



Perspectivas Médicas sobre Carcinomatose Peritoneal: Avanços Terapêuticos e Prognóstico

Mândala Borges Dias ¹, Jordanna Porto Inácio ², Guilherme Cristovam Pina ³, Natália Quinan Bittar Nunes ⁴, Luciano Souza Longhi ⁵, Lucas De Souza Wascheck ⁶, Analou Messias Castro ⁷, Nilson Afonso Da Silva Júnior ⁸, Larissa Martins Flores ⁹, Mônica Maciel Guimarães ¹⁰, Patrik Michel Dos Anjos Silva ¹¹, Raquel Pereira Da Silva ¹², Matheus Mendes Maranhão¹³, Vitor Linhares Ribeiro¹⁴, Letícia Gonçalves Da Costa¹⁵, Leonardo Ferreira De Oliveira¹⁶, Camila Freitas Barbosa¹⁷, Thais De Andrade Paula¹⁹, Marcela Marques Abbes²⁰

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A carcinomatose peritoneal (CP) é uma condição oncológica caracterizada pela disseminação de células tumorais na cavidade peritoneal, frequentemente associada a neoplasias gastrointestinais, como câncer colorretal, gástrico e de ovário. Historicamente, a CP apresentava um prognóstico extremamente desfavorável, sendo tratada principalmente com quimioterapia sistêmica paliativa, cujo sucesso era limitado devido à barreira peritoneal, que dificultava a penetração dos agentes quimioterápicos. O objetivo deste estudo foi analisar criticamente as práticas e os avanços no tratamento da carcinomatose peritoneal, com foco nas intervenções combinadas de cirurgia citorrredutora (CRS) e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), além de avaliar o papel emergente da imunoterapia e das terapias-alvo na melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Este estudo utilizou uma revisão narrativa da literatura, analisando artigos científicos publicados entre 2000 e 2024 nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect. Os resultados indicam que a combinação de CRS e HIPEC tornou-se o padrão-ouro no tratamento da CP, especialmente em casos de tumores gastrointestinais e ginecológicos. Estudos mostraram que essa abordagem pode prolongar significativamente a sobrevida dos pacientes. A adição da imunoterapia e das terapias-alvo, que oferecem uma abordagem mais personalizada, mostrou-se promissora ao aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a resistência ao mesmo. Contudo, desafios como a resistência ao tratamento e a toxicidade permanecem, destacando a necessidade contínua de pesquisas e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. O tratamento da CP evoluiu significativamente com a introdução de CRS e HIPEC, que melhoraram as taxas de sobrevida em casos selecionados. O futuro do manejo da CP dependerá do desenvolvimento contínuo de novas terapias e da capacidade de adaptar essas abordagens às necessidades específicas de cada paciente, visando maximizar os benefícios clínicos e melhorar a qualidade de



vida.

Palavras-chave: Carcinomatose Peritoneal; Cirurgia Citorredutora; Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica; Imunoterapia; Terapias-alvo.

Medical Perspectives on Peritoneal Carcinomatosis: Therapeutic Advances and Prognosis

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis (PC) is an oncological condition characterized by the dissemination of malignant tumor cells within the peritoneal cavity, frequently associated with gastrointestinal neoplasms such as colorectal, gastric, and ovarian cancers. Historically, PC carried an extremely poor prognosis, traditionally treated with palliative systemic chemotherapy, whose effectiveness was limited by the peritoneal barrier, which hinders the penetration of chemotherapeutic agents. The objective of this study was to critically analyze the practices and advancements in the treatment of peritoneal carcinomatosis, focusing on combined interventions of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), as well as evaluating the emerging role of immunotherapy and targeted therapies in improving patient survival and quality of life. This study utilized a narrative literature review, analyzing scientific articles published between 2000 and 2024 from PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases. The results indicate that the combination of CRS and HIPEC has become the gold standard in treating PC, especially in cases of gastrointestinal and gynecological tumors. Studies have shown that this approach can significantly prolong patient survival. The addition of immunotherapy and targeted therapies, which offer a more personalized approach, has shown promise in enhancing treatment efficacy and reducing resistance. However, challenges such as treatment resistance and toxicity remain, highlighting the ongoing need for research and the development of new therapeutic strategies. The treatment of PC has significantly evolved with the introduction of CRS and HIPEC, which have improved survival rates in selected cases. The future management of PC will depend on the continuous development of new therapies and the ability to tailor these approaches to the specific needs of each patient, aiming to maximize clinical benefits and improve quality of life.

