



ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
BRUNA PALAVER KLUG

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

**QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA EM
ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE APÊNDICE: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

Santa Maria

2021



ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA
BRUNA PALAVER KLUG

**QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA EM
ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE APÊNDICE: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao curso de Medicina, área de ciências da saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito para aprovação na disciplina de TFG II.

Orientador: Professor Dr. Cristiano Antoniazzi Abaid

Santa Maria

2021

BRUNA PALAVER KLUG

**QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA EM
ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE APÊNDICE: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Medicina – Área de Ciências da Saúde,
da Universidade Franciscana, como requisito parcial para obtenção do grau de Médica.

Cristiano Antoniazzi Abaid

Luis Carlos Moreira Antunes

Eduardo Buzatti Souto

Aprovado emde julho de 2021

RESUMO

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica é uma alternativa de tratamento para alguns tipos de neoplasias, tais como tumores mucinosos do apêndice cecal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal, especialmente aquelas restritas a cavidade abdominal e com mínima invasão de órgãos subjacentes. A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) consiste na infusão, diretamente na cavidade abdominal, do quimioterápico diluído em uma solução aquecida a aproximadamente 42 °C, com intuito de atuar na neoplasia residual após dissecação macroscópica na chamada cirurgia citorrredutora. Ilustramos a técnica com o caso clínico de um paciente masculino de 40 anos que chegou ao serviço com quadro de constipação e dor abdominal principalmente na fossa ilíaca direita nos últimos 30 dias. Foi realizada uma videolaparoscopia diagnóstica, e o anatomopatológico diagnosticou infiltração difusa por adenocarcinoma mucoprodutor, sendo posteriormente submetido a cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Este estudo tem relevância acadêmica por abordar um procedimento pouco comum em nosso meio com importante potencial de cura em patologias antes consideradas intratáveis, além de uma revisão da literatura sobre tal técnica.

Palavras-chave: Adenocarcinoma mucinoso de apêndice. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Cirurgia citorrredutora.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
1.1 Revisão da literatura.....	5
1.2 Objetivos.....	6
1.3 Objetivo geral.....	6
1.4 Objetivos específicos.....	6
2 BREVE DESCRIÇÃO DO CASO.....	7
3 DISCUSSÃO COM REVISÃO DA LITERATURA.....	8
4 CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
ANEXO A.....	21
ANEXO B.....	22
ANEXO C.....	23
ANEXO D.....	24

1. INTRODUÇÃO

1.1 Revisão da literatura

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) é uma alternativa ao tratamento de neoplasias da superfície peritoneal, tais como tumores mucinosos do apêndice cecal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal, especialmente naquelas restritas a cavidade abdominal. Os estudos dessa técnica iniciaram na década 1970 por Spratt *et al.* na Universidade de Louisville, em Kentucky, com a combinação do que estava sendo pesquisado pelo Dr. Palta, da Universidade de Missouri-Columbia, que desenvolvia um sistema de filtração para infusão intraperitoneal de agentes quimioterápicos, e do Dr. Stalin *et al.* da universidade do Novo México que testava hipertermia de corpo inteiro em doenças malignas avançadas (LARKIN, EDWARDS, SMITH, 1976; SPRATT, *et al.* 1986; SUGARBAKER, 2006). Com base nisso, ao juntar as duas técnicas em um sistema de infiltração por transfusão térmica (TIFS) para administração de quimioterapia aquecida no espaço peritoneal, inicialmente testado em cães, notou-se a recirculação de derrames intracavitários, filtração de detritos, manutenção da concentração do fármaco e distribuição homogênea da temperatura (NEUWIRTH, ALEXANDER, KARAKOUSIS, 2016).

Em 1979, um homem de 35 anos tornou-se o primeiro ser humano submetido a TIFS com administração de quimioterapia hipertérmica para malignidade abdominal localmente avançada (SPRATT, BOYD, STOKER, 1980). Aparentando ser uma interessante técnica para carcinomatose peritoneal de múltiplas origens. Estudos de aprimoração e ensaios clínicos foram iniciados e demonstraram melhoras nas taxas de sobrevida. Em 1995 quando Sugarbaker no Instituto do Câncer em Washington descreveu formalmente a técnica ela se difundiu no meio científico. Atualmente a HIPEC consiste na administração da solução contendo o quimioterápico, aquecida a aproximadamente 42°C (107,6°F) na cavidade abdominopélvica com intuito de atuar em neoplasias microscópicas e residuais remanescentes do peritônio após uma meticulosa dissecação macroscópica chamada de cirurgia citorrredutora (DUNN, 2019).

A HIPEC é melhor sucedida quando feita imediatamente após a cirurgia citorrredutora (CC) que tem por objetivo remover toda a doença peritoneal macroscópica ou pelo menos reduzi-la a implantes residuais inferiores a 2,5 mm, quando possível (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2017). Esse tipo de cirurgia requer que cada centímetro da cavidade abdominal seja explorado a fim de garantir a máxima remoção de tumor(es), sendo assim um processo demorado. Mais detalhes sobre a CC já foram descritos por Sugarbaker em 1995 e segue sendo referência até os dias atuais. Imediatamente após a CC é iniciada a circulação

peritoneal da solução aquecida contendo o quimioterápico que pode ser feita com a cavidade aberta, segundo a técnica de Coliseu ou com a cavidade previamente suturada - técnica fechada.

