

Cirurgia Citorredutora com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica em Pacientes com Adenocarcinoma Mucinoso de Apêndice: Série de 43 Casos

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1696>

Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Appendix Mucinous Adenocarcinoma: Series of 43 Cases

Cirurgia Citorredutiva com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertermal em Pacientes com Adenocarcinoma Mucinoso de Apêndice: Série de 43 Casos

Priscila Jessica Davila Cordeiro¹; Camila Drumond Muzi²

RESUMO

Introdução: O carcinoma primário de apêndice é uma condição rara. Muitas revisões retrospectivas internacionais delineiam a experiência de diferentes centros em neoplasias apendiculares. Por sua vez, o tratamento do câncer nessa localização é complexo e depende do subtipo histológico e da extensão da doença. Um dos tratamentos mais promissores é a cirurgia citorredutora (CCR) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). No Brasil, não há descrição de séries de casos que tiveram essa abordagem terapêutica. O objetivo desta série de casos é analisar as características sociodemográficas e o tipo de intervenção terapêutica em pacientes com doenças malignas de apêndice em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia III (Cacon III). **Relato dos casos:** Foram incluídos 43 casos de tumores primários de apêndice. O adenocarcinoma do apêndice do tipo mucinoso de baixo grau foi a neoplasia mais diagnosticada. O principal protocolo utilizado foi de uma a duas cirurgias e aplicação de mitomicina C em temperatura média de 40 graus. Os casos apresentaram grande heterogeneidade quanto ao uso do protocolo. **Conclusão:** O presente relato de 43 casos é importante por se tratar de um tumor raro nessa localização. A modalidade terapêutica descrita é promissora, mas não há protocolo definido para essa finalidade. É necessário atualizar as diretrizes terapêuticas para normatizar a conduta internamente, especialmente em se tratando de uma unidade de referência nacional.

Palavras-chave: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; neoplasias do apêndice; procedimentos cirúrgicos de citorredução.

ABSTRACT

Introduction: Primary appendix carcinoma is a rare condition. Many international retrospective reviews outline the experience of different centers in appendicular neoplasms. The cancer treatment in this location is complex and depends on the histological subtype and the extent of the disease. One of the most promising treatments is cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). In Brazil, there is no description of series of cases with this therapeutic approach. The purpose of this case series is to analyze the sociodemographic characteristics and the type of therapeutic intervention in patients with malignant diseases of the appendix in a High Complexity Care Center in Oncology III (Cacon III). **Case reports:** 43 cases of primary appendix tumors were included. Low-grade mucinous adenocarcinoma was the most diagnosed neoplasm. The main protocol used was 1 to 2 surgeries and application of mitomycin C at an average temperature of 40 degrees. There was great heterogeneity regarding the use of the protocol. **Conclusion:** The present report of 43 cases is important because it is a rare tumor with this location. The therapeutic modality described is promising, but there is no defined protocol for this purpose. It is necessary to update the therapeutic guidelines to standardize the conduct internally, especially in the case of a national reference unit. **Key words:** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; appendiceal neoplasms; cytoreduction surgical procedures.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma primario de apêndice es una entidad poco frecuente. Numerosas revisiones retrospectivas internacionales describen la experiencia de diferentes centros en neoplasias apendiculares. A su vez, el tratamiento de esta localización del cáncer es complejo y depende del subtipo histológico y la extensión de la enfermedad. Uno de los tratamientos más prometedores es la cirugía citorredutora (CCR) asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). En Brasil, no hay descripción de series de casos que tuvieran este abordaje terapéutico. El propósito de esta serie de casos es analizar las características sociodemográficas y el tipo de intervención terapéutica en pacientes con enfermedades malignas del apêndice en un Centro Asistencial de Alta Complejidad en Oncología III (Cacón III). **Reporte de los casos:** Se incluyeron 43 casos de tumores primarios de apêndice. El adenocarcinoma mucinoso de bajo grado tuvo la mayor incidencia. El protocolo principal utilizado fue de una a dos cirugías y aplicación de mitomicina C a una temperatura promedio de 40 grados. Los casos mostraron gran heterogeneidad en cuanto al uso del protocolo. **Conclusión:** El presente informe es importante porque es un tumor raro. La modalidad terapéutica descrita es prometedora, pero no existe un protocolo definido para tal fin. Es necesario actualizar las pautas terapéuticas para normalizar la conducta internamente, especialmente en el caso de una unidad de referencia nacional.