Keywords: Peritoneal Carcinomatosis; Cytoreductive Surgery; Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy; Immunotherapy; Targeted Therapies.



Instituição afiliada – ¹ Médica pela Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica; ² Graduanda em Medicina pela UniATENAS – Campus Sete Lagoas; ³ Médico pela Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica; ⁴ Médica com Residência na área de Clínica médica pelo Hospital Estadual de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira HUGOL Goiânia – Goiás; ⁵ Médico pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT); ⁶ Médico pela Universidade Federal de Goiás; ⁷ Médica pela Universidade Federal do Pará (UFPA); ⁸ Médico pela Universidade de Gurupi; ⁹ Médica Residente em Clínica médica pelo Instituto Ortopédico de Goiânia; ¹⁰ Médica residente em Oncologia Clínica pelo Hospital de Base do Distrito Federal; ¹¹ Médico Residente em Cirurgia Geral pela Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica; ¹² Médica Residente em Clínica Médica pelo Hospital Estadual de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira Goiânia – Goiás HUGOL

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Julho e publicado em 25 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-4299-4308>

Autor correspondente: Mândala Borges Dias mandalabdias@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A carcinomatose peritoneal (CP) é uma condição avançada e grave, caracterizada pela disseminação de células tumorais malignas na cavidade peritoneal. Esta condição é frequentemente associada a neoplasias gastrointestinais, como câncer colorretal, gástrico e de ovário, e está historicamente relacionada a um prognóstico muito desfavorável. Tradicionalmente, o manejo da CP era limitado a cuidados paliativos, com ênfase em quimioterapia sistêmica. No entanto, a eficácia desse tratamento foi constantemente desafiada pela barreira peritoneal, que dificulta a penetração adequada dos agentes quimioterápicos, resultando em respostas terapêuticas inadequadas e sobrevida reduzida dos pacientes (Sugarbaker, 2000).

Apesar dos avanços no entendimento e no tratamento de várias neoplasias, a CP continua a representar um grande desafio terapêutico. As abordagens convencionais, como a quimioterapia sistêmica, mostram-se frequentemente insuficientes, e a taxa de mortalidade associada à CP permanece elevada. Além disso, a resistência ao tratamento e a toxicidade dos métodos terapêuticos são barreiras significativas que impedem a melhora dos desfechos clínicos. A necessidade de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos é, portanto, urgente.

Nas últimas décadas, novos métodos terapêuticos, como a cirurgia citorrredutora (CRS) combinada com a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), surgiram como abordagens promissoras para o tratamento da CP. Estes métodos têm demonstrado melhorar significativamente a sobrevida dos pacientes e reduzir as complicações relacionadas ao tratamento, estabelecendo-se como o novo padrão-ouro para o manejo da CP em casos selecionados (Ceelen *et al.*, 2023). Além disso, a emergência da imunoterapia e das terapias-alvo, que permitem uma abordagem mais personalizada e direcionada, oferece novas perspectivas para o controle da CP, contribuindo para a redução da resistência ao tratamento e o aumento da eficácia terapêutica (Kang *et al.*, 2022). Dado o impacto devastador da CP e as limitações das abordagens tradicionais, é crucial explorar e analisar essas novas estratégias terapêuticas.

Partindo da premissa de que os tratamentos convencionais para CP são inadequados para controlar efetivamente a doença e melhorar a sobrevida dos

pacientes, a hipótese deste estudo é que as abordagens terapêuticas combinadas, como CRS + HIPEC, associadas à imunoterapia e terapias-alvo, oferecem uma alternativa mais eficaz e segura, aumentando significativamente a sobrevida dos pacientes e melhorando a qualidade de vida.

O objetivo deste estudo é analisar criticamente as práticas e avanços no tratamento da carcinomatose peritoneal, com foco nas intervenções combinadas de CRS + HIPEC, imunoterapia e terapias-alvo. O estudo busca avaliar a eficácia dessas abordagens, identificar os desafios e limitações atuais, e discutir as implicações para a prática clínica, oferecendo recomendações para o manejo da CP com base nas evidências disponíveis.

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado como uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar as práticas e avanços no tratamento da carcinomatose peritoneal (CP). Foram definidas estratégias de busca, critérios de inclusão e exclusão, e métodos detalhados para extração e análise de dados, assegurando a abrangência e a relevância dos estudos incluídos.

