HIPEC também apontam que velocidades de fluxo moderadas, doses mais altas e temperaturas mais elevadas são

fatores muito importantes para controlar a distribuição do agente quimioterápico intraperitoneal e aumentar a eficácia dos procedimentos HIPEC⁹. Esses achados estão de acordo com dados experimentais e clínicos recentes que apoiam a adoção de regimes baseados em concentração em vez de regimes de HIPEC baseados na área de superfície corporal^{10,11}. Apesar de a hipertermia em si não ter efeito citotóxico direto comprovado em células cancerosas na faixa terapêutica de 41 a 43°C, as platinas exibem sinergia dependente da temperatura, com aumento da absorção de medicamentos, danos ao DNA e apoptose em temperaturas elevadas. Este efeito sinérgico, no entanto, requer temperaturas superiores a 41°C para aumentar a eficácia¹², enquanto um limite de temperatura acima de 40°C também é crítico para melhorar os resultados de sobrevida de pacientes submetidas a HIPEC para o tratamento de neoplasias peritoneais¹³. Todos esses aspectos técnicos estão contemplados em nosso regime de curta duração de HIPEC, o que pode explicar os resultados favoráveis alcançados.

As características biológicas do EOC favorecem o uso de HIPEC ao tempo da iCRS, o que é apoiado por um importante estudo de fase 3¹ e pelas vantagens de sobrevida em longo prazo da quimioterapia intraperitoneal²⁶. Conseqüentemente, as pacientes que demandam NACT com tratamento inicial devido a extensão da doença peritoneal e/ou estado clínico deteriorado ao diagnóstico são provavelmente aquelas que mais se beneficiam de HIPEC devido à necessidade de intensificação do tratamento para compensar a influência prejudicial da carga tumoral ao diagnóstico^{21,22,27} ou no momento da iCRS²⁸, e ao maior risco de desenvolver resistência à platina após NACT²³. Neste contexto, a HIPEC pode servir para reverter ou contornar a resistência à quimioterapia baseada em platinas por meio da inibição de mecanismos de recombinação homóloga²⁹, ativação de proteínas de choque térmico que são capazes de modificar várias funções celulares^{3,5,6} e alterações epigenéticas³⁰, o que, em última análise, podem induzir sensibilidade aos inibidores de PARP mesmo em pacientes naturalmente eficientes em recombinação homóloga^{29,31}. Tais dados translacionais e pré-clínicos são apoiados por estudos clínicos que demonstraram sobrevida semelhante em

doenças sensíveis e resistentes à platina em pacientes submetidos a HIPEC^{2,4} e podem explicar o benefício de quase um ano em termos de sobrevida global observada no estudo OVHIPEC¹. Uma tendência desse benefício também pode ser observada no presente estudo.

Interessantemente, o crescimento precoce do tumor foi observado após citorredução completa em cerca de um quarto das pacientes no momento da avaliação radiológica pós-operatória para o início da quimioterapia adjuvante³². Da mesma forma, muitas pacientes apresentam doença microscópica na avaliação patológica, quando nenhuma doença é macroscopicamente evidente pelo cirurgião durante a iCRS, mesmo quando um maior número de ciclos de NACT³³ acaba sendo utilizado. Em modelo matemático projetado para determinar a probabilidade de apresentar metástases microscópicas peritoneais após CRS, a probabilidade de doença residual após citorredução completa foi estimada em 98,14% em pacientes com EOC³⁴. Isso demonstra claramente a necessidade de início precoce de tratamentos adjuvantes após CRS em pacientes com EOC avançado e a HIPEC representa a melhor abordagem direcionada a estes problemas. Além disso, a HIPEC também pode adicionar benefícios relacionados ao sistema imunológico capazes de melhorar a OS em pacientes com este tipo de neoplasia maligna avançada³⁵.

Este estudo tem várias limitações. Em especial, a lenta inclusão de pacientes que nos levou a revisar nosso desenho de estudo e a antecipar a conclusão deste ensaio clínico. Apesar dos esforços de outros centros oncológicos brasileiros para participar do ensaio, experimentamos as dificuldades de se desenvolver ensaios clínicos cirúrgicos que exigem grandes mudanças nas práticas operatórias. Críticas adicionais são que o protocolo inicial não contemplou um estimativa rotineira da carga tumoral ao diagnóstico por meio de parâmetros objetivos de laparoscópica, a avaliação BRCA não foi possível para todas as pacientes, a medição de QoL basal pouco antes do início da NACT não foi requerida, e houve algumas violações do protocolo inicialmente proposto. Outro ponto principal de interesse foi o uso de dois regimes diferentes de quimioterapia intraperitoneal durante a HIPEC. Apesar de regime contemplando duas drogas ser potencialmente melhor para HIPEC, tínhamos

planejado inicialmente começar com um regime único para simplificar nossos procedimentos nos primeiros 10 casos. Hoje em dia, acreditamos que um regime baseado em duas drogas é especialmente importante para melhorar os resultados da HIPEC após a NACT, provavelmente modificando a resposta das células neoplásicas remanescentes à quimioterapia sistemática². No entanto, devido ao pequeno número de casos incluídos no estudo, análises separadas dos dois regimes de medicamentos aplicados não são viáveis.