A cirurgia citoredutora ("SRC") combinada com quimioterapia hipertérmica intraperitoneal ("HIPEC") tornou-se o padrão para tratamento de tumores da superfície peritoneal selecionados (pseudomixoma e mesotelioma maligno peritoneal primário), que até a década de 80 eram considerados praticamente incuráveis; além de alguns casos de outras carcinomatoses peritoneais associadas ao câncer colorretal, câncer gástrico e câncer de ovário em um subgrupo de pacientes bem selecionados. Esse tratamento pode levar a um prolongamento significativo da sobrevida global e a um bom padrão de qualidade de vida (KLOS, *et al.* 2018). Esta abordagem tem se apresentado como um tratamento com intenção curativa para pacientes selecionados, como é o caso daqueles com adenocarcinoma mucinoso de apêndice.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Esse trabalho tem por objetivo geral revisar e discutir sobre quimioterapia intraperitoneal hipertérmica em adenocarcinoma mucinoso de apêndice, ilustrando o assunto com um caso clínico.

1.2.2 Objetivos específicos

- Revisar a literatura sobre quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.
- Revisar tratamento para adenocarcinoma mucinoso de apêndice.

2. BREVE DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 40 anos chega em nosso serviço com quadro de constipação e dor abdominal principalmente em fossa ilíaca direita que iniciou há aproximadamente 30 dias. Previamente a admissão já havia realizado ultrassonografia abdominal que evidenciou massa abdominal e ascite. Ao exame físico, apresentava abdome distendido, doloroso a palpação profunda e com uma massa na topografia do cólon direito e mesogástrico

Para avaliação diagnóstica foram solicitados alguns exames complementares: uma endoscopia digestiva alta (EDA) que não apresentou alterações; colonoscopia para biópsia, mas o aparelho não progrediu além do retossigmóide; tomografia (TC) de abdome, constatando lesão expansiva sólido-cística com aproximadamente 12,8 centímetros, massas irregulares na gordura intraperitoneal, alterações nodulares na superfície do lobo hepático direito e ascite; TC de tórax sem particularidades.

O paciente foi submetido a videolaparoscopia para biópsia e estadiamento. Índice de carcinomatose peritoneal (ICP - vide figura 1) de 18-20. O anatomopatológico revelou infiltração difusa por adenocarcinoma mucoprodutor. Pesquisa de marcadores tumorais como antígeno carcinoembrionário (CEA) – 27,8 mg/l e cintilografia de corpo inteiro para avaliar metástase óssea foram realizados. Logo após a confirmação diagnóstica, optou-se por realizar quimioterapia neoadjuvante com seis (6) ciclos de FOLFOX (Ácido folínico "FOL", Fluorouracil "F" e Oxaliplatina "OX") com boa resposta. Após quatro semanas o paciente foi submetido a cirurgia citreredutora, sendo realizada ressecção do cólon direito, retossigmóide, segmento de intestino delgado, baço, vesícula biliar, segmento hepático II e VI, além de uma grande parte do peritônio. Seguida de HIPEC com oxaplatina (360mg/m²) intraperitoneal (30min) com hipertermia mais Leucovorin (20mg/m²) e 5FU (400mg/m²) endovenoso, infundidos antes da hipertermia. Apresentou boa evolução pós operatória. Anatomopatológico: adenocarcinoma mucinoso em todas as estruturas. O paciente teve alta no 14 dia pós operatório.

3. DISCUSSÃO COM REVISÃO DE LITERATURA

Em 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou as neoplasias epiteliais do apêndice em lesões serrilhadas e pólipos; neoplasias mucinosas; adenocarcinomas e neoplasias neuroendócrinas (WHO, 2019). Segundo Feitosa (2017), os adenocarcinomas são subdivididos em: mucinosos se mais de 50% da lesão consistir de mucina extracelular, e os de anel de sinete se mais de 50% da lesão consistir de células em anel de sinete, sendo estas de elevado grau e pior prognóstico.

O adenocarcinoma mucinoso de apêndice (MAA), não tem relação com a etnia ou sexo, todavia costuma aparecer na faixa etária dos sessenta anos. Histologicamente pode ser classificado em baixo ou alto grau, a partir dessa diferenciação é possível otimizar o tratamento e obter-se um prognóstico da doença. Conforme a American Joint Commission on Cancer (AJCC) podemos estadiar o MAA conforme a tabela 1.

Tabela 1.