Palabras clave: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; neoplasias del apêndice; procedimientos quirúrgicos de citorreducción.

^{1,2}Instituto Nacional de Câncer José Gomes Alencar da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: pridavila0@gmail.com; camilamuzi@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-7779-189X>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5567-0437>

Endereço para correspondência: Camila Drumond Muzi. INCA. Praça Cruz Vermelha, 23 – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20230-130. E-mail: camilamuzi@gmail.com



INTRODUÇÃO

Os tumores primários do apêndice são raros. Frequentemente são diagnosticados após cirurgia para apendicite e suposta malignidade primária do ovário ou peritônio, e é a causa de 0,5%-1% de todas as apendicectomias¹. Os principais tumores de apêndice são adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células caliciformes e carcinoma neuroendócrino primário do apêndice (ANC)².

O tratamento dos tumores primários de apêndice é complexo e depende do tipo histológico e da extensão da doença. Nas últimas três décadas, uma estratégia tem sido descrita como alternativa para o tratamento de câncer de apêndice, do peritônio e de metástases peritoneais. Trata-se da cirurgia citorrredutora (CCR) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, do inglês: *hyperthermic perioperative chemotherapy*), que aumenta a sobrevida e melhora sua qualidade. A hipertermia tem como princípio potencializar a citotoxicidade e a penetração tissular da droga³.

Dada a raridade do câncer primário de apêndice, os pacientes com doença avançada devem ser tratados em centros especializados com abordagem da equipe multidisciplinar. Contudo, mesmo nesses centros, não existem ensaios prospectivos randomizados para esses tumores raros e o manejo é amplamente orientado por diretrizes de consenso de especialistas em dados retrospectivos⁴. Dito isso, o objetivo deste estudo é analisar as características sociodemográficas e o tipo de intervenção terapêutica em pacientes com doenças malignas de apêndice em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia III (Cacon III). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Gomes Alencar da Silva (INCA) sob o parecer 4.191.156 (CAAE 35048620.4.0000.5274).

RELATO DO CASOS

Foram analisados 43 pacientes, sendo 35 (81%) do sexo feminino e oito (19%) do sexo masculino. Os casos mais frequentes foram de pessoas nas categorias jovens, abaixo de 50 anos (42%); brancos (47%); não tabagistas (79%); não etilistas (84%); e com sobrevida de cinco anos de 70%. O tempo médio de seguimento foi de 6,98 anos (desvio-padrão (DP) $\pm 4,20$), e apenas 21% dos casos morreram em decorrência do tumor. A diferença de tempo de seguimento não foi significativa entre pacientes que evoluíram para o óbito ou não (óbitos $5,45 \pm 4,79$ vs sobreviventes $7,38 \pm 4,01$; $p=0,444$).

Em relação ao tipo histológico, todos foram diagnosticados como adenocarcinoma do tipo mucinoso.

Quarenta e nove por cento foram classificados como de baixo grau de diferenciação, 47% não possuíam especificação sobre o grau de diferenciação (sem outras especificações - SOE) e dois casos (4,6%) foram classificados como de alto e de moderado grau de diferenciação.