Por outro lado, os pontos fortes deste estudo incluem o fato de ter sido o primeiro ensaio clínico envolvendo procedimentos HIPEC e o primeiro a usar o dispositivo Performer HT (Rand, Mendoll, IT) no Brasil. Isso inclui os esforços de conduzir este tipo de estudo no contexto do sistema de saúde pública em um país em desenvolvimento como o nosso. Também podemos destacar o pioneirismo na exploração de estratégia abrangente que combina quimioterapia perioperatória, técnicas de CRS avançadas, procedimentos de recuperação pós-operatória aceleradas e HIPEC de curta duração para pacientes que sofrem de EOC avançado. Nosso regime HIPEC de curta duração também abrangeu a maioria dos detalhes técnicos mais recentemente considerados importantes para melhorar os resultados da HIPEC, apesar de ter sido planejado entre os anos de 2013 e 2014. Finalmente, nosso protocolo abrangente parece muito viável para ser usado em situações clínicas reais, diferentemente do contexto controlado de ensaios clínicos.

Em conclusão, confirmamos a hipótese preliminar de eficácia e segurança de nossa abordagem abrangente envolvendo o uso de HIPEC de curta duração em EOC avançado. Este regime pode ser alternativa aos regimes publicados anteriormente e merece avaliação adicional em ensaios clínicos randomizados. Desenhos de estudos baseados em probabilidade pós-testes do tipo "siga o vencedor" ou adotando critérios de não-inferioridade do tipo prova de conceito (supondo pelo menos não-inferioridade associada a menor morbidade) para um ensaio clínico randomizado subsequente de fase 2 comparando esses regimes pode esclarecer rapidamente se um regime de curta duração deve ser preferido para pacientes com EOC avançado tratados inicialmente com NACT.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Victor Siqueira e à perfusionista Gabriela Henriques pela ajuda na coleta de dados; à Rand Company (Medolla, Itália) pela excelente assistência técnica; e ao Dr. Fernando Figueira e às enfermeiras-chefes Adriana Pernambuco

e Viviane Santos pelo esforço logístico. Muito obrigado também aos nossos residentes de Cirurgia Geral, aos nossos colegas de Cirurgia Digestiva e Oncologia Cirúrgica, e à farmacêutica Camila Castelo Branco. Ajuda importante foi fornecida por nossa Diretora de Pesquisa, Dra. Leuridan Torres, bem como a Diretoria de todas as instituições participantes.

ABSTRACT

Objective: to report the final analysis of a phase 2 trial assessing the efficacy and safety of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods:** this was an open-label, multicenter, single-arm trial of HIPEC in patients with advanced EOC who underwent interval cytoreductive surgery (iCRS) after neoadjuvant chemotherapy (NACT). HIPEC was performed as a concentration-based regimen of platinum-based chemotherapy for 30 minutes. Primary endpoint was the rate of disease progression occurring at nine months following iCRS plus HIPEC (PD9). Secondary endpoints were postoperative complications, time to start adjuvant chemotherapy, length of hospital and ICU stay, quality of life (QoL) over treatment, and ultimately 2-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Analysis was by intention-to-treat with final database lock for survival outcomes on February 23, 2021. **Results:** fifteen patients with stage III EOC were enrolled between February 2015 and July 2019, in four centers. The intention to treat PD9 was 6.7%. With a median follow-up of 33 months (IQR, 24.3–46.5), the median PFS was 18.1 months and corresponding 2-year rates of PFS and OS was 33.3% and 93.3%, respectively. Three patients (20%) experienced graded III complications. Median length of hospital and ICU stay was 5 (IQR, 4–6.5) and 1 (IQR, 1–1) days, respectively. Time to restart systemic chemotherapy was 39 (IQR, 35–49.3) days and no significant difference over time in QoL was observed. **Conclusions:** we demonstrate preliminary efficacy and safety of short-course HIPEC in patient with advanced EOC.

Keywords: Neoadjuvant Therapy; Ovarian Neoplasms; Peritoneal Neoplasms.

REFERÊNCIAS

- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230–40. doi:10.1056/NEJMoa1708618.
- Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1570-5. doi: 10.1245/s10434-014-4157-9.
- Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia - a review. *Int J Hyperthermia*. 1997;13(5):439-57. doi: 10.3109/02656739709023545.
- Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(12):1435-43. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.030.
- Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1105-13. doi: 10.1245/s10434-012-2784.
- Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. *Oncogene*. 2016;35(2):261-8. doi: 10.1038/onc.2015.82.
- Wright AA, Cronin A, Milne DE, et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2841-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4776.
- Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):582-92. doi:

