

# CARCINOMATOSE PERITONEAL EM CÂNCER GÁSTRICO: DIAGNÓSTICO, MANEJO E CONDUTA

## *PERITONEAL CARCINOMATOSIS IN GASTRIC CANCER: DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND CONDUCT*

Letícia Manoel Debon<sup>1</sup>, Luciana Spillari Viola<sup>2</sup>, Marcelo Garcia Toneto<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS <sup>2</sup> Médica Oncologista do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS <sup>3</sup> Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo no Serviço de Cirurgia do Hospital São Lucas da PUCRS <sup>4</sup> Professor da Escola de Medicina da PUCRS

### RESUMO

**Introdução:** O câncer gástrico (CG) é a segunda principal causa de morte relacionada a câncer no mundo. A incidência global e os tipos histológicos estão mudando. A incidência dos tumores da transição esofagogástrica e o adenocarcinoma da cárdia estão aumentando, embora tenha havido uma redução da incidência de CG distal desde a década de 1970. Grande parte dos pacientes apresenta-se com doença localmente avançada ou metastática. A carcinomatose peritoneal (CP) de origem gástrica tem um prognóstico desfavorável e uma sobrevida curta devido à ausência de modalidades terapêuticas efetivas.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de busca PubMed, Scielo e Embase, sendo selecionados os artigos mais relevantes a fim de organizar uma revisão concisa e atualizada do assunto.

**Resultados:** O prognóstico do CG depende de estágio e localização. A disseminação metastática pode ser hematogênica ou por disseminação para a cavidade peritoneal. Estudos recentes mostram que a disseminação peritoneal é mais frequente do que metástases hematogênicas. Apesar de ser a causa de 60% das mortes no câncer gástrico, a metástase peritoneal pode ser considerada uma doença local, e uma abordagem multimodal pode melhorar o prognóstico, mesmo se tratando de uma doença avançada. Na falta de tratamento curativo, a quimioterapia sistêmica pode ser considerada uma opção, ainda que seja de valor limitado para pacientes com CG e CP. Atualmente, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) está sendo muito estudada e debatida no tratamento das doenças da superfície peritoneal.

**Conclusão:** Dado o mau prognóstico, o custo-benefício dos regimes quimioterápicos atuais permanece questionável. Pesquisas adicionais devem ser realizadas para otimizar terapia.

**Palavras-chave:** câncer gástrico, carcinomatose peritoneal, quimioterapia multimodal, HIPEC.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastric cancer (GC) is the second leading cause of cancer-related death in the world. The overall incidence and histological subtypes is changing. The incidence of esophagogastric transitional tumor and cardia adenocarcinoma is increasing, although there has been a reduction in the incidence of distal GC since the 1970s. Majority of patients present with locally advanced or metastatic disease. Peritoneal carcinomatosis (PC) of gastric origin has an unfavorable prognosis and short survival due to the lack of effective therapeutic modalities.

**Methods:** A review of the literature was carried out in PubMed, Scielo and Embase, and the most relevant articles were selected in order to organize a concise and updated review of the subject.

**Results:** The prognosis of GC depends on stage and location. Metastatic dissemination may be hematogenic or disseminated into the peritoneal cavity. Recent studies show that peritoneal dissemination is more frequent than hematogenous metastases. Although it is the cause of 60% of deaths in gastric cancer, peritoneal metastasis can be considered a local disease, and a multimodal approach may improve the prognosis, even if it is a terminal disease. In the absence of curative treatment, systemic chemotherapy may be considered an option, although it is of limited value for patients with GC and PC. Currently, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the most widely accepted treatment for peritoneal diseases.

**Conclusion:** Given the poor prognosis, the cost-effectiveness of current chemotherapy regimens remains questionable. Additional research should be done to optimize therapy.