A avaliação dos casos pelos marcadores tumorais foi realizada na maioria deles (93%). Contudo, apenas um caso teve dosagem pré-abordagem. Além disso, não houve homogeneidade na escolha dos marcadores, porém quase todos foram marcadores foram marcadores epiteliais. O antígeno carcinoembrionário (CEA, do inglês: *carcinoembryonic antigen*) foi o marcador mais solicitado, em 58% dos casos. O antígeno de câncer (CA, do inglês: *cancer antigen*) 125 foi dosado em 48% dos casos e o CA 19.9, em 14% dos casos. Apenas dois casos tiveram a alfafetoproteína (marcador não epitelial) dosada e um caso apresentou informação sobre o CA 15.3.

A média de intervenções foi de 1,58 (DP $\pm 0,54$) cirurgias. O número de cirurgias, em maioria, foi entre um e dois procedimentos. Apenas um caso realizou três procedimentos. Sobre o uso da quimioterapia hipertérmica, a temperatura média foi de 40,21°C (DP $\pm 1,13$), com uma amplitude de 40°C a 42°C. Dois procedimentos utilizaram temperatura diferente disso (36 e 38°C, respectivamente). O quimioterápico de escolha foi, para a maioria dos casos, a mitomicina C (49%) ou a cisplatina (33%). Três casos utilizaram oxaliplatina e, em outros três, não havia o registro do quimioterápico no prontuário.

A Tabela 1 sintetiza as informações de todos os casos avaliados.

DISCUSSÃO

A CCR associada à HIPEC mostra variabilidade nos resultados de sobrevivência quando usadas para tratar a doença da superfície peritoneal (PSD) de câncer apendicular e colorretal⁵. Essa modalidade multimodal tornou-se o padrão de tratamento para pacientes com disseminação primária ou secundária, pois tem sido associada à melhora da sobrevida. Entretanto, a hipertermia durante a fase HIPEC resulta em aumento da taxa metabólica e, consequentemente, em um aumento na demanda de oxigênio, na frequência cardíaca, no dióxido de carbono expirado, na lactatemia e na piora da acidose metabólica⁶. Dessa forma, para serem elegíveis e se beneficiarem com essa terapia, é preciso avaliar os indicadores prognósticos confiáveis como o histopatológico, índice de carcinomatose peritoneal (ICP), nível de citorrredução cirúrgica, além dos fatores individuais dos pacientes, como *performance status*, idade e comorbidades. Isto se aplica inclusive para os casos

Tabela 1. Descrição da série de casos de pacientes com tumor primário de apêndice (n=43)

