

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM  
CARCINOMATOSE PERITONEAL DE ORIGEM COLORRETAL**

**Dissertação de Mestrado**

**VINÍCIUS GRANDO GAVA**

**Orientador: Prof. Dr. LUIS FERNANDO MOREIRA**

**Porto Alegre**

**2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA DE PACIENTES COM  
CARCINOMATOSE PERITONEAL DE ORIGEM COLORRETAL**

**Dissertação de Mestrado**

**VINÍCIUS GRANDO GAVA**

**Orientador: Prof. Dr. LUIS FERNANDO MOREIRA**

**Porto Alegre**

**2010**

## **AGRADECIMENTOS**

A meus pais pelos fundamentos da minha educação.

À Patrícia pelo tempo.

Aos meus ex-chefes do Hospital Nossa Senhora da Conceição por me mostrarem o fascínio da oncologia cirúrgica.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luis Fernando Moreira pela confiança.

Ao Dr. Garrett Nash pela oportunidade de trabalho conjunto.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

CC – *Completeness of Cytoreduction*

CCR – Carcinoma Colorretal

CEA – Antígeno Carcinoembriônico ou Carcinoembryonic Antigen

CP – Carcinomatose Peritoneal

CRC – *Colorectal Cancer*

CRS – Cirurgia Citorredutora ou *Cytoreductive Surgery*

Dr. – Doutor

DSP - Doença de Superfície Peritoneal

EC – Estádio Clínico

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

HIPEC – Quimioterapia Hipertermica Intra-Peritoneal ou *Hiperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*

IBD – Institutional Database

LN<sub>s</sub> – Linfonodos e *Lymph Nodes*

MSKCC – *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

n – Número de Pacientes

NS – Não significativo e *Not significant*

p – Valor P (significância estatística)

PC – *Peritoneal Carcinomatosis*

PCI – Índice de Carcinomatose Peritoneal

PS – Capacidade Funcional ou *Performance Status*

PSD – *Peritoneal Surface Disease*

PSD+ – PSD with associated Distant Metastatic Disease

Prof. – Professor

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da Literatura

**Figura 1:** Índice de Carcinomatose Peritoneal de Sugarbaker..... 22

**Figura 2:** Variáveis clínico-radiológicas associadas à maior chance de sucesso na CRS..... 31

**Figura 3:** Algoritmo de tratamento..... 33

### Artigo Original

**Figura 1:** Formas de apresentação da doença entre pacientes com CP originária de CCR..... 55

**Figura 2:** Sobrevida conforme o número de sítios de doença metastática além da CP..... 63

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da Literatura

**Tabela 1:** Vantagens e desvantagens dos sistemas de estadiamento de carcinomatose peritoneal..... 23

**Tabela 2:** Efeitos da hipertermia em células malignas e normais..... 29

### Artigo Original

**Tabela 1:** Características, no momento do diagnóstico, de 655 pacientes com CP originária de CCR..... 54

**Tabela 2:** Sítios mais freqüentes de doença metastática associada em pacientes com DSP..... 56

**Tabela 3:** Comparação entre pacientes com DSP isolada e DSP associada a outros sítios de doença metastática..... 57

**Tabela 4:** Comparação entre pacientes com DSP Isolada conforme o momento de apresentação (sincrônica versus metacrônica)..... 60

**Tabela 5:** Comparação entre pacientes com apresentação tardia (último quartil) e o restante dos pacientes com doença metacrônica no grupo DSP Isolada.. 62

**Tabela 6:** Fatores Prognósticos..... 64

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1INTRODUÇÃO.....	12
2.2ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIO DE SELEÇÃO.....	13
2.3FISIOPATOLOGIA.....	13
2.4FREQUÊNCIA E GRUPOS DE RISCO.....	16
2.4.1 Doença Sincrônica.....	17
2.4.2 Doença Metacrônica.....	17
2.4.3 Presença de Células Neoplásicas Intraperitoneais.....	18
2.5APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO.....	19
2.6ESTADIAMENTO.....	20
2.7TRATAMENTO.....	24
2.7.1 Abordagem Curativa.....	24
2.7.1.1 Justificativa.....	25
2.7.1.2 Barreira Peritônio-Plasmática.....	25
2.7.1.3 Citorredução.....	26
2.7.1.4 Hipertermia.....	28
2.7.1.5 Seleção dos Pacientes.....	29
2.7.1.6 Resultados Morbi-Mortalidade.....	34
2.7.1.7 Sobrevida.....	35
2.8DISCUSSÃO.....	35
2.9REFERÊNCIAS.....	38



<b>3. OBJETIVO</b> .....	46
<b>4. ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	47
4.1 INTRODUÇÃO.....	49
4.2 PACIENTES AND MÉTODOS.....	51
4.2.1 Identificação dos Pacientes e Coleta de Dados (Definição da População).....	51
4.2.2 Fonte de Dados.....	52
4.2.3 Análise Estatística.....	52
4.3 RESULTADOS.....	53
4.3.1 DSP com Metástases a Distância Associadas (DSP+).....	55
4.3.2 DSP como Único Sítio de Doença Metastática a Distância (DSP Isolada).....	58
4.3.2.1 DSP Isolada – Doença Sincrônica.....	58
4.3.2.2 DSP Isolada – Doença Metacrônica.....	61
4.3.3 Sobrevida.....	63
4.4 DISCUSSÃO.....	64
4.5 REFERÊNCIAS.....	69
<b>5. ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	73
5.1 INTRODUCTION.....	75
5.2 PATIENTS AND METHODS.....	76
5.2.1 Patient Identification and Data Collection (Population Definition)....	76
5.2.2 Data Sources.....	77

5.2.3 Data Analysis.....	78
5.3RESULTS.....	78
5.3.1 PSD with associated Distant Metastatic Disease (PSD+).....	.81
5.3.2 PSD as the Unique Site of Distant Metastatic Disease (PSD Only). 84	
5.3.2.1 PSD Only – Synchronous Disease.....	84
5.3.2.2 PSD Only – Metachronous Disease.....	86
5.3.3 Survival.....	88
5.4DISCUSSION.....	89
5.5REFERENCES.....	94

## 1. INTRODUÇÃO

A carcinomatose peritoneal (CP) é resultante de uma complexa seqüência de eventos em que células tumorais originárias da disseminação da neoplasia primária estabelecem depósitos metastáticos independentes no peritônio parietal e visceral.

Trata-se de condição que pode ter origem no aparelho digestório com comportamentos biológicos distintos. Quando originária do carcinoma colorretal (CCR), caracteriza-se como doença metastática à distância conforme a AJCC.

A CP pode estar presente no momento do diagnóstico ou ser decorrente de progressão da doença neoplásica. Manifesta-se de forma isolada ou associada a outros sítios de doença metastática, sendo uma forma comum de recidiva do CCR.

Uma vez estabelecida a CP, essa é uma condição considerada por muitos como pré-terminal em que o tratamento cirúrgico deve ser meramente paliativo.

Na última década novos regimes de quimioterapia tiveram importante impacto na sobrevida de pacientes com CCR metastático. Além disso, uma nova modalidade para tratamento da CP incluindo cirurgia citorrredutora (CRS) associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) ganhou notoriedade. Conforme Sugarbaker, grande entusiasta da técnica, essa abordagem multimodal tem intenção curativa.

A fim de se identificar diferenças entre pacientes que apresentam doença restrita ao peritônio (potenciais candidatos à CRS e HIPEC) e os pacientes com doença peritoneal associada a outras manifestações de doença sistêmica, é proposta uma determinação do perfil clínico-epidemiológico e estudo da sobrevida desses doentes com análise dos possíveis fatores prognósticos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### CARCINOMATOSE PERITONEAL DE ORIGEM COLORRETAL

#### RESUMO

**Introdução:** A carcinomatose peritoneal é uma das manifestações de doença metastática do carcinoma colorretal considerada por muitos uma condição pré-terminal.

**Material e Métodos:** Revisão, não sistemática, da literatura através do PubMed, LILACS e referências de artigos relevantes sobre o tema utilizando os termos “colorectal cancer”, “peritoneal carcinomatosis”, “colorectal carcinomatosis” e “metastatic colorectal cancer”. Artigos publicados em inglês, português ou espanhol, entre 1980 e 2010, foram considerados para inclusão. A última pesquisa com os termos foi realizada em janeiro de 2010.

**Resultados:** Essa forma de disseminação pode se manifestar isoladamente ou associada a outros sítios de doença metastática, no momento do diagnóstico do tumor índice (sincrônica) ou 6 ou mais meses após (metacrônica). Discute-se o papel do tratamento sistêmico e da abordagem que inclui cirurgia citorrredutora e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

**Conclusão:** Dados sobre epidemiologia e sobrevida da carcinomatose peritoneal de origem colorretal são incipientes. A estratégia de cirurgia citorrredutora e os novos regimes quimioterápicos surgem como um alento para essa condição.

## 2.1 INTRODUÇÃO

O carcinoma colorretal (CCR) é a terceira causa de câncer no mundo em ambos os sexos [1]. Segundo a estimativa do Instituto Nacional do Câncer, estão previstos 28.110 novos casos para o Brasil no ano de 2010 [2]. A maior taxa bruta de incidência para 2010, com 27,1 novos casos para cada 100.000 homens e 27,7 novos casos para cada 100.000 mulheres, deverá ser registrada no estado do Rio Grande do Sul [2].

Apesar de ser a terceira causa de morte por câncer no mundo e responsável por cerca de 9% dos óbitos por doença maligna, o CCR tem apresentado uma diminuição de mortalidade pela doença em muitos países desenvolvidos [3]. Em contrapartida, países em desenvolvimento como o Brasil apresentam tendência oposta, com aumento da mortalidade [3].

Além da disseminação linfática e hematogênica, o CCR pode gerar metástases por via transcelômica na cavidade peritoneal, condição denominada carcinomatose peritoneal (CP) [4]. A presença dos implantes peritoneais configura disseminação à distância [5]. Essa manifestação da doença pode estar presente no momento do diagnóstico (determinando estágio clínico IV) ou se tornar evidente no seguimento do paciente de forma metacrônica.

Até pouco mais de uma década, com as medidas terapêuticas e de suporte habituais, a sobrevivência dos pacientes portadores de CP raramente ultrapassava 12 meses [6-8]. Além disso, estava associada à morbidade debilitante caracterizada por obstrução intestinal, freqüentemente recorrente, ascite e dor abdominal [6]. O desenvolvimento de uma técnica cirúrgica que

associa ressecção dos implantes peritoneais e quimioterapia intraperitoneal para pacientes que apresentem CP como a única manifestação de doença metastática ou mesmo acompanhada de pequena quantidade de doença metastática que não da superfície peritoneal, trouxe interesse ao tema [9-12].

Essa revisão, não sistemática, da literatura tem o objetivo de discutir os aspectos clínico-cirúrgicos da carcinomatose peritoneal de origem colorretal.

## **2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIO DE SELEÇÃO**

Os dados para essa revisão, não sistemática, foram identificados através do PubMed, LILACS e referências de artigos relevantes sobre o tema utilizando os termos “colorectal cancer”, “peritoneal carcinomatosis”, “colorectal carcinomatosis” e “metastatic colorectal cancer”. Resumos e apresentações em congressos foram incluídos apenas se foram publicados em revista. O endereço eletrônico do Instituto Nacional do Câncer, órgão vinculado ao Ministério da Saúde do Brasil, foi acessado para se verificar as estimativas da doença no país. Artigos publicados em inglês, português ou espanhol, entre 1980 e 2010, foram considerados para inclusão. A última pesquisa com os termos foi realizada em janeiro de 2010.

## **2.3 FISIOPATOLOGIA**

O CCR consiste de uma população de células com alterações genéticas muito heterogêneas. Como esperado, essas células apresentam comportamentos distintos quando expostas a condições diferentes. A

capacidade de gerar metástases à distância dependerá de uma interação sinérgica entre a célula cancerosa e o micro-ambiente onde ela está localizada. Assim, células que tenham capacidade de ultrapassar barreiras físicas, disseminar e colonizar um determinado órgão podem se tornar quiescentes num outro ou mesmo morrerem devido a apoptose, estresse mecânico ou atuação do sistema imunológico [13-14]. O sucesso na geração da metástase dependerá da compatibilidade entre a célula neoplásica (semente) e o solo (micro-ambiente de um órgão), sendo seu desenvolvimento regulado por interações moleculares entre ambos [13-15].

A CP se origina de complexa seqüência de eventos a partir da liberação de células tumorais na cavidade abdominal, que resulta em depósitos metastáticos no peritônio parietal e visceral. Esses eventos, definidos como cascata da carcinomatose, ocorrem seqüencialmente, mas não de forma isolada, representando um processo contínuo e interdependente [16].

Células tumorais viáveis podem ser isoladas no líquido de ascite ou pelo contato direto com o tumor no momento da cirurgia [16]. Provavelmente, o mecanismo mais importante para a chegada dessas células à cavidade peritoneal nos carcinomas gastrointestinais seja pela esfoliação espontânea dos tumores intra-abdominais que crescem até a superfície da víscera [16-17]. Entretanto, esse acesso também pode ocorrer por via linfática ou mesmo hematogênica [18].

Cinco são os passos até o completo estabelecimento da metástase peritoneal [16-17]:

- 1) Livre acesso à cavidade peritoneal – Células individuais ou grupamentos celulares devem ter livre acesso à cavidade peritoneal, onde pela ação da gravidade, movimentação das vísceras e fluxo da ascite entre outros, terão sua localização final determinada de forma randômica proximal;
- 2) Aderência ao mesotélio – O mesotélio é a primeira superfície encontrada pelas células livres;
- 3) Invasão do mesotélio e membrana basal – Com sua infiltração e de sua membrana basal, a célula tumoral tem acesso ao tecido conectivo submesotelial;
- 4) Invasão do tecido conectivo – Fornece as bases para a proliferação neoplásica através de uma interação entre o tumor e o estroma. Nessa fase, um diminuto depósito tumoral metastático já está presente;
- 5) Angiogênese – Fase final do amadurecimento com proliferação celular sustentada, permitindo crescimento extra.

Assim como a presença de células neoplásicas na corrente sangüínea não está necessariamente associada ao desenvolvimento de doença metastática hematogênica [15], raras são as células neoplásicas que chegando livremente à cavidade peritoneal geram depósitos metastáticos [18]. Esse fenômeno é conhecido como ineficácia de metastatização [15, 18].

Por outro lado, células neoplásicas podem se disseminar em fases muito incipientes da doença [15]. A identificação do potencial metastático do tumor primário pode ser detectada em perfis de expressão gênica que desafiam a



idéia que as metástases se originam de algumas poucas células neoplásicas com essa capacidade [19]. A determinação da assinatura molecular, com definição dos genes que promovem o processo de metastatização em sítios específicos deve auxiliar na identificação das diferentes manifestações da doença neoplásica [15].

