



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendação para
Quimioterapia Intraperitoneal na
Neoplasia Epiteliais de Ovário.

Porto Alegre, março de 2019.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendação para a indicação de Quimioterapia Intraperitoneal na neoplasia Epitelial de ovário.

Revisores e Consultores: Dra. Roberta P. Lunkes, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dra. Alessandra Morelle

Data da Revisão: Março de 2019

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar as indicações e a segurança da quimioterapia intraperitoneal no tratamento da neoplasia de ovário.

Introdução:

O câncer epitelial de ovário (CEO) é a principal causa de morte relacionada à malignidade de origem ginecológica. Neste mesmo grupo estão agrupados as neoplasias de tromba uterina e primárias de peritônio. A idade média ao diagnóstico é 63 anos. São fatores de risco: idade avançada, infertilidade, endometriose, síndrome dos ovários policísticos, uso de dispositivos intrauterinos e tabagismo. A maior parte das mulheres se apresenta com doença em estágio avançado (III e IV), que apresenta alto risco de recorrência após o tratamento.

O diagnóstico é realizado preferencialmente com a retirada da massa anexial visto o risco de disseminação em caso de biópsia guiada. 95% dos casos são derivados de células epiteliais e destes 75% são do subtipo seroso.

A cavidade peritoneal é o principal sítio de disseminação e recorrência em mulheres com neoplasias epiteliais ovarianas. Administração de quimioterapia intraperitoneal é um meio de aumentar a intensidade da dose entregue ao tumor e minimizar toxicidade sistêmica.

Vantagens da administração intraperitoneal incluem alta concentração, assim como aumento da meia-vida da medicação, comparado com o observado com a administração endovenosa isolada.

Este tratamento está indicado em associação a quimioterapia endovenosa para pacientes com neoplasia epiteliais ovarianas estágio III que foram submetidas a cirurgia citoredução com doença residual menor que 1 cm.

A colocação do cateter peritoneal deve ser realizada de preferência durante a cirurgia citoredução sob visualização direta. A localização preferencial do cateter é no gradil costal inferior direito, na linha hemiclavicular, abaixo da linha onde a mama ou o sutiã podem causar desconforto. O tratamento intraperitoneal deve iniciar assim que o paciente estiver com dieta e funcionamento intestinal normal.

Este tratamento está associado a potencial maior toxicidade que a quimioterapia endovenosa isolada, incluindo complicações relacionadas ao cateter, toxicidade gastrointestinal, dor e infecção.

Sumário das evidências

▪ Desfechos primordiais:

A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredução ótima está associado a aumento de sobrevida global e aumento da sobrevida livre de doença. Achado baseado em 1 metanálise de ensaios clínicos randomizados e três coortes.

▪ Desfechos secundários:

A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredução ótima está associado a aumento de eventos adversos significativos (entre eles febre, fadiga, efeitos gastrointestinais, infecção, efeitos metabólicos, dor), inclusive com necessidade de suspensão ou troca de tratamento. Achado baseado em 1 metanálise de apenas de ensaios clínicos randomizados e quatro coortes.

Recomendações:

1. A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredução ótima aumenta a sobrevida global e aumento da sobrevida livre de doença. (Grau de Recomendação A).

2. A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredução ótima aumenta a incidência de eventos adversos, com maior chance de descontinuação do tratamento. (Grau de Recomendação A).

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dra. Roberta P. Lunkes

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor:

Dra. Alessandra Morelle

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. Condição Clínica

O câncer epitelial de ovário (CEO) é a principal causa de morte relacionada à malignidade de origem ginecológica. Neste mesmo grupo estão agrupados as neoplasias de tromba uterina e primárias de peritônio. A idade média ao diagnóstico é 63 anos. São fatores de risco: idade avançada, infertilidade, endometriose, síndrome dos ovários policísticos, uso de dispositivos intrauterinos e tabagismo. A maior parte das mulheres se apresenta com doença em estágio avançado (III e IV), que apresenta alto risco de recorrência após o tratamento.