Estadiamento AJCC (7ª edição) de adenocarcinoma mucinoso do apêndice

Estágio T		Palco	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado	0	Tis, N0, M0
Lsso	Carcinoma in situ	Eu	T1 / 2, N0, M0
T1	Invade a submucosa	IIA	T3, N0, M0
T2	Invade muscularis própria	IIB	T4a, N0, M0
T3	Invade através da muscular própria	IIC	T4b, N0, M0
T4a	Invade o peritônio visceral	IIIA	T1 / 2, N1, M0
T4b	Invade órgãos adjacentes	IIIB	T3 / 4, N1, M0
Nós		IIC	Qualquer T, N2, M0
N0	Sem envolvimento de linfonodo regional	IVA	Qualquer T, N0, MIa, G1

Estágio T		Palco	
N1	Metástase para 1-3 nós regionais	IVB	Qualquer T, N0, MIa, G2 / 3
N2	Metástase para ≥ 4 nós regionais		Qualquer T, N1 / 2, MIa, qualquer G
Metástase		IVC	Qualquer T, qualquer N, MIb, qualquer G
M0	Sem metástase distante		
M1a	Metástase intraperitoneal apenas		
M1b	Metástase extraperitoneal distante		
Grau			
GX	Não pode ser determinado		
G1	Bem diferenciada		
G2	Moderadamente diferenciado		
G3	Mal diferenciado		
G4	Indiferenciado		

O MAA de baixo grau é caracterizado por células bem diferenciadas, glandulares, produtoras de mucina; majoritariamente não invasivas tendendo a ser indolente e lentamente progressivo. Já o MAA de alto grau tende a ser mais agressivo, com células invasivas podendo inclusive ter um componente de célula em anel de sinete. Naqueles de baixo grau os sintomas são mínimos e o paciente pode conviver com eles por longos períodos, ademais apendicite ou perfuração do apêndice podem estar presentes, especialmente se o tumor obstruir o orifício apendicular (CARR, MCCARTHY, SOBIN, 1995). Os de alto grau apresentam sintomas mais agudos, como perda de peso não intencional, dor, distensão abdominal, obstrução intestinal, hérnia umbilical ou inguinal de início recente, aumento da circunferência abdominal devido ao acúmulo de ascite mucinosa no peritônio (RUTLEDGE, ALEXANDER, 1992).

Os marcadores tumorais (mais comumente CEA, CA 19-9 e CA-125) estão elevados na maioria dos pacientes com tumores mucinosos apendiculares avançados e adenocarcinomas e, neste cenário, os níveis se correlacionam com os resultados do tratamento. Lembrando que marcadores normais não excluem a neoplasia. Sempre que houver disseminação peritoneal do MAA é necessário que seja feita a avaliação da extensão da doença. O índice de carcinomatose peritoneal (ICP) descrito por Jacquet e Sugarbaker (1996) é a métrica mais comumente usada para avaliação da carga de doença, podendo ser estimada por tomografia computadorizada (TC), por ressonância magnética (RM), e auxiliados pela videolaparoscopia. O ICP é determinado atribuindo uma pontuação pelo tamanho da lesão em cada uma das treze regiões peritoneais e somando as pontuações. A pontuação máxima possível é 39, sendo que acima de 20, na presença de histologia de alto grau, a ressecção cirúrgica completa é mais desafiadora. Os escores do índice de câncer peritoneal demonstram ser um preditor preciso de possibilidade de cirurgia citorrredutora completa (CCR) e de sobrevida. Determinar PCI usando imagens pré-operatórias ajuda a orientar as decisões sobre a cirurgia. Um PCI maior que 20 é um claro indicador de baixa probabilidade de alcançar um CCR.

Figura 1.

Regions (0-12)		Calculation	
		Regions	LSS (0-3)
		0	
		1	
		2	
		3	
		4	
		5	
		6	
		7	
8			
Lesion Size Score (LSS)		9	
0	No gross disease	10	
1	Tumor ≤ 0.5 cm	11	
2	Tumor 0.6 cm to 5.0 cm	12	
3	Tumor > 5.0 cm or confluence	Total	

1. Fonte: Kelly, Nash (2014).

O manejo da MAA depende da origem do tumor primário, característica anatomopatológica e modo de disseminação, além da extensão da doença na apresentação, baseado no caso clínico vamos nos deter em falar naqueles casos em que há disseminação peritoneal, sendo a cirurgia citorrredutora seguida de HIPEC a escolha terapêutica (CHOUDRY, PAI, 2018). A CC com HIPEC vem sendo uma opção de tratamento para as neoplasias da superfície peritoneal, especialmente para neoplasias que permanecem confinadas à cavidade abdomino-pélvica, com mínima invasão de órgãos subjacentes e sem disseminação extra-abdominal. Atualmente, é o padrão de tratamento para neoplasias epiteliais do apêndice, síndrome do pseudomixoma peritoneal, bem como do mesotelioma peritoneal maligno difuso, chegando a ser curativo em alguns pacientes selecionados (YAN, *et al.* 2009).

A CC é dividida em quatro níveis: ressecção completa - CCR 0 definida como nenhuma evidência de doença visível; isto é, nenhum depósito maligno; CCR1 definido como <2,5 mm de doença que não pôde ser ressecada; CCR2 definido como doença de 2,5–5 mm; e CCR3 definido como pelo menos 5 mm de doença visível deixada após a cirurgia (SUGARBAKER, 2005).

