



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de
Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal
para o tratamento de Câncer Epitelial de Ovário
(Sistema de Perfusão Intraperitoneal)

Porto Alegre, Junho de 2016.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para o tratamento de câncer epitelial de ovário (sistema de perfusão intraperitoneal).

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: junho de 2016

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar se há evidências para o uso de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para o tratamento de câncer epitelial de ovário.

Introdução: O câncer de ovário de origem epitelial é a principal causa de morte relacionada à malignidade de origem ginecológica. A maior parte das mulheres se apresenta com doença em estágio avançado (III e IV).

Classicamente o carcinoma de ovário é tratado com cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia adjuvante, porém mais da metade das pacientes vão apresentar recorrência. O câncer epitelial de ovário permanece restrito a cavidade peritoneal na maior parte da sua história natural.

A quimioterapia intraperitoneal (QIP) permite atingir concentrações mais altas das drogas nos tumores peritoneais, aumentando a citotoxicidade e diminuindo efeitos adversos sistêmicos. Estudos grandes de fase III já demonstraram que a QIP (por cateter peritoneal, protocolo de 6 ciclos) associado à quimioterapia endovenosa após cirurgia citorrredutora ótima, aumenta a sobrevida média total quando comparada a quimioterapia endovenosa isolada. Essa técnica não tem sido universalmente adotada por questões relacionadas à toxicidade e dificuldade

de completar os 6 ciclos propostos de quimioterapia intraperitoneal.

A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (QHIP) tem o potencial de superar esses problemas associados à administração repetitiva de quimioterapia intraperitoneal. Nesta técnica, o quimioterápico é aquecido (entre 37 e 43°C) e perfundido na cavidade abdominal, no transoperatório, logo após a cirurgia de citorrredução. Além de manter os benefícios da quimioterapia intraperitoneal, a hipertermia aumenta a necrose e apoptose das células cancerígenas.

Sumário das evidências

- Desfechos Primários

1. A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal aumentou a sobrevida média e a sobrevida em 5 anos nos pacientes com recorrência de câncer epitelial de ovário. Achado baseado em 1 revisão sistemática, 1 ECR, 3 estudos não-randomizados de caso-controle e 2 coortes multicêntricas. (Grau de recomendação B)

2. Parece haver benefício de aumento de sobrevida nos pacientes com câncer epitelial de ovário avançado (IIIC e IV), porém os dados disponíveis na literatura ainda são insuficientes.

- Desfechos Secundários

A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal no câncer epitelial de ovário tem uma morbidade moderada (de 26,7 a 31,3% dos casos), estando principalmente relacionada a cirurgia citorrredutora. A mortalidade do procedimento é relatada entre 0,8 e 5,3%.

Recomendações

1. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal associada à cirurgia citorrredutora aumenta a sobrevida dos pacientes com recorrência de câncer epitelial de ovário em casos selecionados. (Grau de Recomendação B)

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 em Oncologia:

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. A maior parte das mulheres se apresenta com doença em estágio avançado (III e IV). (1)

Classicamente o CEO é tratado com cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia endovenosa adjuvante, porém mais da metade das pacientes vão apresentar recorrência. Buscando prolongar o tempo para recorrência e aumentar a sobrevida total, além de manter a qualidade de vida do paciente, novas formas de tratamento tem sido buscadas.