Identificação	Tipo histológico: adenocarcinoma mucinoso	Atos cirúrgicos	Protocolo HIPEC	T°C [§] HIPEC	Marcador tumoral	Seguimento (anos)	Óbito
1	Baixo grau	1	Cisplatina	40	CA 125/CEA	10,25	Não
2	SOE	2	Mitomicina C	42	CA 125/CEA/CA 19.9	6,1	Não
3	Baixo grau	2	Oxaliplatina	42	Não dosado	2,5	Não
4	Baixo grau	2	Cisplatina	41	CA 125/CEA	5,0	Não
5	SOE	2	Cisplatina	-	CA 125/CEA	5,1	Não
6	SOE	2	-	-	CEA	3,4	Não
7	Baixo grau	1	-	-	CA 125/CEA	6,0	Não
8	SOE	1	-	-	CA 125/CEA/CA 19.9	10,1	Não
9	SOE	2	Mitomicina C	42	CA 125/CEA	6,25	Sim
10	SOE	1	Mitomicina C	42	CA 125/CEA	10,4	Não
11	Baixo grau	1	Oxaliplatina	40	CA 125/CEA	5,0	Não
12	Baixo grau	1	Cisplatina	40	CA 125/CEA	4,75	Não
13	Alto grau	2	Mitomicina C	40	CA 125/CEA/CA 19.9/ α -FPT	2,75	Sim
14	SOE	2	Mitomicina C	40	CA 125/CEA/ α -FPT	7,9	Não
15	Baixo grau	2	Mitomicina C	40	CA 125/CEA/CA 19.9	9,9	Não
16	Baixo grau	1	Mitomicina C	41	CA 125/CEA	5,25	Não
17	Baixo grau	1	Cisplatina	40	CA 125/CEA	4,6	Não
18	SOE	2	Cisplatina	40	Não dosado	2,1	Sim
19	Baixo grau	1	Mitomicina C	40	CA 125/CEA	9,5	Não
20	Baixo grau	1	Cisplatina	38	CA 125/CEA/CA 19.9	3,5	Não
21	Baixo grau	1	Cisplatina	40	CA 125/CEA	8,9	Não
22	Baixo grau	1	Mitomicina C	42	CA 125/CEA	11,1	Não
23	SOE	1	Mitomicina C	41	CEA	9,5	Não
24	SOE	2	Mitomicina C	-	CEA	7,75	Sim
25	SOE	3	Mitomicina C	40	Não dosado	9,25	Não
26	SOE	2	Mitomicina C	40	CA 125/CEA/CA 15.3	11,25	Não
27	Baixo grau	1	Mitomicina C	41	CA 125/CEA/ α -FPT	5,5	Não
28	Baixo grau	1	Mitomicina C	40	CA 125/CEA	9,0	Não
29	SOE	2	Cisplatina/Mitomicina C	-	CA 125/CEA/ α -FPT	24,0	Não
30	Baixo grau	1	Cisplatina	40	CA 125/CEA/CA 19.9	1,25	Sim
31	SOE	2	Mitomicina C/Cisplatina	40	CA 125/CEA	12,0	Sim
32	SOE	2	Cisplatina	-	CA 125/CEA/CA 19.9	4,0	Não
33	Moderadamente diferenciado	2	Não especificado	-	CA 125/CEA/CA 19.9	7,0	Não
34	SOE	2	Mitomicina C	40	CEA	9,5	Não
35	SOE	2	Mitomicina C	-	CA 125/CEA	6,0	Não
36	Baixo grau	2	Cisplatina	40	CA 125/CEA	7,75	Não
37	Baixo grau	2	Cisplatina	40	CA 125/CEA	4,25	Não
38	Baixo grau	2	Oxaliplatina	41	CA 125/CEA	13,75	Sim
39	SOE	1	Cisplatina	40	Não dosado	1,25	Sim
40	Baixo grau	1	Mitomicina C	-	CA125/CEA/CA 19.9	6,75	Não
41	Baixo grau	1	Cisplatina	36	CA125/CEA/CA 19.9	0,25	Não
42	SOE	2	Mitomicina C	40	CEA/CA 19.9	2,0	Sim
43	SOE	2	Mitomicina C	40	CA 125/CEA	8,0	Não

Legendas: HIPEC = quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; α -FPT = alfafetoproteína; SOE = sem outras especificações; CA = *cancer antigen*; CEA = *carcinoembryonic antigen*.

(§) Temperatura (em graus Celsius).

em que o prognóstico é mais reservado. Ao final e ao cabo, os parâmetros pré-operatórios podem ser avaliados para escolher o paciente que pode se beneficiar da CCR e da HIPEC⁷.

Os resultados deste estudo mostram que a mitomicina C aquecida a 41°C foi o protocolo mais utilizado. A respeito do protocolo quimioterápico e do nível de hipeteremia, contudo, a literatura é controversa. Kemmel et al.⁸ sugerem a mitomicina C como o agente quimioterápico preferido na CCR e HIPEC para malignidades colorretais, pois o perfil farmacocinético da mitomicina C resulta em rápida concentração nos depósitos do tumor residual. Por outro lado, ensaios clínicos randomizados mais recentes mostram que, com resultados de sobrevivência e taxas de complicações semelhantes, a oxaliplatina deve ser considerada como o agente de quimioperfusão de escolha em pacientes com câncer de apêndice mucinoso submetidos à HIPEC⁹.