Quanto ao procedimento, terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão com quimioterapia regional com hipertermia. A perfusão da cavidade pode ser feita pela técnica aberta, também conhecida como técnica do Coliseu, ou pela técnica fechada. Conforme a Kearsley, Egan, McCaul (2018) a técnica aberta garante uma distribuição ideal de calor e solução citotóxica devido à manipulação manual dos conteúdos abdominais, mas a técnica pode ser comprometida por conta da perda de calor (sendo necessário um aumento da temperatura do líquido administrado, expondo o intestino ao risco de lesão por escaldamento) ou exposição subideal da parede parietal anterior, bem como o risco de extravasamento de agentes citotóxicos além do risco de gases tóxicos nocivos à equipe cirúrgica. Com a técnica fechada, evita-se a perda de calor associada com à técnica aberta, o extravasamento é minimizado, e a penetração da droga aumenta, mas a distribuição do líquido perfundido pode não ficar homogênea. A duração da HIPEC depende do regime quimioterápico usado, mas pode ser de 30 min a 2 horas.

Na HIPEC o efeito sinérgico entre o calor e as drogas citotóxicas circulantes continuamente é o que permite a completa perfusão do quimioterápico na cavidade peritoneal e a exposição do tecido tumoral mal vascularizado no abdome a altas concentrações de agentes citotóxico, levando a remoção de células tumorais flutuantes e aumentando o desprendimento de células aderidas à superfície. A hipertermia isolada tem ação citotóxica e aumenta a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos, além de potencializar o efeito de

certos agentes antimitóticos bem como aumenta sua penetração no tecido tumoral e a citotoxicidade de alguns deles. A barreira sangue-peritoneal limita a passagem destas altas doses para o plasma e reduz o risco de toxicidade sistêmica.

Para realização de HIPEC no MAA um cateter de infusão quadrifurcado é inserido através da parede abdominal e tem suas extremidades posicionadas nos espaços subdiafragmáticos direito e esquerdo, no mesogástrico e na cavidade pélvica. Para controle de temperatura, utiliza-se dois ou três termômetros, inseridos através da parede abdominal e posicionados na cavidade pélvica, no andar superior do abdome e no mesogástrico. Utiliza-se ainda um termômetro esofágico para um controle rigoroso de temperatura que envolve a infusão do quimioterápico por um determinado tempo, sob temperatura intra-abdominal de 41-43°C (BATISTA, *et al.* 2016). A solução carreadora (2L/m², limites de 4L a 6L) é perfundida utilizando-se, por exemplo, o dispositivo de circulação extracorpórea Performer HT (Rand, Medolla, Itália), com temperatura inicial ajustada para 44°C. O fluxo de 300-500ml/min é aplicado durante a "fase de enchimento abdominal" e aumentada para 700-1000ml/min durante o início da "fase de circulação". Em seguida, a taxa de fluxo é ajustada para 600-1000ml/min a intervalos de 100ml/min, mantendo parâmetros estáveis na cavidade peritoneal imediatamente antes da "fase de circulação da quimioterapia" (MOSCA, 2017).

Carecem de dados na literatura sobre a melhor escolha de agentes e regimes utilizados na HIPEC, os principais são: FOLFOX (oxaliplatina mais leucovorina e FU infusional) com ou sem bevacizumabe, CAPOX (capecitabina mais oxaliplatina), FOLFIRI (irinotecano mais leucovorina e FU infusional) e fluoropirimidinas como agente único. No Brasil, assim como nos principais centros europeus a FOLFOX é o protocolo de escolha. Sendo os protocolos difundidos para HIPEC com MAA: 1) Cisplatina 25 mg/m² /L e mitomicina-C 3,3 mg/m² /L, aquecida a 42,5°, durante 60 minutos, técnica fechada) Mitomicina C 35 mg/m² via IP, aquecida a 40-41°, durante 90 minutos, técnica fechada) Oxaliplatina 300 mg/m² via IP, aquecida 42°, 30 minutos, técnica fechada, com 5-FU 400 mg/m² IV e ácido folínico 20 mg/m² via IV) Oxaliplatina 460 mg/m² via IP, aquecida 42°, 30 minutos, técnica aberta, com ou sem 5-FU 400 mg/m² IV e ácido folínico 20 mg/m² via IV (MARCOTTE, *et al.* 2008).

É necessário que seja feita uma abordagem clínico-patológica para selecionar os pacientes candidatos a CR+HIPEC, o que inclui uma avaliação histopatológica e uma avaliação da doença geral, usando avaliação radiográfica pré-operatória e avaliação intraoperatória. A avaliação histopatológica é um preditor do sucesso da citorredução visto que tumores de baixo grau tendem a serem melhores removidos na CC, mesmo quando em cenários de alta carga de doença. Por outro lado, para indivíduos com doença de alto grau, uma alta carga de doença

provavelmente impedirá a citorredução completa com sucesso. A tomografia pré-operatória com contraste (oral e intravenosa) de tórax, abdômen e pelve é importante para excluir metástases sistêmicas antero- posteriores. Os dois critérios radiológicos mais úteis para prever um mau resultado de CC agressiva e HIPEC são obstrução segmentar do intestino delgado e a presença de nódulos tumorais maior 5 cm de diâmetro nas superfícies do intestino delgado ou diretamente adjacentes ao mesentério do intestino delgado no jejuno ou íleo superior (SUGARBAKER, 2004). Outro índice clínico é o índice de câncer peritoneal (ICP; um indicador quantitativo de prognóstico definidos do tamanho e distribuição dos nódulos na superfície peritoneal) e a completude da pontuação de citorredução (o tamanho de nódulos tumorais persistentes após citorredução máxima), geralmente são derivados no intraoperatório (MILOVANOVA, *et al.* 2017). A laparoscopia é mais amplamente utilizada do que os estudos radiográficos pré-operatórios para determinar a ICP e a probabilidade de citorredução completa, especialmente em pacientes com doença de alto grau.