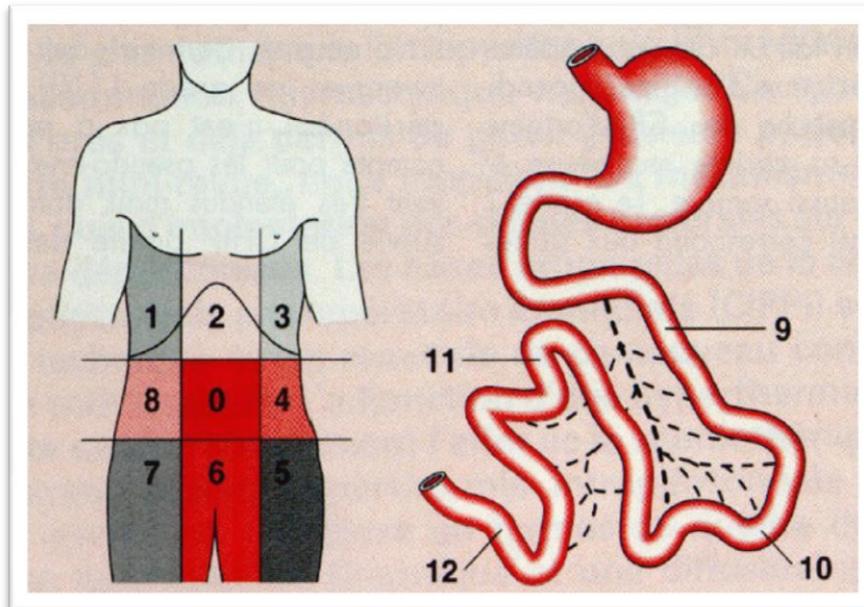
2. Descrição da Intervenção

O câncer epitelial de ovário permanece restrito a cavidade peritoneal na maior parte da sua história natural. A cirurgia citorrredutora objetiva a ressecção de toda doença macroscópica, removendo no mínimo útero, ovários, linfonodos e omento. Quando a doença envolve há envolvimento da cavidade peritoneal, realiza-se ressecção do peritônio e, se necessário, ressecções multiviscerais. A quimioterapia intraperitoneal (QIP) permite atingir concentrações mais altas das drogas nos tumores peritoneais, aumentando a citotoxicidade e diminuindo efeitos adversos sistêmicos. A combinação desta abordagem cirúrgica com a QIP visa erradicar possíveis metástases residuais. (1)

Estudos grandes de fase III já demonstraram que a QIP (por cateter peritoneal, protocolo de 6 ciclos) associado à quimioterapia endovenosa após cirurgia citorrredutora ótima, aumenta a sobrevida média total quando comparada a quimioterapia endovenosa isolada pós-operatória. Mesmo assim, essa técnica não tem sido universalmente adotada por questões relacionadas à toxicidade e dificuldade de completar os 6 ciclos propostos de quimioterapia intraperitoneal. (1)

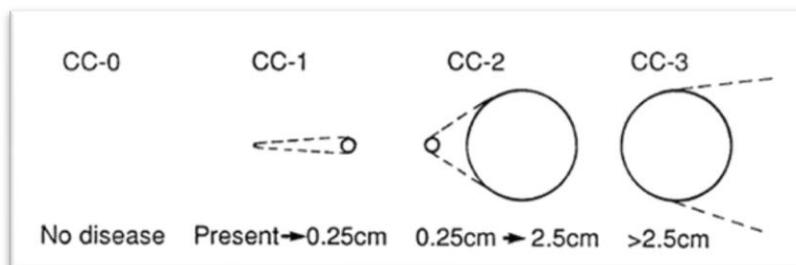
A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (QHIP) tem o potencial de superar esses problemas associados à administração repetitiva de quimioterapia intraperitoneal. Nesta técnica, o quimioterápico é aquecido (entre 37 e 43°C) e perfundido na cavidade abdominal, no transoperatório, logo após a cirurgia de citorredução. Além de manter os benefícios da quimioterapia intraperitoneal, a hipertermia aumenta a necrose e apoptose das células cancerígenas. Além disso, como é administrada logo após a CCR, evita o problema de “aprisionamento de células cancerígenas” por adesões pós-operatórias que limitam a distribuição do quimioterápico. (2)

Antes e após a CCR é determinado o Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI) que varia de zero a 39. Este score é uma medida quantitativa da distribuição e do tamanho dos implantes peritoneais. A cavidade abdominal e pélvica é dividida em 13 regiões, onde são avaliados o tamanho dos implantes, pontuando de 0 (ausência de tumor) a 3 (presença de massas tumorais maiores que 5cm ou confluentes). (3)



Índice de Carcinomatose Peritoneal de Sugarbaker

Além do PCI, também é determinado durante a CCR o escore CC (*Completeness of Cytorreduction*) que avalia a radicalidade da ressecção das metástases peritoneais. Os pacientes sem doença visível ao final do procedimento são classificados como CC-0, os que apresentam implantes medindo até 2,5mm como CC-1, implantes medindo entre 2,5 a 25mm como CC-2 e maiores que 25mm como CC-3. (3)



Índice CC de Sugarbaker

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar se há evidências para o uso de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para o tratamento de câncer epitelial de ovário.

4. Resultados

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): não foram localizadas avaliações específicas.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas diretrizes específicas sobre o assunto.