**Keywords:** gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, multimodal chemotherapy, HIPEC.

## INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é o quarto tumor mais incidente e a segunda principal causa de morte relacionada a câncer no mundo. (1–4) É conhecido por sua história natural agressiva e pelo fato de que grande parte dos pacientes se apresenta com doença inoperável ou metastática ao diagnóstico. (3) Os principais fatores de risco no desenvolvimento de CG são: *helicobacter pylori*, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia, sexo masculino, tabagismo, gastrectomia parcial prévia, Doença de Menetrier e fatores genéticos. A incidência global e os tipos histológicos estão mudando. Nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, a incidência de tumores da transição

esofagagástrica e o adenocarcinoma da cárdia estão aumentando, embora tenha havido uma redução da incidência de CG distal desde a década de 1970, especialmente em países ocidentais de forma geral. (4)

Grande parte dos pacientes apresenta-se com doença localmente avançada ou metastática - mais comumente com disseminação peritoneal, a carcinomatose peritoneal (CP). A CP de origem gástrica tem um prognóstico desfavorável e uma sobrevida curta devido à falta de modalidades terapêuticas eficazes. (1,5,6) Apesar dos recentes avanços em tratamentos, a mediana da sobrevida de pacientes com CG e CP é de 3-6 meses, (1,2) e a sobrevida em 5 anos é de 2%. (1,5) É deveras importante reduzir a mortalidade e fornecer alívio de sintomas para este grupo de pacientes, melhorando nossa compreensão dos mecanismos envolvidos na disseminação do CG para o peritônio e identificando novos alvos terapêuticos, podendo assim desenvolver tratamentos mais eficazes. (1,5,7)

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de busca PubMed, Scielo e Embase, com os termos “Gastric Cancer” e “Peritoneal Carcinomatosis”, sendo selecionados os artigos mais relevantes a fim de organizar uma revisão concisa e atualizada a respeito do assunto.

## RESULTADOS

O prognóstico do CG depende do estágio e da localização: os tumores da cárdia têm pior prognóstico em comparação com os do terço distal do estômago. Quando a doença está confinada à mucosa do estômago, a sobrevida em um ano está próxima de 95%, enquanto a sobrevida em 5 anos no CG avançado varia de 10 a 20%. (4,7)

A disseminação metastática em CG pode ser linfática, hematogênica ou por disseminação para a cavidade peritoneal, sendo a última considerada estágio IV. Na maioria dos cânceres, acredita-se que o acometimento peritoneal

ocorra pela via de disseminação transcelômica (as células tumorais são absorvidas por vasos linfáticos e vênulas, implantando-se na superfície peritoneal e no omento, sendo necessário o acometimento transmural do tumor para a disseminação peritoneal). Na ausência de líquido peritoneal ou intervenção cirúrgica, as células tumorais podem invadir o peritônio por contiguidade. (4)

Estudos recentes mostram que a disseminação peritoneal é mais frequente do que metástases hematogênicas. Apenas 40% das mortes por CG têm metástases, enquanto em 53-60% dos pacientes a doença evolui através da CP. (4) Até 39% dos pacientes apresenta doença metastática e 14% de todos os pacientes recém-diagnosticados apresenta CP. (3)

Uma abordagem multimodal pode melhorar o prognóstico da metástase peritoneal, mesmo se tratando de uma doença avançada, visto que, apesar de ser a causa de 60% das mortes no câncer gástrico, a metástase peritoneal pode ser tratada como uma doença local. (2,4,6)

A citologia peritoneal positiva é uma importante ferramenta de estadiamento para pacientes com CG localmente avançado, e está presente como única evidência para a doença M1 em até 10% dos pacientes com câncer gástrico avançado. (8,9)

Na falta de modalidades de tratamento curativo, a quimioterapia sistêmica pode ser considerada uma opção para esses pacientes. Em pacientes selecionados, a quimioterapia traz aumento de sobrevida, redução de sintomas relacionados à doença e melhoria da qualidade de vida. Portanto, a recomendação vigente para pacientes com CG metastático é quimioterapia paliativa com um regime multimodal - duas ou três drogas. A experiência crescente com a quimioterapia combinada no tratamento do CG, especialmente após a publicação do REAL-2 e do MAGIC-trial em 2005 e 2006, resultou em um forte aumento na administração de quimioterapia. (3)

Apesar do aumento do uso da quimioterapia, o tempo de sobrevida não aumentou significativamente ao longo do tempo. Essa observação sugere que a quimioterapia intravenosa paliativa é de valor limitado para

pacientes com CG e CP. Estes geralmente são tratados com quimioterapia sistêmica via intravenosa sem indicação de cirurgia, dada a má sobrevida, mesmo com quimioterapia. No entanto, a quimioterapia sistêmica possui baixa penetração na cavidade peritoneal, devido à barreira plasmática compreendida pelo mesotélio e tecidos submesoteliais. (1,3,10) Ademais, a disseminação peritoneal por si só já configura prognóstico reservado. Dados abrangentes sobre o uso e a efetividade da quimioterapia sistêmica para este subconjunto de pacientes, em particular, é virtualmente ausente. (3,6)