## **2.4 FREQUÊNCIA E GRUPOS DE RISCO**

A falha no tratamento cirúrgico com intenção curativa do carcinoma colorretal pode ser local, locorregional ou sistêmica e sua chance correlaciona-se com o estágio clínico. A quimioterapia sistêmica, quando oferecida em caráter adjuvante para pacientes de estágio clínico (EC) II e III, diminui o risco relativo de recidiva em cerca de 10% [20]. Nos pacientes portadores de alguns tumores do reto, a radioterapia geralmente associada à quimioterapia, aplicada antes ou após a ressecção, tem papel importante no controle locorregional da doença [21].

A despeito do momento de apresentação, quanto mais avançada e agressiva a doença do paciente, maior a chance de apresentar carcinomatose. Pacientes com tumores que comprometem a serosa da víscera e aqueles com neoplasias obstrutivas têm risco mais elevado de desenvolverem CP [8, 22]. Quanto aos subtipos histológicos, a variante em anel-de-sinete é associada à grande chance de ocorrência de doença de superfície peritoneal [23-25]. O comprometimento dos ovários também é indicativo de risco elevado. A disseminação para as gônadas pode ocorrer de forma hematogênica, linfática ou transcelômica, configurando essa última doença de superfície peritoneal

(DSP) [26]. Ovários que apresentem doença metastática no momento do diagnóstico, independente da forma de disseminação, apenas indicam uma maior agressividade da doença.

#### **2.4.1 Doença Sincrônica**

Dos pacientes com adenocarcinoma de cólon em estágio clínico IV, a CP pode ser a única forma de doença metastática ou estar associada a outros sítios de disseminação à distância. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes portadores de CRC apresentem doença sincrônica [27]. Segundo Jayne *et al*, mais da metade desses pacientes apresentarão CP como a única manifestação de doença metastática à distância [8].

#### **2.4.2 Doença Metacrônica**

Outros pacientes desenvolvem CP na evolução de sua doença. As séries da literatura não são uniformes com relação a sua determinação. Alguns trabalhos consideram apresentação metacrônica aquela que ocorre após o diagnóstico do tumor primário, sem mencionar o critério de tempo utilizado. Já outros definem como aquela cujo diagnóstico ocorre 180 dias após a identificação da neoplasia primária.

Aproximadamente 8% dos pacientes com adenocarcinoma colorretal desenvolverão CP [27]. Sua apresentação como manifestação isolada de doença metastática é menos freqüente e vista em 1/3 dos casos [27]. Intervalos longos desde o diagnóstico do tumor-índice são descritos em pacientes com outras manifestações de doença metastática abdominal prévia.

Em séries de pacientes com CCR submetidos à necropsia, cerca de 40% apresentam CP. Esses números são semelhantes aos obtidos nas séries de re-laparotomias programadas após ressecções com intenção curativa. Já nas séries em que o exame da cavidade abdominal por via cirúrgica foi realizado de forma seletiva devido ao emprego de métodos de imagem para diagnóstico de doença metastática, a sua prevalência diminuiu, com a maioria dos estudos reportando entre 3 e 13% de CP.

#### **2.4.3 Presença de Células Neoplásicas Intraperitoneais**

Mais de uma dezena de estudos avaliaram a prevalência de células tumorais esfoliadas na cavidade peritoneal durante a cirurgia do tumor primário com intenção curativa. Uma prevalência entre 3 e 42% é relatada [27-28]. Tamanha amplitude é fruto da heterogeneidade dos estudos com critérios distintos para inclusão de pacientes, variações no método de aquisição do espécime (lavado peritoneal, escovação da superfície tumoral com fixação em lâmina, entre outras), diferentes formas de avaliação (citologia, imunocitoquímica ou PCR) e momentos distintos de coleta das amostras (antes ou após a ressecção do tumor) [27-28].

Em alguns estudos pequenos, a citologia positiva é preditiva de recidiva em superfície peritoneal. Já outros estudos correlacionam a citologia positiva de forma negativa com a sobrevida, porém sem a realização de análise multivariada. Há necessidade de dados mais consistentes para definir o real papel da citologia no CCR e poder determinar se é esse um fator independente de prognóstico ou apenas mais um fator de confusão.

## 2.5 APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de CP pode ocorrer durante o seguimento de rotina dos pacientes assintomáticos ou ser orientado pela presença de sinais e sintomas leves a intensos.

Quadros de suboclusão e oclusão intestinal, freqüentemente com necessidade de procedimento paliativo para alívio dos sintomas são manifestações comuns. Entretanto, aproximadamente 1/3 dos pacientes com história de câncer quando submetidos à cirurgia devido a quadros de oclusão intestinal não apresentam doença neoplásica em atividade como causa etiológica do quadro sindrômico [29]. Cabe ressaltar que a obstrução intestinal secundária à recidiva abdominal da doença é mais precoce (21 meses) que aquela devido a causas benignas (61 meses) [29].

A presença de ascite não é constante, mas pode ser debilitante a depender do volume e velocidade de formação, podendo influenciar de forma extremamente negativa a qualidade de vida dos pacientes [30].

Dor abdominal em cólica, eventual e de fraca intensidade pode dar lugar a quadros intensos sem alívio, secundária a fatores mecânicos.

Desnutrição secundária à incapacidade de tolerar dieta e à caquexia, indicativa de doença avançada, também são vistas.

Ademais desses sintomas, pacientes com doença metastática em outros sítios além da superfície peritoneal podem apresentar outros sintomas por acometimento de órgãos específicos.

Já indivíduos que permanecem assintomáticos geralmente têm menor volume de doença peritoneal, tornando seu diagnóstico mais difícil.

Apesar das suas limitações, a tomografia computadorizada é o melhor método de imagem para diagnóstico e estadiamento de CP [31-35]. A limitação dos métodos de imagem para o diagnóstico de CP é confirmada pelo achado transoperatório de CP em pacientes selecionados para intervenções cirúrgicas com intenção curativa definidas *a priori* [31] ou sem evidência de doença em superfície peritoneal quando submetidos à re-laparotomia programada [36].

## 2.6 ESTADIAMENTO

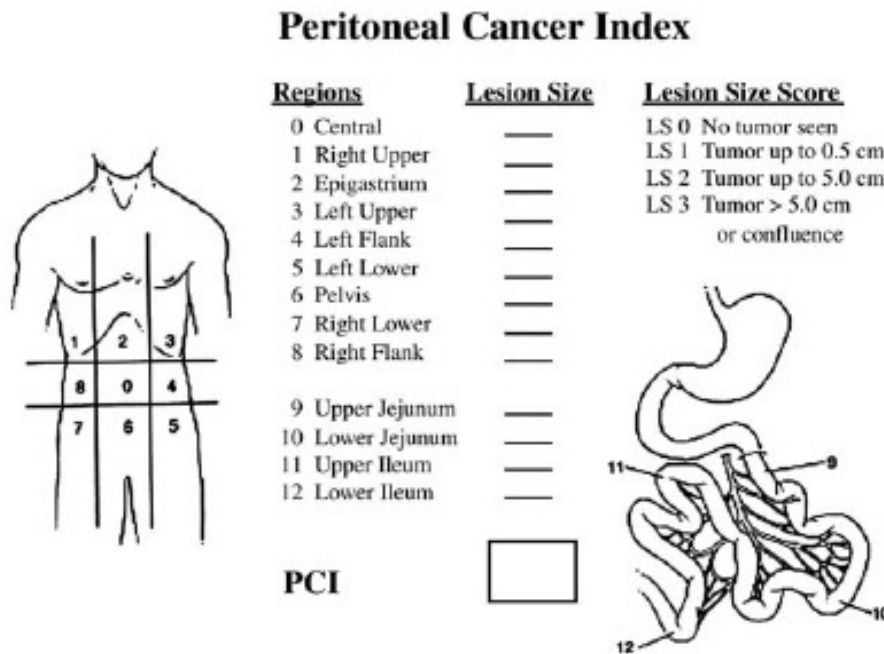
O estadiamento estratifica pacientes em grupos cujo prognóstico e terapêutica são similares. Sua utilização permite comparações mais fidedignas entre grupos de pacientes, possibilitando a escolha da melhor opção terapêutica para um paciente individual.

A simples descrição de implantes peritoneais de carcinomatose é muito superficial. Índices quantitativos, com capacidade de discriminar de forma prognóstica grupos de pacientes, levam em conta o tamanho e a localização dos implantes peritoneais [37], podendo associar ainda a presença de sintomas e dados de histologia [38]. Apesar de serem capazes de estimar o prognóstico desses pacientes, essa linguagem ainda é pouco utilizada.

Entre os grupos que se dedicam ao tratamento cirúrgico da carcinomatose peritoneal, o índice de carcinomatose peritoneal (PCI) proposto

por Sugarbaker é o mais aceito. Esse sistema avalia 13 regiões do abdome a serem pontuadas conforme o tamanho dos implantes, variando de 0 (para ausência de tumor) a 3 (para presença de massas tumorais maiores que 5 cm ou confluentes) (figura 1) [37].

**Figura 1:** Índice de Carcinomatose Peritoneal de Sugarbaker.



Idealmente, o sistema empregado deve ser aplicado no momento diagnóstico, no início e final do procedimento cirúrgico quando esse ocorrer. Além do PCI, Sugarbaker propõe um escore para avaliar a radicalidade da ressecção nos pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora. O escore CC (*Completeness of Cytoreduction*) classifica os pacientes sem doença visível ao final do procedimento como CC-0, CC-1 com implantes até 0,25 cm, CC-2 entre 0,25 e 2,5 cm e CC-3 além de 2,5 cm [37].

As vantagens e desvantagens dos sistemas de estadiamento são discutidas na tabela 1 [37-38].

**Tabela 1:** Vantagens e desvantagens dos sistemas de estadiamento de carcinomatose peritoneal.

<b>Método</b>	<b>Vantagem</b>	<b>Desvantagem</b>
<i>PCI (Índice de Carcinomatose Peritoneal)</i>	Poderoso indicador prognóstico	Aplicação trabalhosa
<i>Sistema Holandês</i>	Simplifica o PCI	Pouco utilizado
<i>Sistema de Lyon</i>	Simplicidade, Reprodutibilidade	Pouca capacidade discriminatória
<i>CC (Completeness of Cytoreduction Score)</i>	Poderoso indicador prognóstico, facilmente aplicável	Validado para utilização ao final de cirurgias citorreductoras
<i>PSDS (Escore de Doença de Superfície Peritoneal)</i>	Simplifica o PCI, considera sintomas clínicos e histologia	Necessidade de ser validado em outras séries

O padrão ouro para o estadiamento é a exploração cirúrgica. Devido à limitação dos métodos de imagem, os pacientes freqüentemente apresentam maior extensão de doença à cirurgia que em sua estimativa radiológica. Esse fato confirma a migração de estágio, explicada pelo fenômeno de Will-Rogers [39].



## **2.7 TRATAMENTO**

A orientação do tratamento dependerá das manifestações da doença metastática. A maior parte dos pacientes será tratada com quimioterapia sistêmica devido à presença de metástases além da superfície peritoneal. Nesses pacientes, os procedimentos paliativos, cirúrgicos ou não, serão utilizados seletivamente na presença de sintomas.

Algumas séries sugerem que pacientes portadores de carcinomatose peritoneal associada a outras manifestações de doença metastática evoluem pior [40-41]. Na última década, a sobrevida mediana do paciente com CCR metastático aumentou de cerca de 1 ano (com quimioterapia baseada em 5-Fluorouracil) para aproximadamente 2 anos (com terapia envolvendo múltiplos agentes) [42-43]. Entretanto, estudos mais recentes incluem um número significativo de pacientes com metástases hepáticas e pulmonares – doença mensurável, com menção à carcinomatose peritoneal especificamente em menos de 5% dos casos, fato que gera contestação desses resultados de sobrevida quando aplicados a essa população [44-45].

### **2.7.1 Abordagem Curativa**

Uma mudança no paradigma de tratamento da CP com o emprego da cirurgia não de forma paliativa, mas com intenção curativa, vem ocorrendo nas últimas décadas. Após o pioneirismo de Spratt [46] e sob forte influência do entusiasmo de Sugarbaker [47], a cirurgia citorrredutora (CRS) associada à quimioterapia intraperitoneal tem ganhado espaço no tratamento de pacientes com CP como única manifestação de doença metastática. Apesar do ceticismo

de muitos, séries relatadas por diferentes grupos vêm se acumulando dando suporte a essa abordagem [48-49].

### **2.7.1.1 Justificativa**

Para fundamentar essa abordagem, a presença de disseminação peritoneal é encarada como doença locorregional. O peritônio, em toda sua extensão, é considerado como órgão portador de uma metástase isolada. Esse conceito ganha respaldo pelo fato de não ocorrerem necessariamente, de forma simultânea, metástase linfática ou hematogênica associadas à CP.

### **2.7.1.2 Barreira Peritônio-Plasmática**

A barreira peritônio-plasmática é obstáculo que precisa ser transposto para que uma substância presente na cavidade abdominal tenha acesso à circulação sistêmica. É constituída pelo líquido livre intraperitoneal e o peritônio propriamente dito (mesotélio, membrana basal e interstício com suas fibras de colágeno e vasos sangüíneos). Os vasos linfáticos do peritônio são encontrados essencialmente na superfície diafragmática e omento [50].

Essas camadas atuam como uma barreira que filtra aquilo que entra ou sai da cavidade abdominal. Os fluidos entram na circulação por difusão através da superfície peritoneal ou absorção pelos linfáticos peritoneais. A difusão através do peritônio parietal geralmente resulta em fluxo para a circulação sistêmica, enquanto aquela do peritônio visceral segue para a circulação portal [50].

A capacidade de depuração peritoneal é inversamente proporcional a raiz quadrada do peso molecular da substância em questão [50]. Isso faz com que a concentração de agentes terapêuticos administrados no peritônio permaneça significativamente mais elevada na cavidade peritoneal que no plasma. O oposto também é verdadeiro, havendo difusão muito lenta até a cavidade peritoneal de fármacos administrados por via endovenosa, fato justificado pelo seu fluxo sanguíneo relativamente baixo [50].

Apesar do elevado gradiente de concentração em direção à circulação sistêmica, a lenta passagem pela barreira peritônio-plasmática permite que a administração de fármacos diretamente na cavidade abdominal exponha os implantes peritoneais a concentrações farmacológicas muito altas. Essas concentrações não poderiam ser atingidas caso o mesmo fármaco fosse administrado por via sistêmica devido à toxicidade proibitiva.

O resultado final entre a interação dos fatores farmacocinéticos do agente quimioterápico e a barreira peritônio-plasmática permite que a intensidade de dose de muitos agentes ativos contra neoplasias da superfície peritoneal seja maximizada com o uso da via intraperitoneal.

### **2.7.1.3 Citorredução**

Considerando o conceito anterior, fica claro que a capacidade citotóxica dos agentes quimioterápicos dependerá da sua capacidade de penetração no nódulo tumoral e na parede das células neoplásicas. A penetração tecidual é um dos elementos chaves na terapia intraperitoneal.

Estudos em modelos animais revelaram que a quimioterapia intraperitoneal penetra nos nódulos tumorais por difusão. Acredita-se que o fármaco seja capaz de se difundir 1 a 3 mm a partir da superfície do tumor. Diferentes agentes antineoplásicos apresentam diferentes habilidades de penetração, o que explica porque a despeito de altas concentrações intraperitoneais alguns agentes não são capazes de produzir elevadas concentrações intracelulares.