Finalmente, a temperatura parece ser um limiar crítico nos efeitos da citotoxicidade da célula neoplásica, na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão dos pacientes submetidos à HIPEC. Estudo realizado por Schaaf et al.¹⁰ mostrou que a hipertermia potencializou significativamente os efeitos da quimioterapia somente a temperaturas acima de 40°C *in vitro*, sendo esse limiar importante para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos pacientes. Entretanto, o estudo colaborativo US HIPEC¹¹, ao realizar estudo com uma casuística de 921 pacientes com carcinoma mucinoso do apêndice, verificou que tanto a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce quanto a HIPEC parecem estar associadas a resultados perioperatórios e de longo prazo semelhantes. Dessa forma, o uso da citorredução completa com quimioterapia intraperitoneal perioperatória parece ser promissor independentemente do uso com hipertermia.

CONCLUSÃO

A HIPEC é um procedimento cirúrgico agressivo que vem apresentando bons resultados e aumentando o prognóstico de pacientes com tumores abdominais e peritoneais metastáticos e não metastáticos. Além disso, a HIPEC é uma técnica cirúrgica agressiva e direcionada que ataca o câncer abdominal com menos efeitos colaterais do que a quimioterapia tradicional.

O principal desafio atual é a definição de protocolos específicos para sua utilização, incluindo o rastreamento precoce de marcadores tumorais e a realização de curva de acompanhamento. Ainda, é importante correlacionar as modalidades de quimioterapia utilizadas de acordo com o tipo histológico, e da técnica operatória, de

acordo com o estadiamento e a localização da doença. Mesmo em unidades do tipo Cacon III ainda se observa grande heterogeneidade de condutas de intervenção e acompanhamento, o que mostra a fragilidade no uso da técnica. Com o aumento da experiência e do refinamento dos critérios de seleção, espera-se uma melhora na eficiência dessa modalidade.

CONTRIBUIÇÕES

Ambas as autoras contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; assim como na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Van de Moortele M, De Hertogh G, Sagaert X, et al. Appendiceal cancer: a review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(3):441-8. Cited in: PubMed; PMID 33094592.
2. Turaga KK, Pappas SG, Gamblin TC. Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1379-85. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2238-1>
3. Morris MC, Dhar VK, Stevenson MA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients at high-risk of peritoneal metastases. *Surg Oncol.* 2019;31:33-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.09.002>
4. Subramanya D, Grivas PD, Styler M. Appendiceal carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Postgrad Med.* 2008;120(4):95-100. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2008.11.1944>
5. Bijelic L, Kumar AS, Stuart OA, et al. Systemic chemotherapy prior to cytoreductive surgery and HIPEC for carcinomatosis from appendix cancer: impact on perioperative outcomes and short-term survival. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:163284. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/163284>
6. Solanki SL, Mukherjee S, Agarwal V, et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth.* 2019;63(12):972-87. doi: https://doi.org/10.4103/ija.IJA_765_19

7. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, et al. Survival prognostic factors in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: analysis from a single oncological center. *World J Surg Oncol*. 2016;14:97. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0856-y>
8. Kemmel V, Mercoli HA, Meyer N, et al. Mitomycin C pharmacokinetics as predictor of severe neutropenia in hyperthermic intraperitoneal therapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:873-9. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4679-9>
9. Moaven O, Votanopoulos KI, Shen P. Health-related quality of life after cytoreductive surgery/HIPEC for mucinous appendiceal cancer: results of a multicenter randomized trial comparing oxaliplatin and mitomycin. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(3):772-80. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08064-6>
10. Schaaf L, van der Kuip H, Zopf W, et al. A temperature of 40°C appears to be a critical threshold for potentiating cytotoxic chemotherapy in vitro and in peritoneal carcinomatosis patients undergoing HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:758-65. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4853-0>
11. Leiting JL, Day CN, Harmsen WS, et al. The impact of HIPEC *vs.* EPIC for the treatment of mucinous appendiceal carcinoma: a study from the US HIPEC collaborative. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):1182-8. doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1819571>

Recebido em 2/4/2021
Aprovado em 14/7/2021