A morbidade pós cirúrgica está relacionada a extensão da área acometida para que seja feita a citorredução completa. De acordo com Moaven, *et al.* (2020), a principal intercorrência pós cirúrgica foi a formação de fístulas, necessitando reintervenção. Os pacientes que já tinham sido submetidos a procedimento para câncer colorretal, aqueles que precisam de três ou mais anastomoses, aqueles com mais de cinco regiões afetadas e aqueles com uma citorredução inicial incompleta apresentaram recuperações mais complicadas.

A cirurgia de citorredução associada a HIPEC foi considerada pelo Processo-Consulta do Conselho Federal de Medicina (CFM) N° 8/2017 – Parecer CFM n° 6/2017 como modalidade padrão de tratamento para tumores não invasivos com disseminação peritoneal, como o carcinoma mucinoso de apêndice com disseminação peritoneal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2017). Ainda não há estudos randomizados que justifiquem um ou outro protocolo, nem se o acréscimo de quimioterapia venosa intraoperatória concomitante (bidirecional) seja superior à via intra peritoneal exclusiva (PRADA-VILLAVARDE, *et al.*, 2014).

Até o presente momento apenas um ensaio clínico prospectivo (holandês) foi concluído comparando carcinomatose peritoneal de câncer apendicular (n = 18) ou colorretal (n = 87) sem evidência de outras metástases para SRC com HIPEC seguido de quimioterapia sistêmica ou quimioterapia sistêmica sozinha sem citorredução. Após um acompanhamento médio de 22 meses, a sobrevida mediana (o desfecho principal) foi significativamente maior no grupo HIPEC (22,4 versus 12,6 meses, p = 0,032) (VERWAAL, *et al.* 2008).

O último estudo de Sugarbaker com carcinoma mucinoso do apêndice e sementeira peritoneal que acompanhou 501 pacientes tratados com CRS/HIPEC durante um período de 17 anos, obteve taxas de sobrevida global de 72 por cento nos primeiros 5 anos e de 54 por cento nos primeiros 10 anos sendo que, nesse estudo, estão incompletas as informações sobre o grau dos tumores (GONZÁLEZ-MORENO, SUGARBAKER, 2004).

Ainda não existe um protocolo específico para acompanhamento pós CRS e HIPEC. As diretrizes da Sociedade Europeia de Medicina Oncológica também sugerem um acompanhamento mais intenso em pacientes submetidos à ressecção completa da doença metastática, repetindo os níveis de CEA e tomografias computadorizadas em intervalos de três a seis meses durante os primeiros três anos (DAS, *et al.*, 2019.)

Sugere-se que seja individualizado o esquema de vigilância pós cirúrgica. Segundo o Projeto HIPEC Brasil, recomenda-se um controle inicial, normalmente, realizado algumas semanas após a intervenção. Já os próximos controles são realizados a cada 3 meses. Essa frequência cai, gradualmente, para um controle anual (HIPEC BRASIL, 2021).

4. CONCLUSÃO

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) é uma alternativa ao tratamento de neoplasias da superfície peritoneal. Atualmente a HIPEC consiste na administração da solução contendo o quimioterápico, aquecida a aproximadamente 42°C na cavidade abdominopélvica com intuito de atuar em neoplasias microscópicas e residuais remanescente do peritônio após a cirurgia citorrredutora (DUNN, 2019).

Esta abordagem tem se apresentado como um tratamento com intenção curativa para pacientes selecionados, como é o caso daqueles com adenocarcinoma mucinoso de apêndice. É necessário que seja feita uma abordagem clínico-patológica, multiprofissional para selecionar os candidatos a CR+HIPEC, o que inclui uma avaliação histopatológica e uma avaliação da doença geral, usando avaliação radiográfica pré-operatória e avaliação intraoperatória.

O adenocarcinoma mucinoso de apêndice (MAA), não tem relação com a etnia ou sexo, todavia costuma aparecer na faixa etária dos sessenta anos. Histologicamente pode ser classificado em baixo ou alto grau, a partir dessa diferenciação é possível otimizar o tratamento e obter-se um prognóstico da doença.