A CRS é parte fundamental nesse tratamento multimodal da malignidade da superfície peritoneal. Ao contrário do “debulking”, o objetivo na CRS é a ressecção completa da doença macroscópica, a fim de fornecer um ambiente ótimo para a quimioterapia intraperitoneal perioperatória. A importância da quantidade de doença residual é confirmada nos estudos clínicos [11, 51-52]. Como esperado, os pacientes em que uma citorredução completa pôde ser realizada têm um prognóstico mais favorável do que naqueles em que isso não foi possível. Assim, além do nível de citorredução atingido ser de suma importância para determinar a resposta do paciente à quimioterapia, ele é importante determinante de sobrevida.

De forma interessante, esse procedimento não compromete a barreira peritônio-plasmática e não diminui a vantagem farmacocinética de se administrar quimioterapia intraperitoneal [50]. A descrição das técnicas utilizadas pode ser encontrada de forma detalhada em outras fontes [47, 53].

#### **2.7.1.4 Hipertermia**

Após relatos iniciais de regressão de malignidades histologicamente confirmadas pela exposição à hipertermia, muitas investigações começaram a documentar os efeitos seletivos do calor sobre as células malignas, bem como as bases dessa interação a nível celular e molecular [54].

As vantagens da hipertermia no tratamento de malignidades incluem o efeito citotóxico seletivo sobre as células malignas, toxicidade mínima para os tecidos normais (<45° C), potencialização de outras terapias (radioterapia, quimioterapia) e estímulo à resposta do sistema imune. Quando a hipertermia ocorre associada à quimioterapia, há aumento da citotoxicidade dos agentes quimioterápicos, aumento da capacidade de penetração do quimioterápico no tecido neoplásico, aumento da permeabilidade da membrana celular, inibição dos mecanismos de reparo celular e aumento da atividade do fármaco, com possibilidade de suplantando a quimiorresistência [54].

A seletividade dos efeitos da hipertermia, com ação atenuada sobre as células normais, pode ser apreciada no quadro a seguir (Tabela 2).

**Tabela 2:** Efeitos da hipertermia em células malignas e normais [54].

	<b>Células Malignas</b>	<b>Células Normais</b>
<i>Morte celular (41-43 °C)</i>	Sim	Não
<i>Respiração celular</i>	Diminuição do metabolismo oxidativo	Normal
<i>Mitose</i>	Parada (reversível)	Parada (reversível)
<i>Labilidade dos lisossomos</i>	Aumentada	Normal
<i>Microcirculação</i>	Diminuição do fluxo	Aumento do fluxo
<i>Microambiente</i>	Acidose láctica, baixo pH	Alteração mínima

Apesar de não haver ensaio clínico que compare a eficácia da administração de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica versus normotérmica, o uso da hipertermia entre 40,5 e 42°C tornou-se parte integral da administração do quimioterápico intraperitoneal, conforme o documento de consenso realizado pelos especialistas no tratamento da CP de origem colorretal [12].

#### **2.7.1.5 Seleção dos Pacientes**

A adequada seleção dos pacientes é um dos pontos críticos no tratamento multimodal envolvendo CRS e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC), com sobrevida a longo prazo só sendo atingida

quando a citorredução for completa [11, 55]. Nos pacientes em que a citorredução é incompleta, a sobrevida mediana é inferior a 1 ano [11, 51, 56]. Esses pacientes não se beneficiam da cirurgia e são expostos a um risco desnecessário, com considerável morbidade e mortalidade.

A avaliação inicial do paciente com diagnóstico de CP deve incluir além do estudo endoscópico colorretal completo, a tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve com a máxima quantidade de contraste oral e intravenoso, a fim de avaliar a extensão da doença peritoneal. Apesar de ser o método não invasivo de escolha para detecção e estadiamento de CP, a acurácia da tomografia computadorizada é apenas moderada e apresenta importantes limitações na detecção de implantes peritoneais pequenos, especialmente se localizados no intestino delgado. Assim, a capacidade da TC para selecionar os pacientes que não se beneficiarão da tentativa de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia hipertérmica é limitada [45].

O PET/CT pode ser utilizado se houver dúvida quanto à presença de doença extra-abdominal [45].

Após a avaliação pelos métodos de imagem, em cerca de 20% dos pacientes submetidos à laparotomia não é possível se realizar citorredução completa [45]. Para se minimizar as laparotomias sem finalidade terapêutica, a videolaparoscopia pode ser utilizada para uma seleção rápida e realista dos pacientes em que citorredução completa (CC0 ou CC1) pode ser realizada [57]. O estadiamento por videolaparoscopia permite uma avaliação precisa do PCI, bem como da possibilidade de se atingir uma CRS completa com mortalidade virtualmente nula e baixíssima morbidade [57].

Critérios claros de seleção para qualquer tratamento devem estar presentes para que se maximizem os benefícios e se minimizem tratamentos desnecessários. A maioria dos centros com programas de tratamento de doença de superfície peritoneal concorda que alguns achados clínico-radiológicos devem estar presentes para que se aumente a chance de se realizar uma CRS completa (figura 2):

**Figura 2:** Variáveis clínico-radiológicas associadas à maior chance de sucesso na CRS.

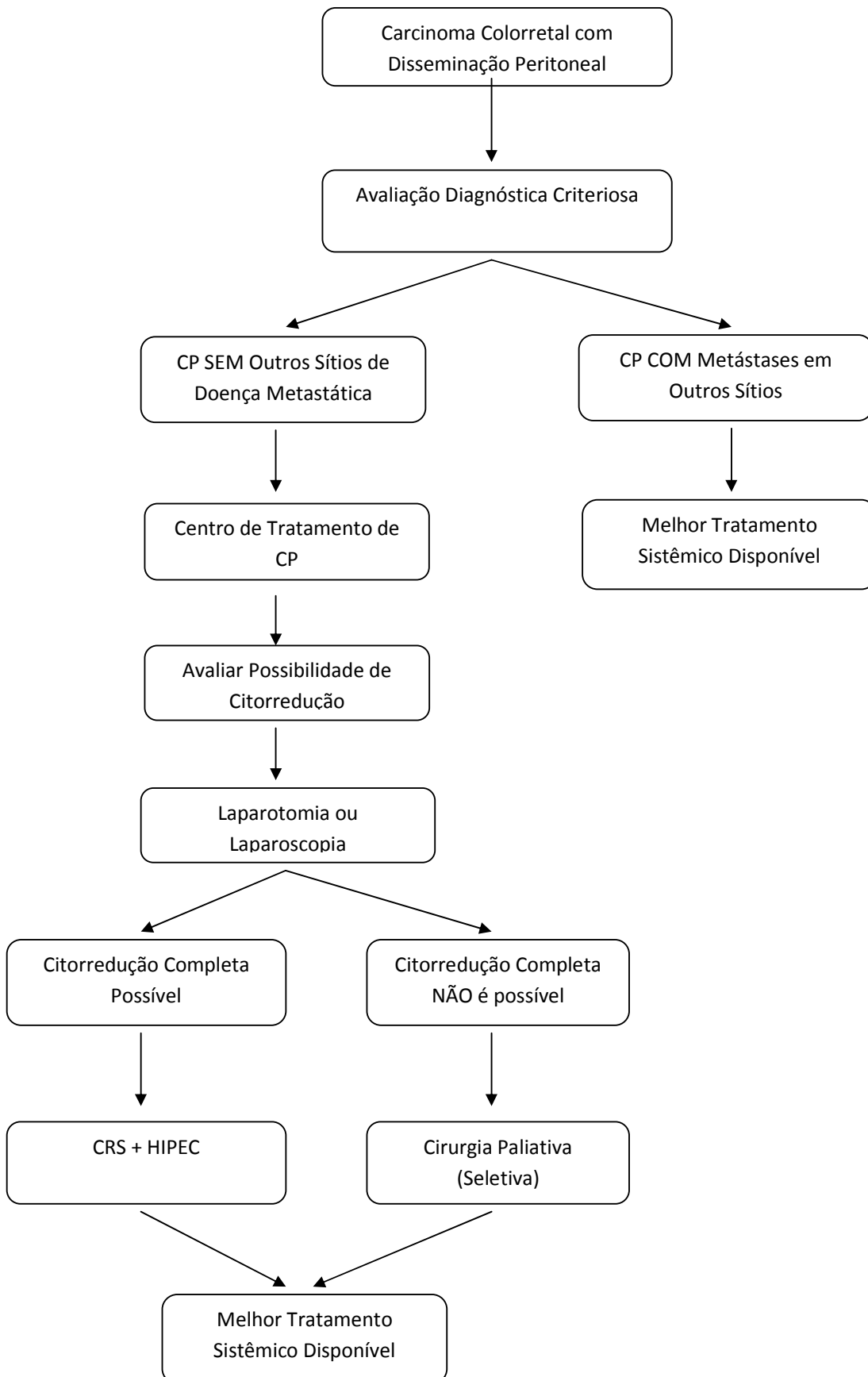
1. Capacidade funcional (ECOG) até 2
2. Ausência de doença extra-abdominal
3. Ausência de obstrução biliar
4. Ausência de obstrução ureteral
5. Até 1 sítio de obstrução intestinal
6. Comprometimento do intestino delgado: ausência de doença macroscópica no mesentério com múltiplos pontos de obstrução
7. Pequeno volume de doença no ligamento gastro-hepático
8. Até 3 metástases hepáticas pequenas e ressecáveis

Os critérios anteriores apenas refletem variáveis substitutas para avaliação da extensão da doença metastática. Em análise retrospectiva da experiência do Washington Cancer Institute, considerando apenas os casos em que citorredução completa foi atingida, Silva et al concluem que um PCI > 20 deva ser uma contra-indicação para CRS+HIPEC em CP de origem colorretal [58].



O grupo do Institut Gustave Roussy tem atuado de forma pioneira na realização de CRS+HIPEC em pacientes com CP moderada e doença hepática metastática que não exija cirurgias complexas no fígado. A extensão da carcinomatose e o método diagnóstico não apresentaram significância estatística na avaliação da sobrevida livre de recidiva. Entretanto, a presença de 3 ou mais metástases no fígado influenciaram de forma negativa a sobrevida dessa população altamente selecionada[59].

Um algoritmo de tratamento é proposto pelo consenso publicado por especialistas em tratamento de doença de superfície peritoneal em 2008 (figura 3) [45].

**Figura 3:** Algoritmo de tratamento.

### 2.7.1.6 Resultados Morbi-Mortalidade

Devido à magnitude do procedimento cirúrgico e ao uso de agentes citotóxicos, a CRS + HIPEC está associada a um número significativo de complicações.

A morbidade pode ser dividida em relacionada à cirurgia (fístula, sangramento, infecção de sítio operatório) e relacionada à quimioterapia (neutropenia, arritmia cardíaca, insuficiência renal). Entretanto, as causas de algumas complicações podem estar sobrepostas, como é o caso dos eventos tromboembólicos e das complicações infecciosas [60].

A descrição das complicações entre as séries não é padronizada e suas taxas variam entre 23-45%. Fístulas intestinais, complicações infecciosas e toxicidade hematológica ocupam papel de destaque. A extensão da doença peritoneal e a complexidade do procedimento cirúrgico são preditores de complicações pós-operatórias [60]. Indubitavelmente, a experiência da equipe está relacionada às taxas de complicações, com curva de aprendizado bem definida [61]. À medida que a praxe da equipe multidisciplinar aumenta, as taxas de complicação diminuem, com significativa redução do tempo de internação [61].

A mortalidade do procedimento é relatada entre 0-12% [60]. As séries iniciais apresentavam dois dígitos de mortalidade pelo fato de ser uma técnica cirúrgica nova e com seleção inadequada de pacientes. Com o entendimento das repercussões cirúrgicas e própria seleção dos casos, a maioria das séries contemporâneas reporta mortalidade de cerca de 3%.

### **2.7.1.6 Sobrevida**

A ferramenta mais poderosa para comparação de tratamentos que avaliem sobrevida, o ensaio clínico randomizado (ECR), encontra poucos representantes no contexto da carcinomatose peritoneal isolada. O ECR publicado pelo grupo holandês em 2003 e atualizado em 2008 demonstra que a sobrevida mediana praticamente duplica entre os pacientes submetidos à CRS + HIPEC, quando comparado a quimioterapia sistêmica baseada em 5-Fluorouracil (12,6 versus 22,3 meses) [51, 56]. Apenas os pacientes que foram submetidos à citorredução completa sobreviveram a longo prazo.

Conforme aos critérios de seleção e o tratamento realizado (incluindo diferentes agentes citotóxicos) a sobrevida mediana pode oscilar entre menos de 6 meses a mais de 5 anos de sobrevida mediana.

## **2.8 DISCUSSÃO**

O papel da quimioterapia versus CRS + HIPEC no tratamento dos pacientes com doença de superfície peritoneal vem ganhando cada vez mais destaque nos foros de discussão de sobre cirurgia oncológica avançada.

Estudos de fase II mostrando benefícios do tratamento cirúrgico em populações extremamente selecionadas se acumulam ao passo que os resultados de estudos fase III são poucos.

A comparação dos estudos fase II é complicada, pois há variações no uso de fármacos, doses, duração de tratamento, grau de hipertermia e extensão da citorredução. Já condução de estudos fase III, além desses

aspectos, apresenta ainda dificuldade no recrutamento de pacientes para opções de tratamento tão diferentes através de uma “simples” randomização (cirurgia com elevada morbi-mortalidade versus tratamento sistêmico). Não bastasse isso, seu custo também é elevadíssimo.

O destaque entre os estudos fase III, comparando abordagem cirúrgica com quimioterapia, reporta uma sobrevida mediana superior para o grupo da cirurgia. Entretanto o regime utilizado (5- Fluorouracil) não é mais o corrente por haver esquemas superiores e ditos equiparáveis à sobrevida que poderia ser atingida por um procedimento cirúrgico de elevada morbi-mortalidade.

As melhoras na quimioterapia sistêmica com sobrevidas progressivamente melhores tornam a interpretação das séries retrospectivas ainda mais difíceis de serem feitas. Infelizmente não há bons estudos que avaliem os efeitos da quimioterapia contemporânea em pacientes com carcinomatose peritoneal isolada. Tem-se a impressão que esses pacientes evoluem pior que aqueles portadores de doença metastática em outros sítios como fígado e pulmão haja vista que uma pequena quantidade de doença possa causar obstrução intestinal e morte. Outro aspecto interessante é o fato de pacientes com CP isolada não serem avaliados na maioria dos registros de câncer.

Vale lembrar que a doença metastática hepática é o principal fator limitante da sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma colorretal e que quando as ressecções de fígado iniciaram eram vistas com extrema desconfiança. Atualmente, apesar de não haver ECR que compare cirurgia

versus quimioterapia para pacientes com doença hepática operável, não se discute o benefício da ressecção.

A doença pulmonar, de forma mais tímida, também tem sido submetida à abordagem cirúrgica.