O diagnóstico é realizado preferencialmente com a retirada da massa anexial visto o risco de disseminação em caso de biópsia guiada. 95% dos casos são derivados de células epiteliais e destes 75% são do subtipo seroso.

2. Descrição do Produto

A cavidade peritoneal é o principal sítio de disseminação e recorrência em mulheres com neoplasias epiteliais ovarianas. Administração de quimioterapia intraperitoneal é um meio de aumentar a intensidade da dose entregue ao tumor e minimizar toxicidade sistêmica.

Vantagens da administração intraperitoneal incluem alta concentração, assim como aumento da meia-vida da medicação, comparado com o observado com a administração endovenosa isolada.

Este tratamento está indicado em associação a quimioterapia endovenosa para pacientes com neoplasia epiteliais ovarianas estágio III que foram submetidas a cirurgia citoredução com doença residual menor que 1 cm.

A colocação do cateter peritoneal deve ser realizada de preferência durante a cirurgia citoredução sob visualização direta. A localização preferencial do cateter é no gradil costal inferior direito, na linha hemiclavicular, abaixo da linha onde a mama ou o sutiã podem causar desconforto. O tratamento intraperitoneal deve iniciar assim que o paciente estiver com dieta e funcionamento intestinal normal.

Este tratamento está associado a potencial maior toxicidade que a quimioterapia endovenosa isolada, incluindo complicações relacionadas ao cateter, toxicidade gastrointestinal, dor e infecção.

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar as indicações e a segurança da quimioterapia intraperitoneal no tratamento da neoplasia de ovário.

4. Resultados

3.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (NHS - Inglaterra): ***Ovarian cancer: recognition and initial management, publicado em abril de 2011.*** Não oferecer quimioterapia intraperitoneal para mulheres com câncer epitelial de ovário, a menos que parte de um estudo clínico.

- CADTH (Canadá – Governo Federal): ***Intraperitoneal versus Intravenous Chemotherapy for the Treatment of Ovarian Cancer: A Review of the Comparative Clinical Evidence, Safety, Cost-Effectiveness, and Guidelines, publicado em maio de 2013.*** Conclusões: Evidência limitada sugere que o uso de quimioterapia intraperitoneal aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em pacientes com cancer de ovário avançado. Quimioterapia intraperitoneal está associada a dor, febre, infecção, complicações metabólicas e efeitos gastrointestinais adicionais quando comparada a quimioterapia endovenosa. Estes efeitos adversos devem ser considerados na escolha do regime mais apropriado de quimioterapia para o paciente. Ainda não é evidente se estes benefícios observados com a administração intraperitoneal compara com a endovenosa são pelas diferentes rotas de administração ou se são pela dose de quimioterapia. Conclusões sobre custo-efetividade não podem ser realizadas pela falta de estudos econômicos. Guidelines sobre a administração de quimioterapia intraperitoneal revelam as inconsistências relacionadas a sua recomendação de uso. Pesquisas adicionais podem ajudar a reduzir a incerteza e prover mais clareza sobre a dose, momento e mecanismo de administração ótimos.

- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas diretrizes específicas sobre o assunto.

4.2 Resultados da busca da literatura:

Avaliação de massas pancreáticas sólidas

- Metanálises e Revisões Sistemáticas

Estudo	Metodologia	Resultados
Jaaback K Cochrane Database Syst Ver, 2016	- Metanálise - 9 ECR, 2119 mulheres tratamento primário de câncer epitelial de ovário avançado - quimioterapia IV usual vs quimioterapia IV + IP - diferentes regimes de quimioterapia, a maioria com cisplatina no braço IP	- Sobrevida global: HR 0,81 IC 0,72-0,9 - Sobrevida livre de doença: HR 0,78 IC 0,70 – 0,86 - Efeitos adversos graves (grau 3/4): ✓ Febre: RR 1,64 IC 1,13 – 2,38 ✓ Fadiga: RR 2,32 IC 1,06 – 5,07 ✓ Efeitos adversos gastrointestinais: RR 1,7 IC 1,28 – 2,26 ✓ Infecção: RR 3,34 IC 2,06 – 5,43 ✓ Efeitos adversos metabólicos: RR 4,45 IC 2,72 – 7,26 ✓ Dor: RR 7,47 IC 4,41 – 12,67