Carecem de dados na literatura sobre a melhor escolha de agentes e regimes utilizados na HIPEC. Ainda não existe um protocolo específico para acompanhamento pós CRS e HIPEC. O projeto HIPEC Brasil sugere, que seja individualizado o esquema de vigilância pós cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIN, M. B. *et al.* The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93-99, 2017. doi <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
- AUER, R. C.; SIVAJOHANATHAN, D.; BIAGI, J.; CONNER, J.; KENNEDY, E.; MAY, T. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 127, p. 76-95, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.034>.
- BARATTI, D.; KUSAMURA, S.; MILIONE, M.; BRUNO, F.; GUAGLIO, M.; DERACO, M. Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. **Ann Surg Oncol**. v. 25, n. 2, p. 404-413, 2018. doi: 10.1245/s10434-017-6252-1.
- BATISTA, T. P.; BADIGLIAN FILHO, L. E. V. O. N.; LEÃO, C. S. Explorando parâmetros de fluxo em procedimentos de HIPEC. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 43, n. 6, p. 476-479, 2016.
- BATISTA, T. P. *et al.* Proposta de padronização da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (BSSO/SBCO) para procedimentos de citorredução cirúrgica (CRS) e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) no Brasil: pseudomixoma peritoneal, tumores do apêndice cecal e mesotelioma peritoneal maligno. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 5, p. 530-544, out. 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000500530&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 20 jun. 2021.
- CARR, N. J.; MCCARTHY, W. F.; SOBIN, L. H. **Tumores epiteliais não carcinóides e lesões tumorais do apêndice**. Estudo clínico-patológico de 184 pacientes com análise multivariada de fatores prognósticos - câncer, v. 75, p. 757-768, 1995.
- CHOUDRY, H. A.; PAI, R. K. Management of Mucinous Appendiceal Tumors. **Ann Surg Oncol**, v. 25, n. 8, p. 2135-2144, 2018. doi: 10.1245/s10434-018-6488-4. Epub 2018 May 1. PMID: 29717422.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Processo-consulta CFM nº 8/2017 – Parecer CFM nº 6/2017**. Informação sobre o procedimento de peritonectomia com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hipec). Cons. Dalvílio de Paiva Madruga. Brasília, 2017. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2017/6_2017.pdf. Acesso em: 15 jun 2021.
- DAS, S.; SHI, C.; DU, L.; IDREES, K.; BERLIN, J. Adenocarcinoma Ex-Goblet Cell: a Retrospective Experience. **Journal of gastrointestinal cancer**, v. 50, n. 4, p. 709-715, 2019.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-018-0131-2>. Acesso em: 16 jun. 2021.

DUNN, D. Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Part I: Introduction and Indications. **AORN journal**, v. 110, n. 5, p. 479-499, 2019. doi <https://doi.org/10.1002/aorn.12842>

FEITOSA, S. J. **Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice cecal: Estudo clínico patológico em uma série de casos e revisão da literatura**. 64f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina). Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2017. Disponível em: <http://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7531>. Acesso em: 20 jun. 2021.

FURMAN, M. J. *et al.* Higher flow rates improve heating during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. **Journal of surgical oncology**, v. 110, n. 8, p. 970-975, 2014. doi <https://doi.org/10.1002/jso.23776>.

GAMBOA, A. C. *et al.* Optimal surveillance frequency after CRS/HIPEC for appendiceal and colorectal neoplasms: a multi-institutional analysis of the US HIPEC Collaborative. **Annals of surgical oncology**, v. 27, n. 1, p. 134-146, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07526-1>. Acesso em 16 jun. 2021.

GONZÁLEZ-MORENO, S.; SUGARBAKER, P. H. **A hemicolectomia direita não confere vantagem de sobrevivência em pacientes com carcinoma mucinoso do apêndice e sementeira peritoneal**. v. 91, n. 2, p. 304-311, 2004. doi <https://doi.org/10.1002/bjs.4393>.

HENRIQUES, A. C.; GOMES, M.; BRAGAROLLO, C. A. Adenocarcinoma de apêndice: relato de dois casos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 5, p. 393-395, 2001. doi <https://doi.org/10.1590/S0100-69912001000500016>.

HIPEC BRASIL. **HIPEC Brasil**. Tratamento HIPEC no Brasil. Página inicial, c2018-2021. Disponível em: <https://hipecbrasil.com/>. Acesso em: 16 jun. 2021.

JACQUET, P.; SUGARBAKER, P. H. Metodologias de pesquisa clínica no diagnóstico e estadiamento de pacientes com carcinomatose peritoneal. **Cancer Treat Res**, v. 82, p. 359–374, 1996. doi [10.1007/978-1-4613-1247-5_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_23).

KEARSLEY, R.; EGAN, S.; MCCAUL, C. Anestesia para cirurgia citorrredutora (CRS) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). **Word Ffederantin of Societes of anaesthesiologists**, v. 379, p. 1-7, 2018. Disponível em: https://www.sbahq.org/wp-content/uploads/2018/07/379_portugues.pdf. Acesso em: 18 jun. 2021.

KELLY, K. J.; NASH, G. M. citorredução peritoneal / quimioterapia intraperitoneal - não sarcoma. **J Surg Oncol**, v. 109, p. 14–22, 2014.

KLOS, D. *et al.* Current status of cytoreductive surgery (CRS) and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) in the multimodal treatment of peritoneal surface malignancies. Současné postavení cytoredukční chirurgie (CRS) a intraperitoneální hypertermické chemoterapie (HIPEC) v multimodální léčbě nádorů peritoneálního povrchu. **Cas Lek Cesk**, v. 157, n. 8, p. 419-428, 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30754979>. Acesso em: 15 jun. 2021.