Em um estudo com 172 pacientes com CP de origem gástrica recebendo quimioterapia sistêmica, melhora na sobrevida em um ano de 23,9% vs. 4,6% foi relatado, mas esse benefício de sobrevida não foi significativo estatisticamente. Outro estudo pequeno de fase II estabeleceu uma sobrevida mediana de 15,3 meses, incluindo 19 pacientes com CP de origem gástrica tratados com S-1 e docetaxel. Um estudo retrospectivo relatou dados de gastrectomia paliativa e quimioterapia e demonstrou que S-1 mostra um benefício de sobrevida melhor do que 5-FU. No entanto, os resultados mais promissores foram relatados por estudos usando tratamento multimodal incluindo cirurgia citorrredutora e administração intraperitoneal de quimioterapia, demonstrando que a sobrevida mediana sobe de 7,9 para 15 meses. (3) Apesar de diferentes estudos apresentaram dados conflitantes sobre as taxas de sobrevida, todos concordaram com a necessidade de uma citorredução completa para melhorá-la. (4)

A quimioterapia intraperitoneal (QI) surgiu a fim de melhorar a eficiência da penetração quimioterápica na cavidade peritoneal, visto que esse método pode expor uma concentração de droga muito maior a tumores peritoneais do que a quimioterapia sistêmica. (1,10,11) Contudo, a QI possui diversas limitações, tais como toxicidade sistêmica e local, podendo ocasionar dor abdominal, formação de aderências e peritonite. (1)

O docetaxel tem sido investigado devido a uma alta sensibilidade a diversos tumores quando comparada a drogas como paclitaxel, cisplatina

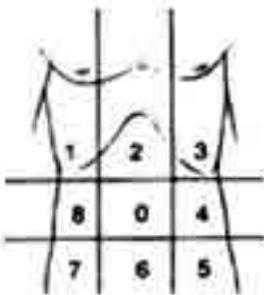
e 5-FU. Todavia, esta droga é rapidamente absorvida pelos capilares peritoneais, e a depuração hepática se dá em menos de um dia. Este curto tempo de ação implica na necessidade de uma terapia multimodal quando esta for a droga de escolha. (1)

Atualmente, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) é o tratamento mais amplamente aceito para doenças da superfície peritoneal (2,11), e tem sido proposta associada à cirurgia citorrredutora radical como padrão no tratamento de doença peritoneal metastática por tumores de diversas etiologias. (12) Esta técnica pode ser realizada em pacientes com diferentes estágios de câncer e com diversas drogas antitumorais. Questões como a influência dos diferentes métodos nos resultados, o efeito real da HIPEC na penetração da droga na cavidade, qual o paciente que deve ser selecionado para o tratamento e o que esperar em termos de sobrevivência, morbidade e mortalidade seguem sem resposta definitiva. (2,12)

Apesar da escassez de ensaios comparando os diferentes métodos, a literatura demonstra que a HIPEC tem se mostrado uma ferramenta eficaz sempre que uma ressecção completa ou quase completa dos implantes peritoneais pode ser realizada concomitantemente. Portanto, é aconselhável encaminhar todos os pacientes com CG e CP para centros especializados a fim de incluídos em ensaios randomizados, para que se possa obter resultados verdadeiramente confiáveis. (2,10,11)

A HIPEC tem um papel adjuvante na prevenção de recorrências peritoneais. A associação de QI e sistêmica neoadjuvante, cirurgia citorrredutora, HIPEC e QI no pós-operatório poderia aumentar a taxa de completude da citorredução e, conseqüentemente, reduzir o PCI (Índice de Câncer Peritoneal - Tabela 1) para  $\leq 6$ . Quimioterapia neoadjuvante pode melhorar a sobrevida também no CP de origem gástrica e quimioterapia adjuvante poderia prevenir a recorrência. (4)