- Estudos não randomizados

Estudo	Metodologia	Resultados
Becker, D Am J Oncol, 2018	- Coorte retrospectiva - 98 pacientes com câncer epitelial de ovário avançado tratados com cisplatina/paclitaxel IP + docetaxel IV	- 60 pacientes receberam a quimioterapia IP - Toxicidade: neutropenia (47%), gastrointestinal (28%), anemia (25%) - 15% dos pacientes apresentaram complicações relacionadas com o cateter IP - 2/3 dos pacientes completaram todos os ciclos, com 80% dos ciclos planejados completos - Resposta completa: 88% - Sobrevida livre de doença: 25,5 meses IC 20,4 – 30,5 meses - Sobrevida global: 56,8 meses IC 47,7 – 65,9 meses
Eoh, KJ Obstetrics & Gynecology, 2017	- Coorte prospectiva - Câncer epitelial de ovário tratados com quimio IV ou quimio IV + IP após cirurgia citoredutora - 34 pacientes receberam quimio IP: 18 regime com carboplatina e 16 regime com cisplatina	- Progressão livre de doença: p 0,735 - Sobrevida global: p 0,776 - Eventos adversos foram significativamente mais frequentes no grupo quimioterapia IP: anemia, náusea/vômito, dor abdominal, hepatotoxicidade, efeitos neuromusculares (p < 0,001) - Os efeitos adversos são mais frequentes no regime carboplatina, grupo que conseguiu completar mais de 6 ciclos de quimio em 83,3% dos pacientes comparado com 56,3% dos pacientes do regime cisplatina (p 0,049)

	- 68 pacientes receberam quimio IV	
Miller, EM Gynecologic Oncology, 2017	- Coorte retrospectiva - 96 pacientes com câncer epitelial de ovário estágio III-IV submetidas a cirurgia citoredutora ótima	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 51% receberam quimio IV + IP – destes 53% completaram 6 ciclos ✓ 49% receberam quimio IV ✓ Sobrevida global: 76 meses vs 38 meses p < 0,002 ✓ Menor risco de morte: HR 0,31 p <0,001
Wright AA Journal of Clinical Oncology, 2015	- Coorte prospectiva - 823 pacientes com câncer epitelial de ovário estágio III submetidas a cirurgia citoredutora ótima	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sobrevida global: 81% vs 71% HR 0,68 IC 0,47 – 0,99 ✓ Efeitos adversos: <ul style="list-style-type: none"> - complicação relacionada ao cateter: 13,4% vs 0,5% OR 27 IC 3,67 – 199 p 0,001 - anemia: 10,9% vs 5% OR 2,2 IC 1,04 – 4,65 p 0,04 - toxicidade como razão para descontinuar ou trocar de tratamento: 20,4% vs 10% OR 2,83 IC 1,47 – 5,47

5. Benefícios esperados

▪ Desfechos primordiais:

A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredutora ótima está associado a aumento de sobrevida global e aumento da sobrevida livre de doença. Achado baseado em 1 metanálise de ensaios clínicos randomizados e três coortes.

▪ Desfechos secundários:

A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredutora ótima está associado a aumento de eventos adversos significativos (entre eles febre, fadiga, efeitos gastrointestinais, infecção, efeitos metabólicos, dor), inclusive com necessidade de suspensão ou troca de tratamento. Achado baseado em 1 metanálise de apenas de ensaios clínicos randomizados e quatro coortes.

6. Interpretações e Recomendação

1. A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredutora ótima aumenta a sobrevida global e aumento da sobrevida livre de doença. (Grau de Recomendação A).

2. A associação de quimioterapia intraperitoneal a quimioterapia endovenosa em pacientes com câncer epitelial de ovário em estágio avançado submetidas a cirurgia citoredutora ótima aumenta a incidência de eventos adversos, com maior chance de descontinuação do tratamento. (Grau de Recomendação A).