LARKIN, J. M.; EDWARDS, W. S.; SMITH, D. E. Total body hyperthermia and preliminary results in human neoplasms, **Surg. Forum.**, v. 27, p. 121-123, 1976. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/1019822>. Acesso em: 18 jun. 2021.

MARCOTTE, E. *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from appendix: preliminary results of a survival analysis. **Ann Surg Oncol.**, v. 15, n. 10, p. 2701–2708, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-008-0073-1>. Acesso 16 jun. 2021.

MILOVANOV, V.; SARDI, A.; AYDIN, N.; NIERODA, C.; SITTIG, M.; GUSHCHIN, V. External validation of the simplified preoperative assessment for low-grade mucinous adenocarcinoma of the appendix. **Annals of surgical oncology**, v. 24, n. 7, p. 1783-1786, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-017-5794-6>. Acesso em: 20 jun. 2021.

MOAVEN, O. *et al.* Health-related quality of life after cytoreductive surgery/HIPEC for mucinous appendiceal cancer: results of a multicenter randomized trial comparing oxaliplatin and mitomycin. **Annals of surgical oncology**, v. 27, n. 3, p. 772-780, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-08064-6>. Acesso em 20 maio 2021.

MOSCA, A. M. S. S.; BARBOSA, L. E. Abordagem Terapêutica da Carcinomatose Peritoneal em doentes com Carcinoma Colorretal. **Revista Portuguesa de Cirurgia**, v. 1, n. 40, p. 35-50, mar. 2017. Disponível em: <<https://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/443>>. Acesso em: 29 maio 2021.

NEUWIRTH, M. G.; ALEXANDER, H. R.; KARAKOUSIS, G. C. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. **Journal of gastrointestinal oncology**, v. 7, n. 1, p. 18, 2016. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106.

NUTU, O. A. *et al.* Tumores mucinosos del apéndice: incidencia, diagnóstico y tratamiento quirúrgico. **Cirugía Española**, v. 95, n. 6, p. 321-327, 2017. doi <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.008>.

PRADA-VILLAVARDE, A. *et al.* The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. **Journal of surgical oncology**, v. 110, n. 7, p. 779-785, 2014. doi <https://doi.org/10.1002/jso.23728>.

PENTEADO, KdB. *et al.* Adenocarcinoma mucinoso de apêndice: relato de caso. **Journal of Coloproctology**, v. 39, n. 2, 2019. doi: 10.1016/j.jcol.2019.11.004.

QUADROS, C. A. *et al.* Current practice of Latin American centers in the treatment of peritoneal diseases with cytoreductive surgery with HIPEC. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 44, n. 11, p. 1800-1804, 2018. doi <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.029>

RUTLEDGE, R. H.; ALEXANDER, J. W. Primary appendiceal malignancies: rare but important. **Surgery**, v. 111, n. 3, p. 244-250, 1992. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/1542852>. Acesso em 16 jun. 2021.

SARMENTO, B. J. Q.; QUADROS, C. A.; HUGUENIN, J. F. L. Neoplasias peritoneais. **Diretrizes oncológicas**, p. 237-268, 2019. Disponível em: https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte17.pdf. Acesso em: 16 jun. 2021.

SILVA, C. R. et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World journal of surgical oncology*, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2017. doi <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1119-2>.

SPRATT, J. S.; EDWARDS, M.; KUBOTA, T.; LINDBERG, R.; TSENG, M. T. Peritoneal carcinomatosis: anatomy, physiology, diagnosis, management. **Curr Probl Cancer**, v. 10, n. 11, p. 553-584, 1986.

SPRATT, B. G.; BOYD, A.; STOKER, N. C. Defective and plaque-forming lambda transducing bacteriophage carrying penicillin-binding protein cell shape genes: genetic and physical mapping and identification of the gene products from the lipItric, A-rotIA-pbpA-lruS region of the *Escherichia coli* chromosome. **Journal of Bacteriology**, v. 143, n. 2, p. 569-581, 1980. doi <https://doi.org/10.1128/jb.143.2.569-581.1980>.

SUGARBAKER, P. H. Peritonectomy Procedures. **Annals of surgery**, v. 221, n. 1, p. 29-42, 1995. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.

SUGARBAKER, P. H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome. **Lancet Oncol** 2006, v. 7, n. 1, p. 69-76, 2006. doi [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70539-8).

SUGARBAKER, P. H. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. **Oncology (Williston Park, NY)**, v. 18, n. 1, p. 51-59, 2004. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/14768406>. Acesso em: 16 jun. 2021.

SUGARBAKER, P. H. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Oncology (Williston Park, NY)**, v. 18, n. 2, p. 207-19; discussion 220, 2004. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/15008058>. Acesso em: 16 jun. 2021.

SUGARBAKER, P. H. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. **Ludann Company, Grand Rapids, Michigan**, v. 5, p. 12-24, 2005. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.460.4097&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 16 jun. 2020.