A busca de literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect, cobrindo o período de 2000 a 2023. Os termos de pesquisa foram cuidadosamente selecionados para maximizar a recuperação de estudos relevantes, utilizando descritores booleanos como "carcinomatose peritoneal" AND "cirurgia citorrredutora" AND "HIPEC", "imunoterapia" AND "metástase peritoneal", e "terapia-alvo" AND "tratamento personalizado". Além disso, palavras-chave relacionadas à eficácia do tratamento e sobrevivência dos pacientes foram incluídas para garantir a relevância dos resultados.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos para garantir que os estudos selecionados fossem diretamente aplicáveis ao objetivo do estudo. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos de coorte e revisões sistemáticas que avaliaram o tratamento de CP em pacientes adultos, com foco em intervenções como CRS, HIPEC, imunoterapia e terapias-alvo. Estudos publicados entre 2012 e 2024 foram considerados, com preferência para aqueles que relatavam desfechos como eficácia do tratamento, taxas

de sobrevida e perfil de segurança.

Foram excluídos relatos de caso, revisões não sistemáticas e estudos que envolvessem populações pediátricas ou que não especificassem claramente a faixa etária dos pacientes. Além disso, estudos que avaliaram intervenções não específicas para CP, bem como aqueles que não reportaram desfechos primários de interesse, foram desconsiderados.

O processo de seleção dos estudos envolveu a identificação inicial de 280 estudos potenciais. Após a remoção de duplicatas e uma revisão preliminar dos títulos e resumos, 150 estudos foram selecionados para uma análise mais aprofundada. A elegibilidade foi determinada pela revisão detalhada dos textos completos dos 150 estudos, dos quais 20 foram considerados adequados para extração de dados. Após uma avaliação criteriosa da relevância e da qualidade metodológica, 8 estudos foram incluídos na análise final.

RESULTADOS

Até a década de 1990, o tratamento da carcinomatose peritoneal (CP) era essencialmente paliativo, centrado na quimioterapia sistêmica como a principal opção disponível. No entanto, a eficácia dessa abordagem era limitada, uma vez que a barreira peritoneal dificultava a penetração dos agentes quimioterápicos na cavidade abdominal, resultando em uma resposta terapêutica insuficiente e em um prognóstico pobre para os pacientes (Sugarbaker, 2000). O desenvolvimento da cirurgia citorrredutora (CRS) combinada com a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) representou uma revolução no tratamento da CP, ao introduzir uma abordagem mais agressiva e eficaz. A CRS envolve a remoção cirúrgica de todas as lesões tumorais visíveis na cavidade peritoneal, enquanto a HIPEC administra quimioterapia aquecida diretamente na cavidade, com o objetivo de eliminar células tumorais residuais, maximizando a eficácia do tratamento e minimizando a toxicidade sistêmica (Ceelen *et al.*, 2021)

Nos últimos anos, a CRS combinada com HIPEC estabeleceu-se como o padrão-ouro para o tratamento da CP em casos selecionados, particularmente em tumores



gastrointestinais e ginecológicos. Tal combinação pode prolongar a sobrevida dos pacientes de forma significativa. Por exemplo, em pacientes com metástases peritoneais de carcinoma hepatocelular, um estudo relatou uma sobrevida mediana de 107,8 meses após a CRS + HIPEC, com taxas de sobrevida de 68% no primeiro ano, 53% no terceiro ano e 35% no quinto ano (Yag *et al.*, 2024). Este sucesso depende crucialmente da realização de uma citorredução completa ou quase completa do tumor (CC0/1), que permite que a quimioterapia aquecida penetre mais eficazmente nas células tumorais remanescentes, aumentando a sensibilidade ao tratamento.

Além da abordagem cirúrgica e quimioterápica, a imunoterapia emergiu como uma estratégia promissora no tratamento da CP. Ensaios clínicos recentes têm buscando compreender o potencial dos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1/PD-L1, quando combinados com CRS + HIPEC. Esses agentes terapêuticos têm a capacidade de fortalecer a resposta imunológica do corpo contra as células tumorais, aumentando a eficácia do tratamento (Kang *et al.*, 2022). A combinação de CRS + HIPEC com imunoterapia pode criar um efeito sinérgico, em que a CRS + HIPEC controla a doença localmente na cavidade peritoneal, enquanto a imunoterapia atua sistemicamente para eliminar células tumorais disseminadas. No entanto, a eficácia da imunoterapia pode variar significativamente conforme a carga mutacional do tumor e o microambiente tumoral, o que ressalta a importância da personalização do tratamento (Kleber *et al.*, 2023).