- 10.1080/02656736.2017.1291999.
9. Löke DR, Helderman RFCPA, Franken NAP, et al. Simulating drug penetration during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv.* 2021;28(1):145-61. doi: 10.1080/10717544.2020.1862364.
 10. Lemoine L, Thijssen E, Carleer R, et al. Body surface area-based versus concentration-based intraperitoneal perioperative chemotherapy in a rat model of colorectal peritoneal surface malignancy: pharmacologic guidance towards standardization. *Oncotarget.* 2019;10(14):1407-24. doi: 10.18632/oncotarget.26667.
 11. Lemoine L, Thijssen E, Carleer R, et al. Body surface area-based vs concentration-based perioperative intraperitoneal chemotherapy after optimal cytoreductive surgery in colorectal peritoneal surface malignancy treatment: COBOX trial. *J Surg Oncol.* 2019;119(7):999-1010. doi: 10.1002/jso.25437.
 12. Helderman RF, Löke DR, Verhoeff J, et al. The Temperature-Dependent Effectiveness of Platinum-Based Drugs Mitomycin-C and 5-FU during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Cell Lines. *Cells.* 2020;9(8):1775. doi: 10.3390/cells9081775.
 13. Schaaf L, van der Kuip H, Zopf W, et al. A Temperature of 40°C Appears to be a Critical Threshold for Potentiating Cytotoxic Chemotherapy In Vitro and in Peritoneal Carcinomatosis Patients Undergoing HIPEC. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S758-65. doi: 10.1245/s10434-015-4853-0.
 14. Roth L, Eshmuminov D, Laminger F, et al. Systemic inflammatory response after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): The perfusion protocol matters! *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1734-9. doi: 10.1016/j.ejso.2019.03.036.
 15. Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by fast-track cytoreductive surgery plus short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: preliminary results of a promising all-in-one approach. *Cancer Manag Res.* 2017;9:869-78. doi: 10.2147/CMAR.S153327.
 16. Lehmann K, Eshmuminov D, Slankamenac K, et al. Where Oncologic and Surgical Complication Scoring Systems Collide: Time for a New Consensus for CRS/HIPEC. *World J Surg.* 2016;40(5):1075-81. doi: 10.1007/s00268-015-3366-0.
 17. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(2):431-8. doi:10.1093/annonc/mdx754.
 18. Lustosa RJC, Batista TP, Carneiro VCG, et al. Quality of life in a phase 2 trial of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking surgery for high tumor burden ovarian cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202534. doi: 10.1590/0100-6991e-20202534.
 19. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ, et al. Cost Effectiveness of Interval Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer on the Basis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2041-50. doi: 10.1200/JCO.19.00594.
 20. Koole SN, Kieffer JM, K Sikorska, et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):101-7. doi:10.1016/j.ejso.2019.05.006.
 21. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-1664. doi: 10.1136/ijgc-2020-001640.
 22. Onda T, Satoh T, Ogawa G, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer.* 2020;130:114-125. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.020.

23. da Costa AA, Valadares CV, Baiocchi G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery and the Risk of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S971-8. doi: 10.1245/s10434-015-4623-z.
24. Barry MA, Behnke CA, Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins and hyperthermia. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(10):2353-62. doi: 10.1016/0006-2952(90)90733-2.
25. Medina Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Arjona-Sánchez A, et al. Postoperative time course and utility of inflammatory markers in patients with ovarian peritoneal carcinomatosis treated with neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1332-40. doi: 10.1245/s10434-014-4096-5.
26. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1460-6. doi: 10.1200/JCO.2014.55.9898.
27. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):937-43. doi:10.1200/JCO.2014.56.3106.
28. Lee YJ, Lee JY, Nam EJ, et al. Rethinking Radical Surgery in Interval Debulking Surgery for Advanced-Stage Ovarian Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(4):1235. doi: 10.3390/jcm9041235.
29. Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, et al. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(24):9851-9856. doi:10.1073/pnas.1101053108.
30. Gabriella Hegyi, Gyula P Szigeti, András Szász. Hyperthermia Versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:672873. doi: 10.1155/2013/672873.
31. Batista TP, Dal Molin GZ. Can HIPEC be used against platinum-resistance and for inducing sensitivity to PARP inhibitors in ovarian cancer? *Cancer Drug Resist* 2020;3:666-1. <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2020.27>.
32. Heitz F, Harter P, Åvall-Lundqvist E, et al. Early tumor regrowth is a contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12. *Gynecol Oncol*. 2019;152(2):235-242. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.11.008.
33. Tate S, Nishikimi K, Kato K, et al. Microscopic diseases remain in initial disseminated sites after neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(3):e34. doi:10.3802/jgo.2020.31.e34.
34. Azaïs H, Vignion-Dewalle AS, Carrier M, et al. Microscopic Peritoneal Residual Disease after Complete Macroscopic Cytoreductive Surgery for Advanced High Grade Serous Ovarian Cancer. *J Clin Med*. 2020;10(1):41. doi: 10.3390/jcm10010041.
35. Wu CC, Hsu YT, Chang CL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy enhances antitumor effects on ovarian cancer through immune-mediated cancer stem cell targeting. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):1013-22. doi: 10.1080/02656736.2021.1945688.

Recebido em: 25/07/2021

Aceito para publicação em: 06/10/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: este estudo obteve fomento do Decit/SCTIE/MS - CNPq/FACEPE/SES-PE (Referência No.: APQ 0187-4.01/13) e FAPE/IMIP.

Endereço para correspondência:

Thales Paulo Batista

E-mail: t.paulo@outlook.com