4.2 Resultados da busca da literatura:

▪ Revisões Sistemáticas e Metanálises

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Huo, YR 2015 (2)	Revisão sistemática – incluiu 37 estudos: ✓ 1 ECR ✓ 8 estudos de caso- controle ✓ 28 séries de casos - CEO primário avançado - Recorrência de CEO	- sobrevida média em 1,2,3,4,5 e 8 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida em 1 ano: OR 4.24 (2.17 – 8.3) • Sobrevida em 2 anos: OR 2.57 (1.61 – 4.12) • Sobrevida em 3 anos: OR 4.61 (2.11 – 8.81) • Sobrevida em 4 anos: OR 2.49 (1.51 – 4.1) • Sobrevida em 5 anos: OR 2.53 (1.28 – 5) • Sobrevida em 8 anos: OR 2.42 (1.38 – 4.24) <p>A sobrevida média é maior nos pacientes com citorredução competente (CC-0).</p>

*Diferenças estatisticamente significativas

▪ Ensaios clínicos randomizados:

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Spiliotis, J 2014 (4)	✓ Ensaio clínico randomizado ✓ Recorrência de CEO ✓ Grupo intervenção: CCR + QHIP + QT EV ✓ Grupo controle: CCR + QT EV	- sobrevida média	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 26.7 meses vs. 13.4 meses* <p>O benefício é maior quando a cirurgia é CC-0 e CC-1 e quando PCI menor que 15.</p>

▪ Estudos não randomizados:

Estudo	Metodologia	Desfechos	Resultados
Bakrin, N 2013 (5)	✓ Coorte histórica com dados de 13 centros da França ✓ Janeiro de 1991 a dezembro de 2010 ✓ Dois grupos: CEO primário avançado e Recorrência de CEO ✓ 566 pacientes – 607 procedimentos	- sobrevida média - sobrevida em 1 ano - sobrevida em 3 anos - sobrevida em 5 anos - mortalidade - morbidade	<p>CEO primário avançado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 35,4 m • Sobrevida em 1 ano: 83% • Sobrevida em 3 ano: 47% • Sobrevida em 5 ano: 17% - Único fator independente de prognóstico PCI maior que 15 <p>Recorrência de CEO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 45,7 m • Sobrevida em 1 ano: 89% • Sobrevida em 3 ano: 59% • Sobrevida em 5 ano: 37%

			<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença entre os pacientes platina-resistentes e os platina-sensíveis. - Fatores prognósticos: PS e PCI maior que 8. • Mortalidade pós-operatória 0,8% • Complicações graves (grau III e IV): 31,3%
Deraco M, 2012 (6)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Coorte histórica com dados de 4 centros da Itália ✓ Abril de 1995 a maio de 2010 ✓ Apenas recorrência de CEO ✓ 56 pacientes – 57 procedimentos 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média - sobrevida livre de doença média - sobrevida em 5 anos - sobrevida livre de doença em 5 anos - mortalidade - morbidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média: 25,7 m • Sobrevida livre de doença média: 10,8m • Sobrevida em 5 anos: 23% • Sobrevida livre de doença em 5 anos: 7% - Fatores associados a prognóstico: ECOG, albumina sérica pré-operatória e escore CC. - Não houve diferença entre os pacientes platina-resistentes e os platina-sensíveis. • Mortalidade: 5,3% • Complicações graves (grau III a V): 26,7%
Le Brun, 2014 (7)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo caso-controle ✓ 3 centros da França ✓ Junho de 1997 a Julho 2011 ✓ Recorrência de CEO ✓ 23 Casos: QT EV neoadjuvante + CCR + HIPEC ✓ 19 Controles pareados para os fatores prognósticos – QT EV neoadjuvante + CCR 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida média 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida média em 4 anos: 75,6% vs 19,4%* Fatores prognósticos: HIPEC e intervalo livre de doença (maior que 2 anos). O benefício da HIPEC foi mais importante nos pacientes com recidiva precoce (antes de 2 anos).
Safra T, 2014 (8)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo caso-controle ✓ Israel ✓ Recorrência de CEO ✓ 27 casos: CCR + HIPEC ✓ 84 controles: QT EV isolada 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida em 5 anos - sobrevida livre de doença média 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de doença média: 15 meses vs 6 meses* • Sobrevida em 5 anos: 79% vs 45%* - No grupo HIPEC, não houve diferença entre os pacientes

			platina-resistentes e os platina-sensíveis.
Fagotti A, 2012 (9)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo caso-controle ✓ Itália ✓ Maio de 2005 e outubro de 2009 ✓ Recorrência de CEO em pacientes platina sensíveis ✓ 30 Casos: CCR + HIPEC + QT EV ✓ 37 Controles: CCR (35%) e/ou QT EV (65%) 	<ul style="list-style-type: none"> - sobrevida em 2 anos - sobrevida em 5 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida em 2 anos: 96,7% vs 68,4%* • Sobrevida em 5 anos: 68,4% vs 42,7%* • mortalidade em 30 dias nos casos: 0% • toxicidade em 30 dias nos casos: 34,8%

▪ Ensaios clínicos randomizados em andamento:

Ensaios Clínicos Randomizados em andamento	Grupo de pacientes	Fase do estudo e número de pacientes que serão incluídos	Data de término do estudo
OVHIPEC – Holanda (00426257)	CEO estágio IIIC –IV irresecável ou submetido a CCR subótima após QT EV neoadjuvante	Estudo fase III 280 pacientes	2016
Instituto do Câncer da Coreia (01539785)	CEO primário submetido a CRR ótima (doença residual < 1 cm)	Estudo fase II/III 170 pacientes	2018
CHORINE - Itália (16283890)	CEO estágio IIIC irresecável após QT EV neoadjuvante	Estudo fase III 94 pacientes	2018
HIPECOVA - Espanha (02681432)	CEO primário FIGO II, III and IV ou recorrência submetidas a citoredução completa CC-0 ou CC-1	Estudo fase III 94 pacientes	2018
HORSE – Itália (01539785)	CEO recorrente platina-sensível	Estudo fase III 158 pacientes	2018
CHIPOR – França (1376752)	CEO recorrente platina-sensível após QT EV neoadjuvante	Estudo fase III 444 pacientes	2020

5. Benefícios Esperados

Desfechos Primários

- Sobrevida média, sobrevida em 5 anos

A cirurgia citoredutora associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal aumentou a sobrevida média e a sobrevida em 5 anos nos pacientes com recorrência de câncer epitelial de ovário. Achado baseado em 1 revisão sistemática, 1 ECR, 3 estudos não-randomizados de caso-controle e 2 coortes multicêntricas. (Grau de recomendação B)

Parece haver benefício de aumento de sobrevida nos pacientes com câncer epitelial de ovário avançado (IIIC e IV), porém os dados disponíveis na literatura ainda são insuficientes.

Nos pacientes com recorrência do CEO, não parece haver diferença na resposta a QHIP entre os pacientes platina-sensíveis e os pacientes platina-resistentes. Achado baseado em 1 coorte multicêntrica e 1 estudo de caso-controle.

Os pacientes incluídos nos estudos são altamente selecionados, apresentando bom *performance status*, ausência metástases extra peritoneais, sendo submetidos a cirurgia citorrredutora ótima (CC-0 e CC-1) na maior parte dos casos.

Desfechos Secundários

▪ Morbidade e mortalidade

A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal no câncer epitelial de ovário tem uma morbidade moderada (de 26,7 a 31,3% dos casos), estando principalmente relacionada a cirurgia citorrredutora. A mortalidade do procedimento é relatada entre 0,8 e 5,3%.

A adição da QHIP à cirurgia citorrredutora é factível com adição mínima de toxicidade.

6. Interpretações e Recomendação

1. A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal associada à cirurgia citorrredutora aumenta a sobrevida dos pacientes com recorrência de câncer epitelial de ovário em casos selecionados. (Grau de Recomendação B)

Recomendação baseada em estudos de baixa qualidade metodológica, na maioria retrospectivos, limitando a sua confiabilidade. Há necessidade de comprovação em ensaios clínicos randomizados maiores e com desenhos adequados. Neste momento seis ensaios clínicos randomizados avaliando este assunto estão em andamento no mundo.

7. Comentários do consultor:

Os estudos já publicados estão todos contemplados neste documento. Concordo com o grau de recomendação B, baseado no que possuímos até o momento na literatura.

Sugiro nova revisão dentro de 1 a 2 anos, pois provavelmente teremos mais publicações para incorporar nesta revisão e que eventualmente poderão modificar o grau de recomendação.

Referências

1. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*.2016;35:143-51.
2. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1578-89.
3. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran BJ, Carr N, Verwaal VJ, Mohamed F, Mirnezami AH. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer*. 2014 Oct 14;111(8):1500-8. doi: 10.1038/bjc.2014.419. Epub 2014 Sep 16.
4. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1570-5.
5. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGHI (FRench Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. 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 Dec;39(12):1435-43.
6. Deraco M, Virzì S, Iusco DR, Puccio F, Macrì A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Grassi A, Baratti D, Kusamura S. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):800-9.
7. Le Brun JF, Champion L, Berton-Rigaud D, Lorimier G, Marchal F, Ferron G, Oger AS, Dravet F, Jaffre I, Classe JM. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3621-7.
8. Safra T, Grisaru D, Inbar M, Abu-Abeid S, Dayan D, Matceyevsky D, Weizman A, Klausner JM. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients- a case-control study. *J Surg Oncol*. 2014 Nov;110(6):661-5.
9. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, Turco LC, Piovano E, Scambia G. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol*. 2012 Dec;127(3):502-5.