Tabela 1

CÁLCULO DO ÍNDICE DE CÂNCER PERITONEAL (PCI)	
	<p>Usado para avaliar a extensão do câncer peritoneal em toda a cavidade peritoneal. O PCI é calculado adicionando as pontuações, com uma pontuação máxima de 39.</p>
<p><b>Regiões:</b></p> <p>0 Central</p> <p>1 Superior Direito</p> <p>2 Epigástrico</p> <p>3 Superior Esquerdo</p> <p>4 Flanco Esquerdo</p> <p>5 Inferior Esquerdo</p> <p>6 Pelve</p>	<p><b>Tamanho da Lesão:</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
	<p>A cavidade peritoneal é dividida em 13 regiões. Em cada uma, o maior nódulo tumoral é medido.</p>
	<p>Nenhum tumor: 0;</p> <p>Maior nódulo &lt;0,5cm: 1;</p> <p>Tumores entre 0,5-5cm: 2;</p> <p>Tumores &gt;5cm/ confluência: 3.</p>

**Fonte:** adaptado de <<http://www.hiperc.com/knowledge-base/determining-the-peritoneal-cancer-index/>>; acessado em 20 de agosto de 2018.

Recente estudo questionou 25 centros a respeito de sua experiência com a associação de cirurgia citorrredutora radical associada a HIPEC, avaliando cerca de 800 pacientes tratados anualmente. Mais de 50% dos centros administram cisplatina no câncer gástrico (73%). Apesar de haver uma importante variabilidade no volume de pacientes por centro, seleção de drogas, treinamento profissional e medidas de segurança aplicadas, a padronização dos procedimentos, somada à individualização dos pacientes e o consenso entre os profissionais permitirão melhorar os resultados deste complexo procedimento. (12)

## CONCLUSÃO

Desde 2005, o uso de quimioterapia sistêmica aumentou em pacientes com CP de origem gástrica, mas isso não resultou em prolongamento da sobrevida em um nível populacional. Portanto, o custo-benefício dos regimes quimioterápicos atuais permanece questionável, pelo menos, nesta categoria de pacientes. Dado seu mau prognóstico, pesquisas adicionais devem ser realizadas para otimizar terapia, o que pode incluir tratamento multimodal com quimioterapia intraperitoneal, em especial HIPEC.

## REFERÊNCIAS

1. Han T-S, Hur K, Choi B, Lee J-Y, Byeon S-J, Min J, et al. Improvement of anti-cancer drug efficacy via thermosensitive hydrogel in peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(65):108848–58.
2. Di Vita M, Cappellani A, Piccolo G, Zanghì A, Cavallaro A, Bertola G, et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Between lights and shadows. *Anticancer Drugs*. 2015;26(2):123–38.
3. Thomassen I, Bernards N, Van Gestel YR, Creemers GJ, Jacobs EM, Lemmens VE, et al. Chemotherapy as palliative treatment for peritoneal carcinomatosis of gastric origin. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(3):429–32.

4. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: State of the art. *Int J Surg Oncol*. 2014;2014.
5. Kurashige J, Mima K, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Sugimachi K, et al. Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal dissemination in gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2015;36(1):133–41.
6. Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2013;39(12):1309–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.010>
7. Imano M, Okuno K. Treatment strategies for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Surg Today*. 2014;44(3):399–404.
8. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: An evidence-based review. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):291–7.
9. Kaya DM, Roy-chowdhuri S, Estrella JS, Das P, Lee JH, Weston B, et al. Risk of peritoneal metastases in patients who had negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2017;(June):1–7.
10. Deepa Magge, MD<sup>1</sup>, Mazen Zenati, MD, PhD<sup>2</sup>, Arun Mavanur, MD<sup>1</sup>, Joshua Winer, MD<sup>1</sup>, Lekshmi Ramalingam, MD<sup>1</sup>, Heather Jones, MPA-C1, Amer Zureikat, Matthew Holtzman, Kenneth Lee, Steven Ahrendt, James Pingpank, Herbert J. Zeh, David L. Bartlett and HAC. Aggressive Locoregional Surgical Therapy for Gastric Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2011;55(20):6197–214.
11. Benizri EI, Bereder JM, Rahili A, Bernard JL, Benchimol D. Ascites and malnutrition are predictive factors for incomplete cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Am J Surg* [Internet]. 2013;205(6):668–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.06.009>
12. Morales-Soriano R, Esteve-Pérez N, Segura-Sampedro JJ, Cascales-Campos P, Barrios P, Alonso-Gómez J, et al. Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(2):220–7.