VERWAAL, V. J.; BRUIN, S.; BOOT, H.; VAN SLOOTEN, G.; VAN TINTEREN, H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 15, n. 9, p. 2426-2432, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-008-9966-2>. Acesso em: 16 jun. 2021.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Classification of Tumors Editorial Board.** Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumor series, v. 1, 5th ed., 2019.

YAN, T. D. *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. **J Clin Oncol.**, v. 27, n. 36, p. 6237-6242, 2009. doi:10.1200/JCO.2009.23.9640.

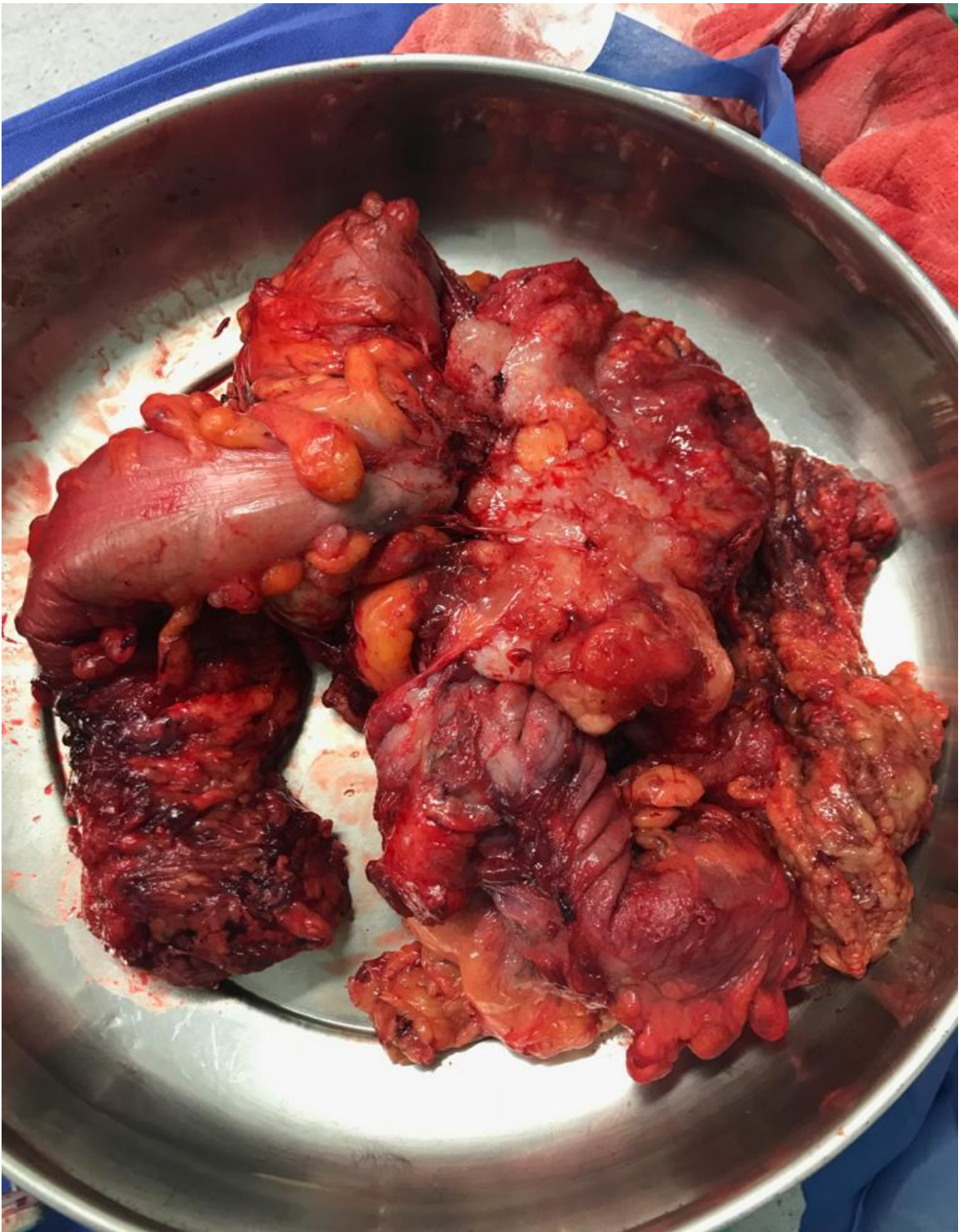
ANEXO A – abdômen do paciente já com já com cateteres instalados e sobre o qual foi aplicado um campo cirúrgico plástico adesivo para que minimize a perda por eliminação de gases tóxicos da quimioterapia no ambiente.



ANEXO B - equipamento (bomba) utilizado para a perfusão aquecimento da solução.



ANEXO C – ressecção do cólon direito, retossigmóide, segmento de intestino delgado, baço, vesícula biliar, segmento hepático II e VI, além de uma grande parte do peritônio.



ANEXO D – Tomografia computadorizada de abdome, constatando lesão expansiva sólido-cística com aproximadamente 12,8 centímetros, massas irregulares na gordura intraperitoneal, alterações nodulares na superfície do lobo hepático direito e ascite.