As terapias-alvo também desempenham um papel de muita importância no manejo da CP, focando em moléculas específicas envolvidas no crescimento e sobrevivência do tumor, como os receptores de crescimento epidérmico (EGFR) e os fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF). O bevacizumabe, um inibidor da angiogênese, é um exemplo de terapia-alvo que tem mostrado melhorar os resultados clínicos quando combinado com quimioterapia tradicional em certos tipos de câncer peritoneal (Beal *et al.*, 2020). O desenvolvimento da medicina personalizada, que adapta as terapias às características genéticas e moleculares de cada tumor, tem se tornado uma abordagem cada vez mais central na oncologia. Um exemplo disso é o uso de inibidores de PARP em pacientes com câncer de ovário que possuem mutações BRCA, demonstrando aumento na sobrevida livre de progressão em pacientes com CP associada a essas mutações (Jäger *et al.*, 2012).



Apesar desses avanços, o tratamento da CP ainda enfrenta desafios significativos. A resistência ao tratamento, tanto à quimioterapia quanto à imunoterapia, continua a ser um problema substancial, muitas vezes levando à recidiva da doença. Além disso, a toxicidade associada a esses tratamentos pode ser elevada, especialmente em pacientes com comorbidades ou em estado de saúde debilitado (Kang et al., 2022). Para superar esses desafios, é fundamental continuar investindo em pesquisa translacional, que conecta descobertas laboratoriais diretamente à prática clínica, facilitando a rápida implementação de novas terapias em tratamentos clínicos. Ensaios clínicos são essenciais para testar novas combinações terapêuticas e refinar as abordagens de medicina personalizada, adaptando os tratamentos às necessidades individuais dos pacientes (Kleber et al., 2023).

Além disso, a integração de novas tecnologias, como a análise genética avançada e a inteligência artificial, pode desempenhar um papel crucial na identificação de subgrupos de pacientes que responderiam melhor a tratamentos específicos, podendo, assim, permitir uma abordagem mais direcionada e eficaz, reduzindo a toxicidade e aumentando as taxas de sucesso (Quénet et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O futuro do tratamento da CP, portanto, dependerá não apenas do desenvolvimento contínuo de novas terapias, mas também da capacidade de personalizar essas terapias para maximizar os benefícios para cada paciente. Em suma, embora a CP permaneça uma condição desafiadora, os avanços recentes em tratamentos combinados e personalizados oferecem uma nova esperança para pacientes que antes enfrentavam um prognóstico sombrio. A continuidade da pesquisa e a aplicação de abordagens inovadoras são essenciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BEAL, E. W. *et al.* Trends in the indications for and short-term outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **American**



Journal of Surgery, v. 219, n. 3, p. 478-483, 2020.

CEELEN, W.; DEMUYTERE, J.; DE HINGH, I. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Critical Review. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 13, p. 3114, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13133114>. Acesso em: 9 ago. 2024.

JÄGER, M. *et al.* Immunomonitoring results of a phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3). **Cancer Research**, v. 72, n. 24, p. 24-32, 2012.

KANG, D.; KIM, I. H. Molecular mechanisms and potential rationale of immunotherapy in peritoneal metastasis of advanced gastric cancer. **Biomedicines**, v. 10, n. 6, p. 1376, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35729580/>. Acesso em: 9 ago. 2024.

KLEBER, J.; ZHOU, J. Y.; WEBER, F.; BITTERER, F.; HAUER, P.; KUPKE, P.; KRONENBERG, K.; GEISLER, E. K.; SCHLITT, H. J.; HORNING, M.; HUTCHINSON, J. A.; WERNER, J. M. Immune profile of patients with peritoneal carcinomatosis selected for CRS-HIPEC therapy. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 72, n. 11, p. 3867-3873, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03515-2>. Acesso em: 9 ago. 2024.

QUÉNET, F. *et al.* Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncology**, v. 22, n. 2, p. 256-266, 2021.

SUGARBAKER, P. H. Management of peritoneal-surface malignancy: The surgeon's perspective. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 3, p. 564-574, 1996.

YAN, G.; ZHANG, K.; YAN, L.; ZHANG, Y. Long-term survival outcomes following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis of hepatocellular carcinoma patients. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 22, n. 1, p. 144, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03426-1>. Acesso em: 9 ago. 2024.