Entretanto, a DSP tem alguns particulares que tornam a adoção de uma prática cirúrgica muito mais questionável. Destacam-se o fato de não conhecermos adequadamente sua história natural e sabermos pouco sobre o tempo que CP permanece assintomática. Há relatos de sobreviventes com mais de 15 anos de evolução sem tratamento algum.

Além disso, a chance de sucesso no tratamento dos pacientes com câncer está relacionada, na maioria das vezes, a um diagnóstico precoce, mesmo da doença metastática. Enquanto a doença hepática e a pulmonar podem ser diagnosticadas precocemente e com elevada acurácia, o mesmo não ocorre na carcinomatose peritoneal.

Mas com todas as complexas inter-relações entre as células tumorais e o seu microambiente seria lícito considerar um comportamento biológico semelhante para doenças metastática isoladas no fígado, ou pulmões, ou peritônio? Possivelmente não...

A xícara está meio cheia ou meio vazia? Isso depende do ponto de vista! Em se tratando de carcinomatose peritoneal ainda fazemos mais arte do que ciência e isso deverá permanecer assim por um bom tempo.

## 2.8 REFERÊNCIAS

1. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2009*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(4): p. 225-49.
2. INCA, *Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa de 2010*. 2010, Instituto Nacional do Câncer.
3. Center, M.M., et al., *Worldwide variations in colorectal cancer*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(6): p. 366-78.
4. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 269 - 342.
5. Greene, F.L., American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. 2002, New York: Springer-Verlag. xiv, 421 p.
6. Chu, D.Z., et al., *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors*. Cancer, 1989. **63**(2): p. 364-7.
7. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study*. Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
8. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1545-50.
9. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 235-53.
10. Elias, D., et al., *Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy*. Cancer, 2001. **92**(1): p. 71-6.

11. Glehen, O., et al., *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3284-92.
12. Esquivel, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement*. Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 128-33.
13. Fidler, I.J., *The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(6): p. 453-8.
14. Gout, S. and J. Huot, *Role of cancer microenvironment in metastasis: focus on colon cancer*. Cancer Microenviron, 2008. **1**(1): p. 69-83.
15. Chiang, A.C. and J. Massague, *Molecular basis of metastasis*. N Engl J Med, 2008. **359**(26): p. 2814-23.
16. Jayne, D., *Molecular biology of peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 2007. **134**: p. 21-33.
17. Sugarbaker, P.H., *Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 79-100.
18. Weiss, L., *Metastatic inefficiency: intravascular and intraperitoneal implantation of cancer cells*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 1-11.
19. Ramaswamy, S., et al., *A molecular signature of metastasis in primary solid tumors*. Nat Genet, 2003. **33**(1): p. 49-54.



20. Andre, T., et al., *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3109-16.
21. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med, 2004. **351**(17): p. 1731-40.
22. Sadahiro, S., et al., *Prognostic factors in patients with synchronous peritoneal carcinomatosis (PC) caused by a primary cancer of the colon.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(9): p. 1593-8.
23. Ooi, B.S., et al., *Primary colorectal signet-ring cell carcinoma in Singapore.* ANZ J Surg, 2001. **71**(12): p. 703-6.
24. Makino, T., et al., *Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: report of eight cases and review of 154 Japanese cases.* Hepatogastroenterology, 2006. **53**(72): p. 845-9.
25. Psathakis, D., et al., *Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage.* Dis Colon Rectum, 1999. **42**(12): p. 1618-25.
26. Erroi, F., et al., *Ovarian metastasis from colorectal cancer: prognostic value of radical oophorectomy.* J Surg Oncol, 2007. **96**(2): p. 113-7.
27. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies.* Ann Surg, 2006. **243**(2): p. 212-22.
28. Noura, S., et al., *Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection.* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(7): p. 1312-20.

29. Butler, J.A., et al., *Small bowel obstruction in patients with a prior history of cancer*. Am J Surg, 1991. **162**(6): p. 624-8.
30. Garofalo, A., et al., *Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 682-5.
31. Fong, Y., et al., *Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases*. Am J Surg, 1999. **178**(4): p. 282-7.
32. Dromain, C., et al., *Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT*. Abdom Imaging, 2008. **33**(1): p. 87-93.
33. Archer, A.G., P.H. Sugarbaker, and J.S. Jelinek, *Radiology of peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 263-88.
34. de Bree, E., et al., *Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(1): p. 65-71.
35. Cotton, F., et al., *MRI evaluation of bulky tumor masses in the mesentery and bladder involvement in peritoneal carcinomatosis*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(10): p. 1212-6.
36. Elias, D., et al., *Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg, 2008. **247**(3): p. 445-50.
37. Gilly, F.N., et al., *Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 597-601.

38. Pelz, J.O., et al., *Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis*. J Surg Oncol, 2009. **99**(1): p. 9-15.
39. Feinstein, A.R., D.M. Sosin, and C.K. Wells, *The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer*. N Engl J Med, 1985. **312**(25): p. 1604-8.
40. Rosen, S.A., et al., *Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be?* Arch Surg, 2000. **135**(5): p. 530-4; discussion 534-5.
41. Kohne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.
42. Asmis, T.R. and L. Saltz, *Systemic therapy for colon cancer*. Gastroenterol Clin North Am, 2008. **37**(1): p. 287-95, ix.
43. Cercek, A. and L.B. Saltz, *First-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of recent data on chemotherapy plus targeted agents*. Clin Colorectal Cancer, 2008. **7 Suppl 2**: p. S47-51.
44. Cotte, E., et al., *Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice*. Cancer J, 2009. **15**(3): p. 243-8.
45. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 263-7.

46. Spratt, J.S., et al., *Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy*. Cancer Res, 1980. **40**(2): p. 256-60.
47. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Ann Surg, 1995. **221**(1): p. 29-42.
48. Cao, C., et al., *A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(8): p. 2152-65.
49. Akaishi, E., et al., *Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution*. World J Surg, 2009. **33**(4): p. 835-9; discussion 840.
50. Katz, M.H. and R.M. Barone, *The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 673-88.
51. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
52. Elias, D., et al., *Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials*. Ann Surg Oncol, 2004. **11**(5): p. 518-21.
53. Bao, P. and D. Bartlett, *Surgical techniques in visceral resection and peritonectomy procedures*. Cancer J, 2009. **15**(3): p. 204-11.

54. Sticca, R.P. and B.W. Dach, *Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 689-701.
55. Verwaal, V.J., et al., *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2426-32.
56. Verwaal, V.J., et al., *The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 220-3.
57. Garofalo, A. and M. Valle, *Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis*. Cancer J, 2009. **15**(3): p. 190-5.
58. da Silva, R.G. and P.H. Sugarbaker, *Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(6): p. 878-86.
59. Elias, D., et al., *Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 632-6.
60. Glockzin, G., et al., *Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2009. **100**(4): p. 306-10.
61. Moradi, B.N., 3rd and J. Esquivel, *Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. J Surg Oncol, 2009. **100**(4): p. 293-6.

62. Greene, F.L., *Current TNM staging of colorectal cancer*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(7): p. 572-3.
63. McMillan, D.C. and C.S. McArdle, *Epidemiology of colorectal liver metastases*. *Surg Oncol*, 2007. **16**(1): p. 3-5.

### **3. OBJETIVO**

Estabelecer a frequência da carcinomatose peritoneal de origem colorretal em um centro terciário de referência, descrever suas características clínico-histológicas e estimar a sobrevida e fatores prognósticos.

## 4. ARTIGO EM PORTUGUÊS

### RESUMO

**Introdução:** Há pouca literatura disponível sobre as características clínico-epidemiológicas e sobrevida de pacientes portadores de carcinomatose peritoneal de origem colorretal.

**Pacientes e Métodos:** Revisão da experiência de um único centro no manejo de doença de superfície peritoneal de origem colorretal. Casos com doença de superfície peritoneal diagnosticados entre 1998 e 2007 foram identificados a partir de uma base de dados institucional e os registros médicos eletrônicos foram revisados. Pacientes com carcinoma de apêndice e histologia diferente de adenocarcinoma foram excluídos. Variáveis clínicas e histológicas foram analisadas com determinação da frequência e sobrevida global da carcinomatose peritoneal.

**Resultados:** Dos 8.052 pacientes com carcinoma colorretal, 687 (8,5%) foram diagnosticados com carcinomatose peritoneal. O diagnóstico foi firmado por método de imagem em 61,4% dos casos e 92,5% apresentavam capacidade funcional (ECOG) 0 ou 1. Excluídos aqueles com outras malignidades sincrônicas, 214 (2,7%) tiveram doença restrita à superfície peritoneal. Os pacientes com doença restrita à superfície peritoneal apresentaram manifestação sincrônica mais freqüentemente (57,7% versus 46,3%;  $P = 0,008$ ), um estágio T mais elevado e maior prevalência de células em anel-desinete em sua histologia (17,8% versus 5%;  $P = 0,000$ ). Sobrevida global mais longa foi observada no grupo com doença restrita à superfície peritoneal



(mediana de 20,5 versus 11,9 meses;  $P = 0,000$ ). Albumina sérica, capacidade funcional, doença sincrônica, células em anel-de-sinete, estágio de Lyon, número de sítios de doença metastática e percentual de comprometimento hepático por metástase foram associados de forma independente com a sobrevida global.

**Conclusão:** Carcinomatose peritoneal de origem colorretal é relativamente freqüente, mas como forma isolada de doença metastática é incomum. Os resultados de sobrevida podem ser devidos a viés de seleção.

**Palavras-chave:** carcinoma colorretal, carcinomatose peritoneal, metástase, preditores, sobrevida, prognóstico

## 4.1 INTRODUÇÃO

Carcinomatose peritoneal (CP) originária do carcinoma colorretal (CCR) é resultante de um mecanismo multifatorial, com progressão exponencial, que pode permanecer assintomática por algum tempo [1]. CP estar presente no momento do diagnóstico do tumor primário ou ser uma forma de recidiva. Apesar de seu momento de apresentação seu prognóstico é muito ruim, com sobrevida mediana de 7 meses para pacientes com doença sincrônica e 12 meses para doença metacrônica [2]. No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes já apresenta metástase para outros sítios como o fígado, mas 10-35% dos pacientes terão CP como única manifestação de doença metastática [3].

As séries atualmente disponíveis sobre pacientes com doença de superfície peritoneal (DSP) são poucas e heterogêneas. Elas incluem pacientes com CP isolada ou associada a outras formas de doença metastática e submetidos a modalidades distintas de tratamento. Sobrevidas medianas entre 5.2 e 23.9 meses são relatadas, tendo como fatores prognósticos o intervalo livre de doença, ascite, estágio T, estágio N, presença de doença metastática além da DSP e quantidade de CP [2, 4-8].

Antes considerada uma condição pré-terminal, uma mudança na sua abordagem baseada em terapia multimodal com cirurgia citorrredutora (CRS) e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) tem sido proposta como tratamento padrão para pacientes que apresentem DSP como o único sítio de doença metastática ou mesmo quando associada a poucas metástases hepáticas [9]. Por outro lado, o progresso na quimioterapia sistêmica melhorou significativamente a sobrevida dos pacientes com CCR metastático. Os

regimes atuais baseados em combinações de múltiplos agentes têm relatado sobrevidas medianas de cerca de 2 anos para pacientes com CCR metastático [10-11].

O manejo da doença limitada ao peritônio ainda é controverso. Aqueles que defendem a terapia sistêmica argumentam que o benefício de sobrevida observado no ensaio clínico randomizado que comparou a abordagem cirúrgica com a terapia sistêmica pode ser alcançado com os regimes contemporâneos de quimioterapia. Em contrapartida, os entusiastas da abordagem citorrredutora advogam que à luz da evidência atual não há embasamento que sustente melhora de sobrevida com os novos regimes de quimioterapia para pacientes com metástase peritoneal isolada, tornando o tratamento sistêmico isolado uma estratégia terapêutica sem o adequado nível de evidência para esse grupo de pacientes [12].

Independente de quem estiver correto, é importante caracterizar melhor essa população, pois alternativas terapêuticas começam a surgir.

Assim, os objetivos desse estudo foram: (1) estabelecer a freqüência de CP originária de CCR em um centro de referência terciário, (2) descrever as características clínicas e histopatológicas de pacientes com CP, em especial aqueles que apresentam CP como o único sítio de doença metastática no momento do diagnóstico e (3) estimar a sobrevida e determinar fatores prognósticos.

## 4.2 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.2.1 Identificação dos Pacientes e Coleta de Dados (Definição da População)

O banco de dados prospectivo do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) foi utilizado para identificar todos os pacientes que preenchessem os seguintes critérios: câncer de cólon ou retossigmóide ou reto e carcinomatose peritoneal entre janeiro de 1998 e dezembro de 2007.

Registros médicos eletrônicos (incluindo internação e ambulatório) de todos os pacientes identificados foram individualmente revisados para confirmar a presença de carcinomatose e outros dados relevantes. CP foi considerada presente se estudo de imagem, avaliação patológica ou descrição cirúrgica confirmassem a sua presença. Nos casos em que o estudo de imagem inicial foi inconclusivo e o exame seguinte confirmou a presença de CP, a data do primeiro foi considerada como índice para análise. Pacientes com doença sincrônica foram diagnosticados dentro de 180 dias da apresentação do tumor primário, os demais foram considerados como doença metacrônica.

O estadiamento de Lyon, utilizando dados cirúrgicos sempre que possível, foi utilizado para estratificar a DSP. Qualquer descrição de células em anel-de-sinete foi considerada como positiva.

Pacientes com carcinoma do apêndice, *pseudomyxoma peritonei* e histologia diferente de adenocarcinoma foram excluídos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

#### **4.2.2 Fonte de Dados**

O banco de dados prospectivo do MSKCC é atualizado diariamente com dados clínicos, operacionais, financeiros e de pesquisa. Dados disponíveis incluem variáveis demográficas, diagnósticos histológicos gerados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, estágio inicial conforme *American Joint Committee on Cancer*, dados de admissão e alta hospitalar, procedimentos cirúrgicos, resultados de laboratório e registros informatizados de dispensa farmacêutica. O banco de dados tem seus resultados integrados continuamente ao registro de câncer do MSKCC [13].

#### **4.2.3 Análise Estatística**

Análise estatística foi realizada utilizando o programa de computador SPSS versão 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Parâmetros clínicos e histológicos dos subgrupos foram comparados utilizando o Teste-T e Mann-Whitney para variáveis contínuas e Chi-Quadrado para variáveis categóricas. Um valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo com intervalo de confiança de 95%.

Sobrevida foi analisada pelo método de Kaplan-Meier utilizando o teste de Log Rank. Análises univariada e multivariada foram realizadas. Variáveis identificadas como significativas na análise multivariada foram avaliadas pelo método de regressão de Cox, para se determinar os fatores prognósticos.

### 4.3 RESULTADOS

Um total de 8.052 pacientes com CRC foi identificado. DSP foi detectada em 687 (8.5%). Desses, 32 pacientes apresentavam outro tumor primário sincronicamente. Para os 655 pacientes restantes, o escore de Charlson médio foi 8,4 e 92,5% deles apresentavam uma capacidade funcional (ECOG) de 0 ou 1. Doença sincrônica estava presente em 49,9% dos casos e 77.9% dos pacientes tinham seu tumor primário localizado no cólon. O valor sérico mediano do antígeno carcinoembriônico (CEA) foi 21,5 ng/ml e a albumina sérica média foi 3,72 g/dl. A maior parte dos diagnósticos foi feita através de métodos de imagem (61.4%). Implantes peritoneais maiores que 5 mm foram diagnosticados na grande maioria dos casos (85,2%). Quase 90% dos diagnósticos foram realizados a partir de janeiro de 2000.

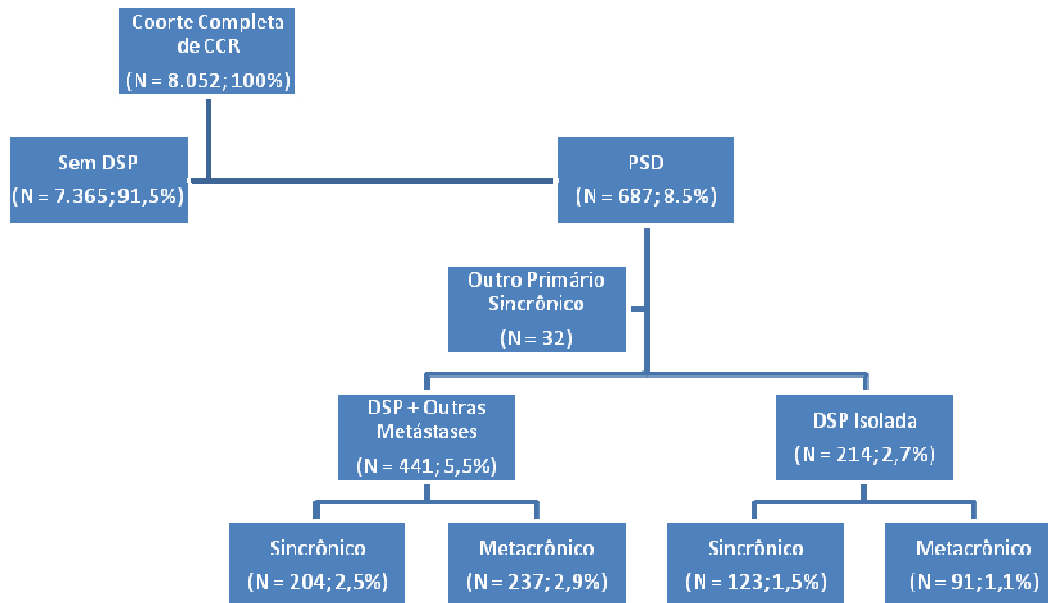
As características dos pacientes podem ser vistas na tabela 1. As formas de apresentação da doença na coorte estão ilustradas na figura 1.

**Tabela 1:** Características, no momento do diagnóstico, de 655 pacientes com CP originária de CCR.

Idade (mediana)	58 anos
Gênero Masculino	330 (50,5%)
Escore Charlson (média)	8,38
Indisponível	7
PS (ECOG)	
0-1	527 (92,5%)
> 1	43 (7,5%)
Indisponível	85
DSP Sincrônica	327 (49,9%)
Localização do Tumor Primário	
Cólon	510 (77,9%)
Reto	145 (22,1%)
Células em Anel-de-Sinete	60 (9,2%)
cT (AJCC 2002)	
T1,2	22 (4%)
T3	316 (57,4%)
T4	213 (38,7%)
Indisponível	104
cN	
N0	145 (25,4%)
N+	425 (74,6%)
Indisponível	85
Proporção de LNs + (média)	0,30
Metástases Associadas	
PSD Isolada	214 (32,7%)
PSD + Outras Metástases	441 (67,3%)
CEA sérico (mediana)	21,5
Indisponível	195
Albumina sérica (média)	3,72
Indisponível	182
Diagnóstico	
Imagem	398 (61,4%)
Cirurgia	250 (38,6%)
Indisponível	7
Estadiamento de Lyon	
0,1,2	91 (14,8%)
3,4	523 (85,2%)
Indisponível	41
Ascite	128 (19,5%)
Período de Diagnóstico	
Até Dez 99	83 (12,7%)
De Jan 00 até Dez 03	259 (39,5%)
A partir de Jan 04	313 (47,8%)

Valores nos parênteses representam a porcentagem válida excluindo os casos indisponíveis.

**Figura 1:** Formas de apresentação da doença entre pacientes com CP originária de CCR.



#### 4.3.1 DSP com Doença Metastática à Distância Associada (DSP+)

Dos 655 pacientes com CP, 441 (67.3%) apresentaram doença metastática além da CP, tais como doença hepática ou envolvimento retroperitoneal. O sítio mais comum de doença metastática associada foi o fígado, seguido por tórax (pulmões ou pleuras) e retroperitônio. A extensão da doença metastática extraperitoneal é mostrada na tabela 2.



**Tabela 2:** Sítios mais freqüentes de doença metastática associada em pacientes com DSP.

Sítio / Estadiamento	Número de Pacientes
Fígado	370 (83,9%)
% comprometimento por metástase	
< 25%	224 (63,4%)
25 – 50%	62 (17,6%)
50 – 75%	41 (11,6%)
> 75%	26 (7,4%)
Tórax	145 (32,9%)
Doença Difusa	100 (70%)
Derrame Pleural	25 (17,2%)
≤ 3 nódulos	10 (6,9%)
Adenopatia Mediastinal	10 (6,9%)
Retroperitônio	67 (15,2%)

Nesse grupo, apresentação metacrônica foi mais freqüente (53,7%). CEA sérico foi mais elevado e albumina sérica mais baixa que naqueles sem outras formas de doença metastática associada. A comparação completa pode ser vista na tabela 3.

**Tabela 3:** Comparação entre DSP isolada e DSP associada a outros sítios de doença metastática.

	PSD + (N = 441)	PSD Isolada (N = 214)	Valor de P	Teste
Idade (mediana)	58,7	56,7	NS	Mann-Whitney
Gênero Masculino	102 (47,7%)	228 (51,9%)	NS	Chi-Quadrado
Escore Charlson (média)	8,39	8,37	NS	Teste T
PS (ECOG) 0-1 > 1 Indisponível	354 (91,2%) 34 (8,8%)	173 (95,1%) 9 (4,9%)	NS	Chi-Quadrado
DSP Sincrônica	204 (46,3%)	123 (57,5%)	0,008	Chi-Quadrado Fisher
Localização do Tumor Primário Cólon Reto	341 (77,3%) 100 (22,7%)	169 (79%) 45 (21%)	NS	Chi-Quadrado
Células em Anel-de-Sinete	22 (5%)	38 (17,8%)	0,000	Chi-Quadrado Fisher
cT (AJCC 2002) T1,2 T3 T4	16 (4,5%) 220 (61,6%) 121 (33,9%)	6 (3,1%) 96 (49,5%) 92 (47,4%)	0,007	Pearson Chi- Quadrado
cN N0 N+	97 (25,3%) 286 (74,7%)	48 (25,7%) 139 (74,3%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
Proporção de LNs + (média)	0,30	0,30	NS	Teste T
CEA sérico (mediana)	39,1	7,7	0,000	Mann-Whitney
Albumina sérica (média)	3,65	3,89	0,000	Teste T
Diagnóstico Imagem Cirurgia	295 (68%) 139 (32%)	103 (48,1%) 111 (51,9%)	0,000	Chi-Quadrado Fisher
Estadiamento de Lyon 0,1,2 3,4	69 (16,5%) 348 (83,5%)	22 (11,2%) 175 (88,8%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
Ascite	81 (18,4%)	47 (22%)	NS	Chi-Quadrado
Período de Diagnóstico Até Dez 99 De Jan 00 até Dez 03 A partir de Jan 04	47 (10,7%) 182 (41,3%) 212 (48,1%)	36 (16,8%) 77 (36%) 101 (47,2%)	NS	Chi-Quadrado

Valores nos parênteses representam a porcentagem válida excluindo os casos indisponíveis.

### **4.3.2 DSP como Único Sítio de Doença Metastática à Distância (DSP Isolada)**

Os 214 (32,7%) restantes dos 655 pacientes apresentavam DSP como única manifestação de doença metastática à distância (DSP Isolada) no momento do diagnóstico.

Quando comparados ao grupo DSP+, não houve diferença no escore de Charlson e capacidade funcional (PS). Entretanto, esse grupo de pacientes teve uma taxa significativamente mais elevada de doença sincrônica (57,7% versus 46,3%,  $P = 0,008$ ). Além disso, histologia com células em anel-de-sinete foi mais freqüente nesse grupo (17,8% versus 5%,  $P = 0,000$ ). Um estágio T mais elevado também foi observado. Ao contrário dos pacientes no grupo DSP+, a maioria dos diagnósticos foi realizada durante exploração cirúrgica (51,9% versus 32%).

A tabela 3 demonstra a comparação completa entre DSP Isolada e DSP+.

#### **4.3.2.1 DSP Isolada – Doença Sincrônica**

O maior grupo com 123 (53,7%) dos 214, esses pacientes quando comparados aos doentes metacrônicos apresentaram um tumor primário mais agressivo. Células em anel-de-sinete em sua histologia foram vistas com maior freqüência (22,8% versus 11%,  $P = 0,03$ ) e houve grande predominância de T4 e comprometimento linfonodal (64,8% e 84,8% respectivamente). A proporção de linfonodos comprometidos também foi mais elevada nesse grupo (0,4 versus 0,22,  $P = 0,000$ ). Aproximadamente 2/3 desses pacientes foram

submetidos à cirurgia com intenção curativa definida *a priori*. Apesar disso, o estadiamento da CP, conforme o sistema de Lyon não foi diferente do grupo com apresentação metacrônica (tabela 4).

**Tabela 4:** Comparação entre pacientes com DSP Isolada conforme o momento da apresentação (sincrônica versus metacrônica).

	Sincrônico (N = 123)	Metacrônico (N = 91)	Valor P	Teste
Idade (mediana)	53,5	62,7	0,000	Mann-Whitney
Gênero Masculino	59 (48%)	43 (47,3%)	NS	Chi-Quadrado
Escore Charlson (média)	8,32	8,44	NS	Teste T
PS (ECOG)				
0-1	104 (96,3%)	69 (93,2%)	NS	Chi-Quadrado
> 1	4 (3,7%)	5 (6,8%)		
Indisponível				
Localização do Tumor				
Primário	97 (78,9%)	72 (79,1%)	NS	Chi-Quadrado
Cólon	26 (21,1%)	19 (20,9%)		
Reto				
Células em Anel-de-Sinete	28 (22,8%)	10 (11%)	0,03	Chi-Quadrado Fisher
cT (AJCC 2002)				
T1,2	0	6 (6,7%)	0,000	Pearson Chi- Quadrado
T3	37 (35,2%)	59 (66,3%)		
T4	68 (64,8%)	24 (27%)		
cN				
N0	15 (15,2%)	33 (37,5%)	0,001	Chi-Quadrado Fisher
N+	84 (84,8%)	55 (62,5%)		
Proporção de LNs + (média)	0,40	0,22	0,000	Teste T
CEA sérico (mediana)	7,3	7,9	NS	Mann-Whitney
Indisponível				
Albumina sérica (média)	3,98	3,83	NS	Teste T
Diagnóstico				
Imagem	40 (32,5%)	63 (69,2%)	0,000	Chi-Quadrado Fisher
Cirurgia	83 (67,5%)	28 (30,8%)		
Estadiamento de Lyon				
0,1,2	10 (9,1%)	12 (13,8%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
3,4	100 (90,9%)	75 (86,2%)		
Ascite	32 (26%)	15 (16,5%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
Período de Diagnóstico				
Até Dez 99	32 (26%)	4 (4,4%)	0,000	Pearson Chi- Quadrado
De Jan 00 até Dez 03	41 (33,3%)	36 (39,6%)		
A partir de Jan 04	50 (40,7%)	51 (56%)		

Valores nos parênteses representam a porcentagem válida excluindo os casos indisponíveis.

#### 4.3.2.2 DSP Isolada – Doença Metacrônica

Noventa e um (46,3%) dos 214 pacientes com DSP isolada tiveram seu diagnóstico mais de 180 dias após a identificação do tumor primário. Esses pacientes eram mais velhos que aqueles no grupo sincrônico (62,7 versus 53,5 anos,  $P = 0,000$ ). Apesar disso, o escore médio de Charlson e OS foi semelhante entre os grupos.

Todos os 6 pacientes, incluindo os 214 com DSP Isolada, com tumor primário pT1 ou pT2 tiveram apresentação metacrônica. Três deles tiveram recidiva, tratada com intenção curativa, antes do diagnóstico de CP.

O tempo mediano para desenvolvimento de CP foi 19,8 meses (tabela 4). Recidiva, tratada com intenção curativa, foi vista em 33 (36,3%) dos pacientes que apresentaram CP metacrônica. O fígado foi o sítio mais comumente afetado.

Os pacientes com apresentação tardia (último quartil), quando comparados ao restante dos pacientes com doença metacrônica, tiveram uma chance mais elevada de terem tido uma recidiva prévia (68,2% versus 11,6%,  $P = 0,000$ ). Para esses pacientes, o tempo mediano para diagnóstico de CP a partir da última recidiva foi de 14,3 meses (tabela 5).

**Tabela 5:** Comparação entre pacientes com apresentação tardia (último quartil) e o restante dos pacientes com doença metacrônica no grupo DSP Isolada.

	<b>Apresentação Tardia (N = 22)</b>	<b>Apresentação Frequente (N = 69)</b>	<b>Valor P</b>	<b>Teste</b>
Idade (mediana)	67,6	61,3	NS	Mann-Whitney
Gênero Masculino	13 (59,1%)	30 (43,5%)	NS	Chi-Quadrado
Escore Charlson (média)	8,86	8,3	0,02	Mann-Whitney
PS (ECOG)				
0-1	17 (94,4%)	52 (92,9%)	NS	Chi-Quadrado
> 1	1 (5,6%)	4 (7,1%)		
Recidiva Anterior a DSP	15 (68,2%)	8 (11,6%)	0,000	Chi-Quadrado
Número de Recidivas (média)	1,27	1,13		
Sítio da Última Recidiva				
Fígado	7(46,7%)	4 (50%)	NS	Chi-Quadrado
Local/Pélvica	5 (33,3%)	3 (37,5%)		
Outros	3 (20%)	1 (12,5%)		
Tempo mediano desde a última recidiva até diagnóstico de CP	14,3	5,4	NS	Mann-Whitney
Tempo mediano desde o tumor primário até diagnóstico de CP	47,9	15,7	0,000	Mann-Whitney
Localização do Tumor				
Primário	17 (81%)	54 (78,3%)	NS	Chi-Quadrado
Cólon	4 (19%)	15 (21,7%)		
Reto				
Células em Anel-de-Sinete	1 (4,5%)	6 (8,7%)	NS	Chi-Quadrado
cT (AJCC 2002)				
T1,2	4 (20%)	2 (2,9%)	0,027	Pearson Chi-Quadrado
T3	11 (55%)	48 (69,6%)		
T4	5 (25%)	19 (27,5%)		
cN				
N0	10 (50%)	23 (33,8%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
N+	10 (50%)	45 (66,2%)		
Proporção de LNs + (média)	0,00 (média 0,09)	0,13 (media 0,26)	0,021	Mann-Whitney
CEA sérico (mediana)	21,2	17,8	NS	Teste T
Albumina sérica (média)	3,88	3,81	NS	Teste T
Diagnóstico				
Imagem	14 (63,6%)	49 (71%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
Cirurgia	8 (36,4%)	20 (29%)		
Estadiamento de Lyon				
0,1,2	3 (13,6%)	9 (13,8%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
3,4	19 (86,4%)	56 (86,2%)		
Ascite	3 (13,6%)	12 (18,8%)	NS	Chi-Quadrado Fisher
Período de Diagnóstico				
Até Dez 99	1 (4,5%)	3 (4,3%)	NS	Pearson Chi-Quadrado
De Jan 00 até Dez 03	4 (18,2%)	32 (46,4%)		
A partir de Jan 04	17 (77,3%)	34 (49,3%)		

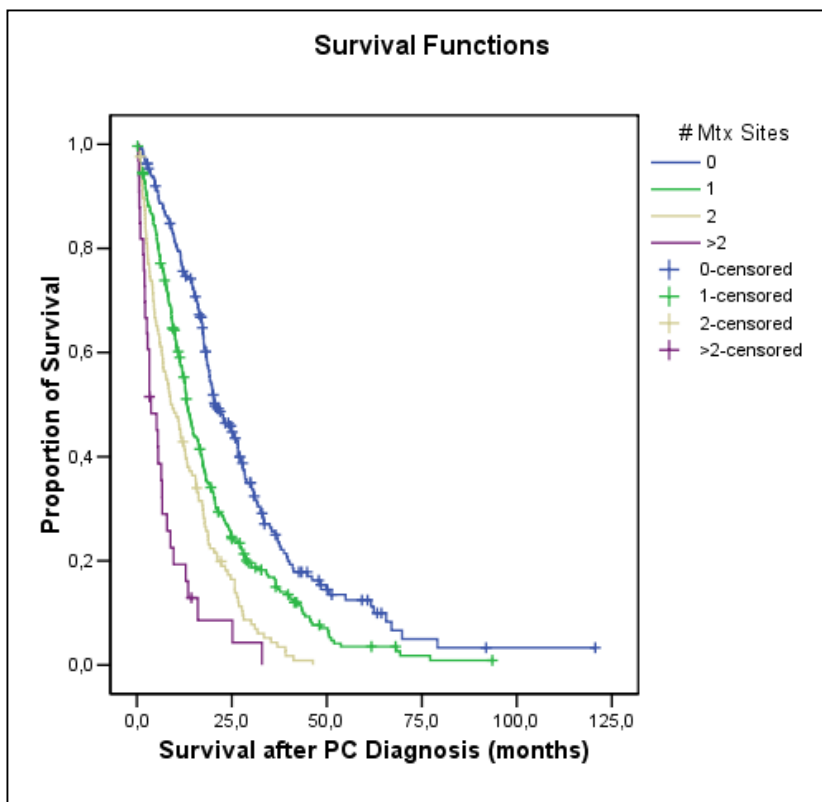
Valores nos parênteses representam a porcentagem válida excluindo os casos indisponíveis.

### 4.3.3 Sobrevida

A proporção de sobrevida relacionou-se com a presença de doença extraperitoneal. Os pacientes no grupo DSP Isolada apresentaram uma sobrevida mediana mais longa que aqueles no grupo DSP+ (20,5 meses; 16,7 – 24,3 versus 11,9 meses; 10,5 – 13,3)  $P = 0,0000$ .

Quando analisados pelo número de sítios de doença metastática além da carcinomatose peritoneal, a sobrevida foi progressivamente menor à medida que o número de sítios aumentou (Figura 2).

**Figura 2:** Sobrevida conforme o número de sítios de doença metastática além da CP.



Número de Sítios	Sobrevida Mediana (meses)
0 (N = 214)	20,5 (16,7 – 24,3)
1 (N = 178)	13,2 (11,8 – 14,5)
2 (N = 127)	9,4 (6,3 – 12,4)
>2 (N = 33)	3,7 (,3 – 6,2)
P .000 (Log Rank)	



Em um modelo de regressão de Cox incluindo 426 pacientes, albumina sérica no momento do diagnóstico de CP, presença de doença sincrônica, PS, presença de células em anel-de-sinete, número de sítios de doença metastática, estágio de CP conforme sistema de Lyon e percentual de comprometimento hepático por doença metastática foram associados de forma independente com sobrevida global (tabela 6).

**Tabela 6:** Fatores Prognósticos

Variável	Sig	Exp (B) (Superior –Inferior)
Albumina	0,000	0,673 (0,547 – 0,829)
PS ECOG	0,004	0,529 (0,343 – 0,816)
Doença Sincrônica	0,005	1,369 (1,099 – 1,705)
Células em Anel-de-sinete	0,000	0,362 (0,252 – 0,521)
Estádio de Lyon	0,017	1,418 (1,064 – 1,889)
Número de Sítios de Doença Metastática	0,000	1,332 (1,154 – 1,537)
% Comprometimento Hepático	0,000	1,389 (1,238 – 1,559)

#### 4.4 DISCUSSÃO

Essa série acrescenta importante conhecimento à epidemiologia da CP originária do CCR. Muito do que se sabia até então era proveniente de um único artigo publicado em 2002 [2]. Como as formas de recidiva do CCR podem variar, a prevalência de um dígito de CP encontrada nesse estudo pode ter sido influenciada por um serviço de cirurgia de fígado muito ativo e o fato de ser o MSKCC um centro terciário de tratamento de câncer. Entretanto, mais de

90% dos pacientes avaliados em qualquer momento durante o transcorrer de sua doença no MSKCC são regularmente seguidos na instituição. Isso minimizaria tais efeitos sobre a prevalência de DSP.

Conforme séries anteriores, aproximadamente um terço dos pacientes com CP apresentaram DSP como a única forma de doença metastática. Considerando todo o grupo de pacientes com CCR, a prevalência de DSP Isolada é muito baixa (2,7%). Deve ser ressaltado que nem todos esses pacientes seriam candidatos a uma terapia multimodal incluindo cirurgia citorrredutora e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

De forma interessante, os aspectos temporais da apresentação da doença variaram de acordo com a presença de doença extraperitoneal. A apresentação sincrônica foi mais freqüente em pacientes com DSP Isolada devido a um estágio T mais elevado e uma prevalência mais alta de células em anel-de-sinete. Já entre os pacientes com DSP+, a elevadíssima prevalência de doença metastática hepática associada (83,9%) está provavelmente relacionada ao desenvolvimento de doença carcinomatosa metacrônica.

O tratamento de recidiva prévia com intenção curativa em aproximadamente um terço dos pacientes no grupo PSD Isolado reflete a progressão no manejo de um grupo selecionado de doentes metastáticos [14]. Esses casos são responsáveis por um aumento no tempo mediano para a recidiva peritoneal a partir do diagnóstico do tumor primário. A menos que uma recorrência abdominal tenha ocorrido, muito raramente uma recidiva peritoneal ocorrerá 24 meses após o diagnóstico do tumor primário. Além disso, nos pacientes com recorrência abdominal prévia a grande maioria das recidivas peritoneais acontece dentro de 2 anos do tratamento.

A sobrevida foi influenciada pela presença e magnitude de doença extraperitoneal, sendo que o número de sítios de doença metastática estratificou adequadamente a probabilidade de sobrevida. Não é surpreendente o fato de pacientes com uma maior quantidade de doença metastática apresentarem um prognóstico pior que aqueles com um menor volume [15].

A sobrevida nessa coorte foi significativamente maior que a das séries que não selecionaram pacientes potencialmente candidatos à abordagem cirúrgica citorrredutora [2, 4-5]. Critérios de inclusão e PS provavelmente influenciaram esses resultados.

Duas das séries antigas incluíram apenas casos de CP confirmados cirurgicamente, dentre os quais uma alta proporção de procedimentos cirúrgicos foi realizada por obstrução intestinal sintomática [4-5], um indicativo de doença muito avançada. Apesar da sensibilidade limitada dos métodos de imagem, é inquestionável que eles têm um importante papel na detecção de doença metastática. Migração de estágio com detecção de formas mais precoces de doença caracterizam o fenômeno de Will Rogers e viés de tempo assintomático [16-17]. Esses dois fatores podem ter influenciado de forma importante a sobrevida quando comparada as séries anteriores.

Por outro lado, o papel da PS como fator prognóstico em pacientes com câncer metastático é bem conhecido [18-19]. Em nossa série, mais de 90% dos pacientes apresentavam ECOG 0 ou 1, refletindo novamente diagnóstico mais precoce e elevada seleção. Essas são características de pacientes encaminhados para centros terciários de tratamento de câncer.

Os fatores prognósticos nesse estudo incluíram dois marcadores do estado geral do paciente: albumina e capacidade funcional. As comorbidades, avaliadas pela primeira vez nessa população selecionada, não tiveram impacto de forma independente na sobrevida. Esse achado pode ser devido ao mau prognóstico desses pacientes, visto que o escore de Charlson se mostrou importante fator prognóstico entre doentes com carcinoma colorretal em geral [20].

Contrariando os estudos anteriores, doença sincrônica esteve associada com uma sobrevida melhor, independente da presença de doença extraperitoneal associada.

Como em outros cânceres gastrointestinais, células em anel-de-sinete, que não são tão infreqüentes nessa população, correlacionam-se com um pior prognóstico [21].

Como já é sabido, a quantidade de doença metastática influi na sobrevida. O fato do volume de doença metastática hepática estar independentemente associado com a sobrevida ratifica a importância do comprometimento do fígado como limitante da sobrevida em pacientes com CCR metastático [15, 19].

O estadiamento da CP já foi descrito como fator prognóstico [5, 22]. Para essa revisão, o sistema de estadiamento de Lyon se mostrou uma ferramenta útil. Como demonstrado anteriormente, pacientes com implantes peritoneais de 5 mm ou maiores evoluem pior [5]. O sistema proposto por Sugarbaker é provavelmente a melhor ferramenta preditiva, mas é virtualmente impossível de ser utilizado em um estudo retrospectivo como esse [23]. Aproximadamente 40% dos diagnósticos foram realizados durante ato

operatório e a revisão individual das descrições cirúrgicas não nos permitiu, na imensa maioria dos casos, estimar de forma acurada o escore das treze regiões da cavidade peritoneal. O fato de 60% dos casos terem sido diagnosticados por métodos de imagem ratificam a contemporaneidade da citação do neurologista francês Charcot no século XIX: “A doença é muito velha e nada a respeito dela mudou, somos nós quem mudamos ao aprender o que era formalmente imperceptível” [24].

Carcinomatose peritoneal de origem colorretal é relativamente freqüente, mas como manifestação isolada de doença metastática é incomum. A melhora na sobrevida pode ser resultado de viés de seleção.

#### 4.5 REFERENCES

1. Glehen, O., et al., *Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 729-39.
2. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1545-50.
3. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies*. Ann Surg, 2006. **243**(2): p. 212-22.
4. Chu, D.Z., et al., *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors*. Cancer, 1989. **63**(2): p. 364-7.
5. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study*. Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
6. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
7. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.

8. Sadahiro, S., et al., *Prognostic factors in patients with synchronous peritoneal carcinomatosis (PC) caused by a primary cancer of the colon.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(9): p. 1593-8.
9. Esquivel, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 128-33.
10. Goldberg, R.M., *Therapy for metastatic colorectal cancer.* Oncologist, 2006. **11**(9): p. 981-7.
11. Cercek, A. and L.B. Saltz, *First-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of recent data on chemotherapy plus targeted agents.* Clin Colorectal Cancer, 2008. **7 Suppl 2**: p. S47-51.
12. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 263-7.
13. database, T.M.I.I.s.I. [cited 2010 01/25/2010]; Available from: <http://mskweb5.mskcc.org/intranet/html/12841.cfm>.
14. de Jong, M.C., et al., *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients.* Ann Surg, 2009. **250**(3): p. 440-8.
15. Stangl, R., et al., *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases.* Lancet, 1994. **343**(8910): p. 1405-10.
16. Feinstein, A.R., D.M. Sosin, and C.K. Wells, *The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a*

- source of misleading statistics for survival in cancer.* N Engl J Med, 1985. **312**(25): p. 1604-8.
17. Cole, P. and A.S. Morrison, *Basic issues in population screening for cancer.* J Natl Cancer Inst, 1980. **64**(5): p. 1263-72.
  18. Goldberg, R.M., et al., *A phase III evaluation of a somatostatin analogue (octreotide) in the treatment of patients with asymptomatic advanced colon carcinoma. North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic.* Cancer, 1995. **76**(6): p. 961-6.
  19. Kohne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients.* Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.
  20. Iversen, L.H., et al., *The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006--a population-based cohort study.* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(1): p. 71-8.
  21. Piessen, G., et al., *Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation.* Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 878-87.
  22. da Silva, R.G. and P.H. Sugarbaker, *Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer.* J Am Coll Surg, 2006. **203**(6): p. 878-86.
  23. Gilly, F.N., et al., *Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 597-601.



24. Greene, F.L., *Current TNM staging of colorectal cancer*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(7): p. 572-3.

## 5. ARTIGO EM INGLÊS

### PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM COLORECTAL CANCER: CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND SURVIVAL

#### ABSTRACT

**Background:** There are limited data on clinico-epidemiological profile and survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.

**Patients and Methods:** Review of a single cancer center experience in the management of colorectal cancer with peritoneal surface disease. Cases with peritoneal surface disease diagnosed between 1998 and 2007 were identified from an institutional database and electronic medical records reviewed. Patients with appendiceal carcinoma or histology other than adenocarcinoma were excluded. Clinical and histological variables were analyzed and the frequency of peritoneal carcinomatosis and overall survival estimated.

**Results:** Of 8,052 patients with colorectal cancer, 687 (8.5%) were found to have peritoneal carcinomatosis. Diagnosis was made by imaging in 61.4% of cases and 92.5% had a performance status (ECOG) of 0 or 1. Excluding concurrent malignancies, 214 (2.7%) patients had disease restricted to peritoneal surface. Patients with disease restricted to the peritoneal surface had synchronous presentation more commonly (57.7% vs. 46.3%;  $P = 0.008$ ), higher T stage, and signet ring cells in histology (17.8% vs. 5%;  $P = 0.000$ ). Longer overall survival was observed for the group with disease restricted to the peritoneal surface (median 20.5 vs. 11.9 months;  $P = 0.000$ ). Serum albumin,

performance status, synchronous disease, signet ring cell, Lyon staging, number of metastatic sites, and percentage of liver replacement by metastatic disease were independently associated with overall survival.

**Conclusion:** Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer is relatively frequent, but as the unique form of metastatic disease it is uncommon. The results of survival can be due to selection bias.

**Key Words:** Colorectal Cancer, Metastasis, Peritoneal Carcinomatosis, Predictors, Survival, Prognosis

## 5.1 INTRODUCTION

Peritoneal carcinomatosis (PC) from colorectal cancer (CRC) is the result of a multifactorial mechanism, with exponential progression that can stay asymptomatic for a period of time [1]. PC can be present at initial diagnosis of the primary tumor, or as a form of recurrence. Despite of the time of presentation its prognosis is extremely poor with median survival of 7 months for patients with synchronous disease and 12 months for those with metachronous disease [2]. At the time of diagnosis most patients already have other sites of metastatic disease such as liver, although 10-35% of the patients may have PC as the unique manifestation of metastatic disease [3].

The series currently available on patients with peritoneal surface disease (PSD) from CRC are very scarce and heterogeneous. These series include patients with PC as the unique manifestation of metastatic disease or not, and submitted to different treatment modalities. Median survival between 5.2 and 23.9 months have been reported with disease free interval, ascites, T stage, N stage, metastatic disease beyond PSD, and burden of PC being stated as prognostic factors [2, 4-8].

Once considered a pre-terminal condition, changes in the approach of PC, based on a multimodality therapy with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), has been proposed as the standard care for patients with PSD as the only metastatic site of disease or even associated with few liver metastasis [9]. On the other hand, the progression of systemic chemotherapy led to a substantial increase in the survival of metastatic CRC patients. The current available regimens based on

combinations of multiples agents reported median survival of approximately 2 years for metastatic CRC patients [10-11].

The management of disease limited to PSD is still controversial. Those favoring the systemic therapy avow that the benefit in survival achieved in the randomized controlled trial with the surgical approach can be reached with the contemporary chemotherapy regimens. Alternatively, the enthusiasts of the cytoreductive approach state that at currently there is no published data that consistently outline the impact of these new regimens when given to CRC patients with metastatic disease confined to the peritoneum, regarding the systemic treatment alone an unproven therapeutic strategy for this particular group of patients [12].

Regardless of which side may be right in this discussion it is important to better characterize this population as some new insights are appearing nowadays.

The aims of the study were: (1) establish the frequency of PC from CRC at a tertiary referral center, (2) describe the clinical and histopathological features of patients with PC focusing on those that have PC as the solely presentation of metastatic disease, and (3) estimate survival and prognostic factors.

## **5.2 PATIENTS and METHODS**

### **5.2.1 Patient Identification and Data Collection (Population Definition)**

The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prospective Institutional Database (IDB) was used to identify all patients meeting the

following criteria: colon or rectosigmoid or rectal cancer and peritoneal carcinomatosis between January, 1998 and December, 2007.

Electronic medical records, including inpatient and outpatient records of all identified patients were individually reviewed to confirm the presence of PC and any other piece of information. PC was considered present if an imaging study, pathological assessment, or surgical note assured it. In those instances where the imaging studies were inconclusive and the following study did confirm PC, the date of the former was considered for index assessment. Synchronous disease was diagnosed within 180 days of index tumor presentation, metachronous carcinomatosis was considered otherwise.

Clinical, laboratory, radiological, and pathological data were recorded. The Lyon staging system was used to grade the PSD preferably by surgically retrieved data. Any statement of signet ring cells in the pathology report was considered positive.

Patients with appendiceal carcinoma, *pseudomyxoma peritonei*, and histology other than adenocarcinoma were excluded.

This study was approved by the Institutional Review Board.

### **5.2.2 Data Sources**

Patients were identified through the MSKCC IDB, a central data repository that is expanded prospectively on a daily basis with clinical, financial, operational, and research data. Data available within the IDB include patient demographics, histological diagnoses that are based on International Classification of Diseases coding standards, initial American Joint Committee

on Cancer stages, physician and hospital billing data, inpatient admission and outpatient registration data, operating room procedures, laboratory results, and computerized pharmacy records. The IDB undergoes continuous crossplatform integration with the MSKCC Cancer Registry [13].

### **5.2.3 Data Analysis**

Statistical analyses were performed by using SPSS software 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Clinical and histological parameters of the subgroups were compared with the T-test and Mann-Whitney for continuous variables and Chi-square for categorical variables. A P value < .05 was considered statistically significant with a confidential interval of 95%.

Survival data was analyzed by Kaplan-Meier method with Log Rank significance testing. Both univariate and multivariate analyses were also performed.

Variables found to be significant at multivariate analysis were evaluated by the Cox regression modeling to determine prognostic factors.

## **5.3 RESULTS**

A total of 8,052 patients with CRC were identified. PSD was detected in 687 (8.5%). Of these, 32 patients had a concurrent primary tumor. For the remaining 655 patients the mean Charlson score was 8.4 and 92.5% of them had an ECOG performance status (PS) of 0-1. Synchronous disease was present in 49.9% of the cases and 77.9% of the patients had their primary tumor located in the colon. The medium serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) was

21.5 ng/ml and the mean serum albumin was 3.72 g/dl. Most of the diagnosis was made by imaging (61.4%) and the implants were greater than 5mm in the great majority (85.2%) of cases. Almost 90% of patients were diagnosed January 2000 or later.

The characteristics of the sample are shown in Table 1. The patterns of disease presentation of the entire cohort of patients are illustrated in Figure 1.

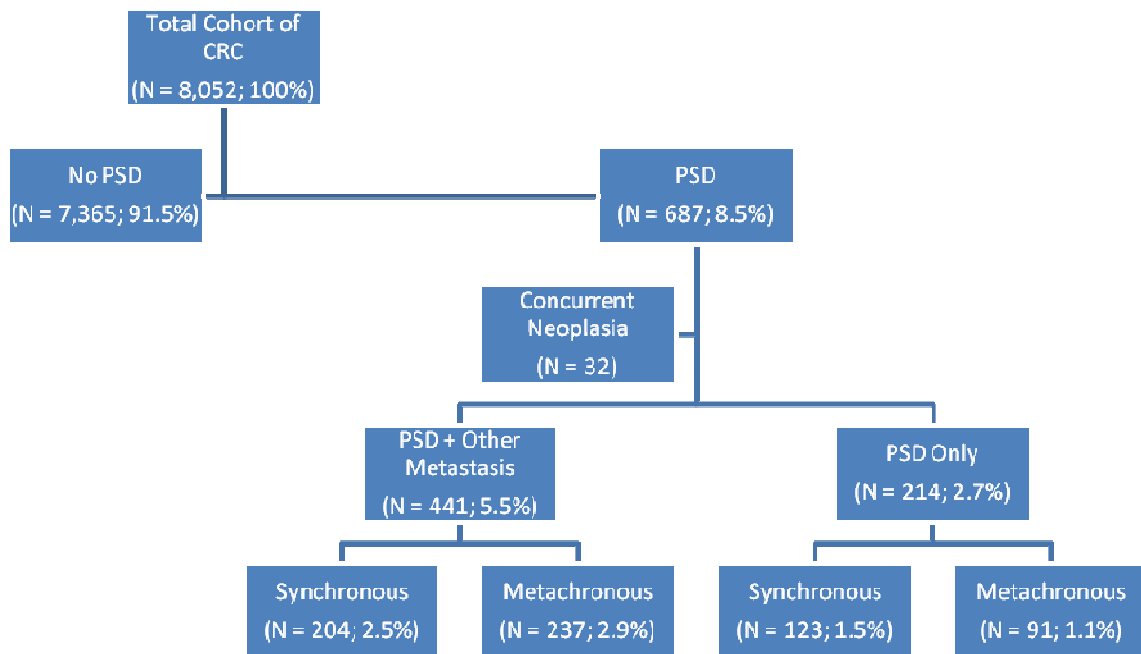


**Table 1:** Characteristics, at the time of diagnosis, of 655 patients with PC from CRC.

Age (median)	58 years
Male Gender	330 (50.5%)
Charlson Score (mean)	8.38
Missing	7
PS (ECOG)	
0-1	527 (92.5%)
> 1	43 (7.5%)
Missing	85
Synchronous PSD Disease	327 (49.9%)
Index Tumor Location	
Colon	510 (77.9%)
Rectum	145 (22.1%)
Signet Ring Cells	60 (9.2%)
cT (AJCC 2002)	
T1,2	22 (4%)
T3	316 (57.4%)
T4	213 (38.7%)
Missing	104
cN	
N0	145 (25.4%)
N+	425 (74.6%)
Missing	85
Proportion of + LNs (mean)	.30
Associated Metastasis	
PSD Only	214 (32.7%)
PSD + Other Metastasis	441 (67.3%)
Serum CEA (Median)	21.5
Missing	195
Serum Albumin (Mean)	3.72
Missing	182
Diagnosis	
Imaging	398 (61.4%)
Surgery	250 (38.6%)
Missing	7
Lyon Staging	
0,1,2	91 (14.8%)
3,4	523 (85.2%)
Missing	41
Ascites	128 (19.5%)
Period of Diagnosis	
Until Dec 99	83 (12.7%)
From Jan 00 to Dec 03	259 (39.5%)
After Jan 04	313 (47.8%)

Values in parenthesis represent the valid percentages excluding the missing values.

**Figure 1:** Patterns of disease presentation among patients with CRC and PC.



### 5.3.1 PSD with associated Distant Metastatic Disease (PSD+)

Of the 655 patients with PC, 441 (67.3%) had other metastatic sites beyond PC (e.g. liver disease, retroperitoneal involvement). The most common site of associated distant disease was the liver, followed by the chest (lungs or pleura), and retroperitoneum respectively. The burden of extra-peritoneal metastatic disease is showed in Table 2.

**Table 2:** Most frequent sites of associated metastatic disease in patients with PSD.

Site / Staging	Number of Patients
Liver	370 (83.9%)
% of metastatic replacement	
< 25%	224 (63.4%)
26 – 50%	62 (17.6%)
51 – 75%	41 (11.6%)
> 75%	26 (7.4%)
Chest	145 (32.9%)
Diffuse Disease	100 (70%)
Pleural Effusion	25 (17.2%)
≤3 nodules	10 (6.9%)
Mediastinal Adenopathy	10 (6.9%)
Retroperitoneum	67 (15.2%)

In this group metachronous disease was the most frequent presentation (53.7%). Serum CEA was higher and serum albumin was lower than in those without other forms of distant disease. The full comparison of these characteristics can be seen in Table 3.

**Table 3:** Comparison between isolated PSD and PSD with spread to other sites.

	PSD + (N = 441)	PSD Only (N = 214)	P value	Test
Age (median)	58.7	56.7	NS	Mann-Whitney
Male Gender	102 (47.7%)	228 (51.9%)	NS	Chi-Square
Charlson Score (mean) Missing	8.39	8.37	NS	T Test
PS (ECOG) 0-1 > 1 Missing	354 (91.2%) 34 (8.8%)	173 (95.1%) 9 (4.9%)	NS	Chi-Square
Synchronous PSD Disease	204 (46.3%)	123 (57.5%)	.008	Chi-Square Fisher
Index Tumor Location Colon Rectum	341 (77.3%) 100 (22.7%)	169 (79%) 45 (21%)	NS	Chi-Square
Signet Ring Cells	22 (5%)	38 (17.8%)	.000	Chi-Square Fisher
cT (AJCC 2002) T1,2 T3 T4 Missing	16 (4.5%) 220 (61.6%) 121 (33.9%)	6 (3.1%) 96 (49.5%) 92 (47.4%)	.007	Pearson Chi-Square
cN N0 N+ Missing	97 (25.3%) 286 (74.7%)	48 (25.7%) 139 (74.3%)	NS	Chi-Square Fisher
Proportion of + LNs (mean)	0.30	0.30	NS	T Test
Serum CEA (Median) Missing	39.1 113	7.7 82	.000	Mann-Whitney
Serum Albumin (Mean) Missing	3.65	3.89	.000	T Test
Diagnosis Imaging Surgery	295 (68%) 139 (32%)	103 (48.1%) 111 (51.9%)	.000	Chi-Square Fisher
Lyon Staging 0,1,2 3,4	69 (16.5%) 348 (83.5%)	22 (11.2%) 175 (88.8%)	NS	Chi-Square Fisher
Ascites	81 (18.4%)	47 (22%)	NS	Chi-Square
Period of Diagnosis Until Dec 99 From Jan 00 to Dec 03 After Jan 04	47 (10.7%) 182 (41.3%) 212 (48.1%)	36 (16.8%) 77 (36%) 101 (47.2%)	NS	Chi-Square

Values in parenthesis represent the valid percentages excluding the missing values.

### 5.3.2 PSD as the Unique Site of Distant Metastatic Disease (PSD Only)

The remaining 214 (32.7%), of the 655 patients, had PSD as the unique manifestation of distant metastatic disease at the time of diagnosis.

When compared with PSD+ group there was no difference in Charlson score or PS. Although, this group of patients had a significantly higher rate of synchronous disease (57.7% vs. 46.3%,  $P = 0.008$ ). Also, signet ring cells histology was more frequent in this group (17.8% vs. 5%,  $P=.000$ ). A higher T stage was observed in this group. Opposed to the PSD+ group, the majority of the diagnosis of PC was performed at surgery (51.9% vs. 32%). Table 3 depicts the overall comparison between PSD only and PSD+.

#### 5.3.2.1 PSD Only – Synchronous Disease

As the largest group with 123 (57.5%) of 214, these patients when compared with their metachronous counterparts have a more aggressive primary tumor. Signet ring cells was seen more frequently (22.8% vs. 11%,  $P = .03$ ) and there was also a greater prevalence of T4 and lymph node disease (64.8% and 84.8% respectively). The proportion of positive lymph nodes was also higher in this group (0.4 vs. 0.22,  $P = .000$ ). Approximately two thirds of them have the diagnosis carried out at a surgical procedure that has been defined as curative *a priori*. Despite of that, the staging of peritoneal disease, according to the Lyon system, was not different from the metachronous group (Table 4).

**Table 4:** Comparison of patients with PSD Only according to time of presentation (synchronous vs. metachronous).

	<b>Synchronous (N = 123)</b>	<b>Metachronous (N = 91)</b>	<b>P value</b>	<b>Test</b>
Age (median)	53.5	62.7	.000	Mann-Whitney
Male Gender	59 (48%)	43 (47.3%)	NS	Chi-Square
Charlson Score (mean) Missing	8.32	8.44	NS	T Test
PS (ECOG) 0-1 > 1 Missing	104 (96.3%) 4 (3.7%)	69 (93.2%) 5 (6.8%)	NS	Chi-Square
Index Tumor Location Colon Rectum	97 (78.9%) 26 (21.1%)	72 (79.1%) 19 (20.9%)	NS	Chi-Square
Signet Ring Cells	28 (22.8%)	10 (11%)	.03	Chi-Square Fisher
cT (AJCC 2002) T1,2 T3 T4 Missing	0 37 (35.2%) 68 (64.8%)	6 (6.7%) 59 (66.3%) 24 (27%)	.000	Pearson Chi-Square
cN N0 N+ Missing	15 (15.2%) 84 (84.8%)	33 (37.5%) 55 (62.5%)	.001	Chi-Square Fisher
Proportion of + LNs (mean)	.40	.22	.000	T Test
Serum CEA (Median) Missing	7.3	7.9	NS	Mann-Whitney
Serum Albumin (Mean) Missing	3.98	3.83	NS	T Test
Diagnosis Imaging Surgery	40 (32.5%) 83 (67.5%)	63 (69.2%) 28 (30.8%)	.000	Chi-Square Fisher
Lyon Staging 0,1,2 3,4	10 (9.1%) 100 (90.9%)	12 (13.8%) 75 (86.2%)	NS	Chi-Square Fisher
Ascites	32 (26%)	15 (16.5%)	NS	Chi-Square Fisher
Period of Diagnosis Until Dec 99 From Jan 00 to Dec 03 After Jan 04	32 (26%) 41 (33.3%) 50 (40.7%)	4 (4.4%) 36 (39.6%) 51 (56%)	.000	Pearson Chi-Square

Values in parenthesis represent the valid percentages excluding the missing values.

### 5.3.2.2 PSD Only – Metachronous Disease

Ninety one (46.3%) of 214 patients with isolated PSD presented with PC later than 180 days from the diagnosis of their index tumor. These patients were older than those in the synchronous group (62.7 vs. 53.5 years,  $P = .000$ ). Regardless of that, the mean Charlson score and PS were similar between groups.

All the 6 patients with pT1 or pT2 index tumors, in the whole group of 214 patients with isolated PSD, presented with metachronous disease. Three of them have had a prior recurrence treated with curative intent.

The median time to development of PC was 19.8 months (Table 4). Prior recurrence that was treated with curative intent was seen in 33 (36.3%) patients that later presented PC as the unique form of relapse. The liver was the most common affected site.

The patients with late presentation (4<sup>th</sup> quartile) of metachronous disease when compared with the remaining patients of the group had a greater chance of having had a previous recurrence (68.2% vs. 11.6%,  $P = .000$ ). For these patients the median time to develop PSD from the last recurrence was 14.3 months (Table 5).

**Table 5:** Comparison of patients with late presentation (4<sup>th</sup> quartile) and the remaining patients with metachronous presentation of isolated PSD.

	Late Presentation (N = 22)	Frequent Presentation (N = 69)	P value	Test
Age (median)	67.6	61.3	NS	Mann-Whitney
Male Gender	13 (59.1%)	30 (43.5%)	NS	Chi-Square
Charlson Score (mean)	8.86	8.3	.02	Mann-Whitney
PS (ECOG)				
0-1	17 (94.4%)	52 (92.9%)	NS	Chi-Square
> 1	1 (5.6%)	4 (7.1%)		
Missing				
Recurrence Before PSD	15 (68.2%)	8 (11.6%)	.000	Chi-Square Fisher
# Recurrences				
Mean	1.27	1.13		
Sites of Last Recurrence				
Liver	7(46.7%)	4 (50%)	NS	Chi-Square
Local/Pelvic	5 (33.3%)	3 (37.5%)		
Other	3 (20%)	1 (12.5%)		
Median time to PC since last recurrence	14.3	5.4	NS	Mann-Whitney
Median time to PC from index CRC	47.9	15.7	.000	Mann-Whitney
Index Tumor Location				
Colon	17 (81%)	54 (78.3%)	NS	Chi-Square
Rectum	4 (19%)	15 (21.7%)		
Signet Ring Cells	1 (4.5%)	6 (8.7%)	NS	Chi-Square Fisher
cT (AJCC 2002)				
T1,2	4 (20%)	2 (2.9%)	.027	Pearson Chi-Square
T3	11 (55%)	48 (69.6%)		
T4	5 (25%)	19 (27.5%)		
cN				
N0	10 (50%)	23 (33.8%)	NS	Chi-Square Fisher
N+	10 (50%)	45 (66.2%)		
Proportion of + LNs (median)	.00 (mean .09)	.13 (mean.26)	.021	Mann-Whitney
Serum CEA (Mean)	21.2	17.8	NS	T Test
Missing				
Serum Albumin (Mean)	3.88	3.81	NS	T Test
Missing				
Diagnosis				
Imaging	14 (63.6%)	49 (71%)	NS	Chi-Square Fisher
Surgery	8 (36.4%)	20 (29%)		
Lyon Staging				
0,1,2	3 (13.6%)	9 (13.8%)	NS	Chi-Square Fisher
3,4	19 (86.4%)	56 (86.2%)		
Ascites	3 (13.6%)	12 (18.8%)	NS	Chi-Square Fischer
Period of Diagnosis				
Until Dec 99	1 (4.5%)	3 (4.3%)	NS	Pearson Chi-Square
From Jan 00 to Dec 03	4 (18.2%)	32 (46.4%)		
After Jan 04	17 (77.3%)	34 (49.3%)		

Values in parenthesis represent the valid percentages excluding the missing values.

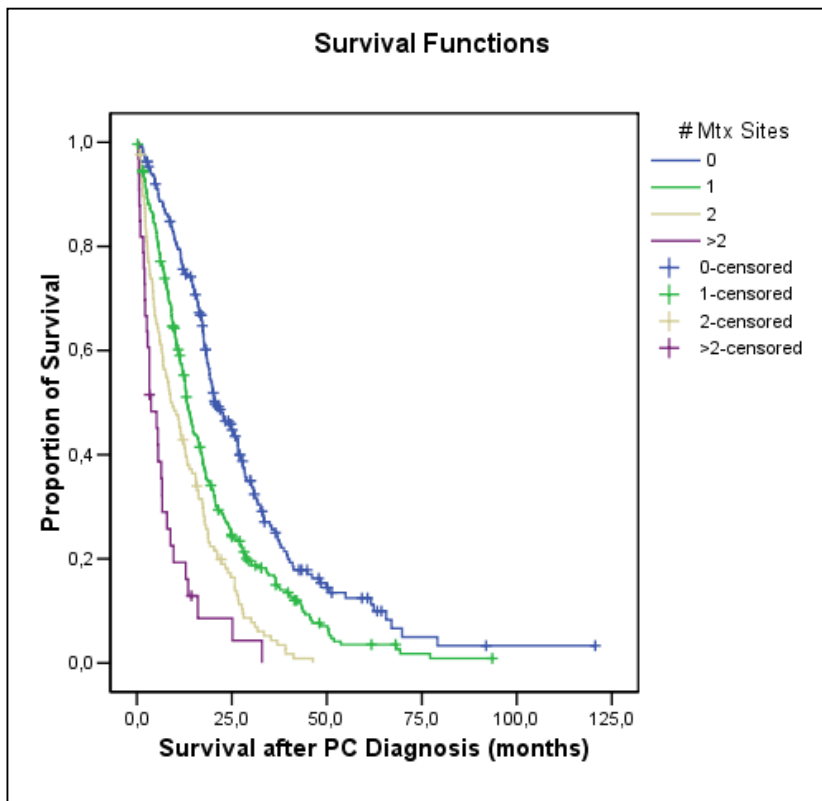


### 5.3.3 Survival

The proportion of survival was related to extra peritoneal disease. Those patients in the PSD Only group had a better median survival than those on the PSD+ (20.5 months; 16.7 – 24.3 vs. 11.9 months; 10.5 – 13.3) P .0000.

When analyzed by the number of sites metastatic disease beyond peritoneal carcinomatosis, the survival was progressively shorter as the number of sites increased (Figure 2).

**Figure 2:** Survival according to the number of sites of metastatic disease beyond peritoneal carcinomatosis



# Sites	Median Survival (months)
0 (N = 214)	20.5 (16.7 – 24.3)
1 (N = 178)	13.2 (11.8 – 14.5)
2 (N = 127)	9.4 (6.3 – 12.4)
>2 (N = 33)	3.7 (1.3 – 6.2)
P .000 (Log Rank)	

In a Cox regression model, including 426 patients, the index serum albumin value at PC diagnosis, synchronous disease, PS, presence of signet ring cells, number of sites of metastatic disease, Lyon staging of PC, and the percentage of liver replacement were independently associated with overall survival (Table 6).

**Table 6:** Prognostic factors

<b>Variable</b>	<b>Sig</b>	<b>Exp (B) (Upper – Lower)</b>
Index PC Albumin	.000	.673 (.547 – .829)
PS ECOG	.004	.529 (.343 – .816)
Synchronous Disease	.005	1.369 (1.099 – 1.705)
Signet Ring Cells	.000	.362 (.252 – .521)
Lyon Staging	.017	1.418 (1.064 – 1.889)
Number of Metastatic Sites	.000	1.332 (1.154 – 1.537)
% Liver Replacement	.000	1.389 (1.238 – 1.559)

## 5.4 DISCUSSION

This series add substantial knowledge to the epidemiology of PC from CRC. Most of what was known came from a single paper published in 2002 [2]. As patterns of CRC recurrence can vary, the one digit prevalence found in this study could have been influenced by the very active liver surgery service and the fact of being MSKCC a tertiary care cancer center. Although, more than 90% of the CRC patients evaluated at any point in time of their disease at

MSKCC are regularly followed-up at the institution. This would minimize these effects on the prevalence of PSD.

In accordance with previous series approximately a third of patients with PC had PSD as the unique manifestation of metastatic disease. Considering the whole group of patients with CRC the prevalence of isolated PSD is remarkably low (2.7%). It should be noted that not all of them would be final candidates for the multimodality therapy with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Interestingly, the time related patterns of disease presentation varied according to the presence of extra-peritoneal disease. For patients with isolated PSD synchronous presentation was more frequent due to a higher T stage and a greater prevalence of signet ring cells histology. While among patients with PSD and associated metastasis, the exceedingly high prevalence of metastatic liver disease (83.9%), was probably associated with the development of metachronous PSD.

The previous treatment of recurrent disease, with curative intent, in approximately a third of patients in the PSD Only group reflects the progression in the management of a selected group of metastatic patients [14]. These cases are responsible for an increase in median time to peritoneal recurrence since the index tumor diagnosis. Unless an abdominal recurrence has been present, very rarely a peritoneal recurrence would occur 24 months after index tumor diagnosis. Also, in those patients with a previous abdominal relapse the great majority of peritoneal recurrences would occur within 2 years from treatment.

The survival was influenced by the presence and magnitude of extra-peritoneal disease, and the number of metastatic sites properly stratified the probability of survival. Not surprisingly patients with a higher load of metastatic disease did worse than those with a lower load [15].

The survival in this cohort was substantially higher than the previous series that did not selected patients potentially eligible to surgical cytoreductive approach [2, 4-5]. Inclusion criteria and the PS are factors that probably had an effect on survival.

Two of the old series included only operative confirmed cases, of which a large proportion of the surgical procedures were performed for symptomatic bowel obstruction [4-5], a surrogate for very advanced disease. Despite of the limited sensitivity of imaging modalities in the diagnosis of PSD, it is unquestionable that they have an important role in the detection of metastatic disease. Stage migration with detection of earlier forms of metastatic disease supports the Will Rogers phenomena and a lead-time bias [16-17]. These two factors might have importantly impacted survival when compared with previous series.

On the other hand, the role of PS as a prognostic factor in metastatic cancer patients is well known [18-19]. In our series over 90% of the patients presented at the time of diagnosis with an ECOG score of 0 or 1 reflecting again an earlier diagnosis, and a high selection. These are characteristics of patients referred to treatment at tertiary cancer centers.

The prognostic factors in this series included two markers of general patient health: albumin and PS. The comorbidities, analyzed for the first time in this selected population, did not independently impact survival. This finding

may be due to the dismal survival of these patients, since the Charlson score has been shown an important prognostic factors in the general population of colorectal cancer patients [20].

Opposing to the previous series synchronous disease was associated with a better survival irrespective of the presence of associated extra-peritoneal disease.

As well as in other gastrointestinal cancers, signet ring cells, that is not so uncommon in this population, confers poorer prognosis [21].

It is not new that the burden of metastatic disease impacts survival. The fact that the load of metastatic hepatic disease was independently associated with survival corroborates that the liver disease importantly limits survival in metastatic CRC patients [15, 19].

The staging of PC has already been shown as a prognostic factor [5, 22]. For this review the Lyon staging system was a reliable tool. As previously showed patients with implants of 5mm or greater did worse [5]. The system proposed by Sugarbaker is probably the best predictive tool but is virtually impossible to be used in a retrospective study like this [23]. Approximately 40% of the diagnosis was done at surgery and the individual review of the surgical notes did not allow us, in almost all cases, to accurately record the score of all the thirteen regions of the peritoneal cavity. The fact that more than 60% of the cases were diagnosed by imaging supports the quotation of the French neurologist Charcot in the 19<sup>th</sup> century: “Disease is very old and nothing about it has changed – it is we who change as we learn what was formally imperceptible” [24].

Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer is relatively frequent, but as the unique form of metastatic disease it is uncommon. Improvements in survival can be a result of selection bias.

## 5.5 REFERENCES

1. Glehen, O., et al., *Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. **12**(3): p. 729-39.
2. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(12): p. 1545-50.
3. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies*. Ann Surg, 2006. **243**(2): p. 212-22.
4. Chu, D.Z., et al., *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors*. Cancer, 1989. **63**(2): p. 364-7.
5. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study*. Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
6. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
7. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.

8. Sadahiro, S., et al., *Prognostic factors in patients with synchronous peritoneal carcinomatosis (PC) caused by a primary cancer of the colon.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(9): p. 1593-8.
9. Esquivel, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 128-33.
10. Goldberg, R.M., *Therapy for metastatic colorectal cancer.* Oncologist, 2006. **11**(9): p. 981-7.
11. Cercek, A. and L.B. Saltz, *First-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of recent data on chemotherapy plus targeted agents.* Clin Colorectal Cancer, 2008. **7 Suppl 2**: p. S47-51.
12. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 263-7.
13. database, T.M.I.I.s.I. [cited 2010 01/25/2010]; Available from: <http://mskweb5.mskcc.org/intranet/html/12841.cfm>.
14. de Jong, M.C., et al., *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients.* Ann Surg, 2009. **250**(3): p. 440-8.
15. Stangl, R., et al., *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases.* Lancet, 1994. **343**(8910): p. 1405-10.
16. Feinstein, A.R., D.M. Sosin, and C.K. Wells, *The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a*



- source of misleading statistics for survival in cancer.* N Engl J Med, 1985. **312**(25): p. 1604-8.
17. Cole, P. and A.S. Morrison, *Basic issues in population screening for cancer.* J Natl Cancer Inst, 1980. **64**(5): p. 1263-72.
  18. Goldberg, R.M., et al., *A phase III evaluation of a somatostatin analogue (octreotide) in the treatment of patients with asymptomatic advanced colon carcinoma. North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic.* Cancer, 1995. **76**(6): p. 961-6.
  19. Kohne, C.H., et al., *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients.* Ann Oncol, 2002. **13**(2): p. 308-17.
  20. Iversen, L.H., et al., *The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006--a population-based cohort study.* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(1): p. 71-8.
  21. Piessen, G., et al., *Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation.* Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 878-87.
  22. da Silva, R.G. and P.H. Sugarbaker, *Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer.* J Am Coll Surg, 2006. **203**(6): p. 878-86.
  23. Gilly, F.N., et al., *Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 597-601.

24. Greene, F.L., *Current TNM staging of colorectal cancer*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(7): p. 572-3.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)