

André Lopes de Farias e Silva

***Pseudomyxoma peritonei* do apêndice cecal:
caracterização anatomopatológica e associação com
dados clínicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, André Lopes de Farias e
Pseudomyxoma peritonei do apêndice cecal :
caracterização anatomopatológica e associação com
dados clínicos / André Lopes de Farias e Silva. --
São Paulo, 2020.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Ulysses Ribeiro Júnior.

Descritores: 1.Pseudomixoma peritoneal
2.Apêndice 3.Procedimentos cirúrgicos de
citorredução 4.Antígeno carcinoembrionário 5.Antígeno
CA-19-9 6.Antígeno CA-125

USP/FM/DBD-303/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos pacientes com pseudomyxoma peritonei atendidos no
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP)

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Jr, meu orientador, que acreditou e incentivou a realização deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Evandro Sobroza de Mello, pela colaboração e revisão anatomopatológica dos casos.

A Rossana Lopez, por todos os cálculos estatísticos.

À banca de qualificação, Dr André Roncon, Dr Marcus Kodama e Dra Pilar Diz pelas sugestões que resultaram na melhoria do trabalho.

Às Dras. Cristina Anton e Alayne Yamada pela grande ajuda na formatação e edição do texto.

Muito obrigado a Andreia, Camila e Mateus do Laboratório de Patologia do ICESP pela ajuda com os casos da revisão.

Esta pesquisa está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta apresentação:

Referências: adaptado de *International Committe of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ªed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia, diagnóstico e apresentação clínica dos tumores de apêndice e do pseudomyxoma peritonei	2
1.2 Estudo Anatomopatológico do pseudomyxoma peritonei	4
1.3 Critérios diagnósticos anatomopatológicos das neoplasias mucinosas do apêndice cecal	7
1.4 Classificação e terminologia do componente peritoneal do PMP	10
1.5 Estadiamento do PMP.....	11
1.6 Marcadores Tumorais e PMP.....	12
1.6.1 CEA	14
1.6.2 CA 19-9	15
1.6.3 CA 125	16
1.7 Tratamento das neoplasias mucinosas do apêndice e do <i>pseudomyxoma peritonei</i> 17	
1.7.1 Avaliação da extensão e da ressecabilidade dos implantes peritoneais no PMP.....	18
1.7.2 Tratamento das neoplasias mucinosas do apêndice na doença localizada no sítio primário.....	21
1.7.3 Cirurgia de Citorredução, Ressecções Multiviscerais e Quimioterapia Intraperitoneal com Hipertermia para o tratamento do PMP	22
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo primário	26
2.2 Objetivo secundário.....	26

3 MÉTODOS	27
3.1 Amostra	27
3.2 Critérios de Inclusão e de Exclusão	28
3.2.1 Critérios de inclusão	28
3.2.2 Critérios de exclusão	29
3.3 Revisão Anatomopatológica.....	29
3.4 Dados clínicos dos pacientes.....	30
3.5 Avaliação do procedimento cirúrgico (citorredução)	30
3.6 Marcadores Tumorais	31
3.7 Seguimento dos pacientes	31
3.8 Análise Estatística	31
3.9 Considerações éticas	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Características da amostra	35
4.2 Caracterização anatomopatológica.....	36
4.3 Tratamento cirúrgico	40
4.4 Características Clínicas e Anatomopatológicas e Distribuição nos Grupos de Citorredução.....	44
4.5 Análise do grau histológico e sobrevida global	45
4.6 Análise dos marcadores tumorais e sobrevida global.....	49
4.6.1 CA 19-9	50
4.6.2 CEA	51
4.6.3 CA-125	52
4.7 Sensibilidade e especificidade dos marcadores tumorais em relação a obtenção de citorredução.....	54

4.7.1 Comparativo e Curvas ROC.....	55
5. DISCUSSÃO	57
6 CONCLUSÕES	65
7 REFERÊNCIAS.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área sob a curva
AUC	Area Under the Curve
CA19-9	Antígeno de Câncer CA 19-9
CA-125	Antígeno de Câncer CA 125
CC	Cytoreduction Score (CC score)
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
cm	Centímetros
CCR	Carcinoma Colorretal
DP	Desvio padrão
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GNAS	Guanine Nucleotide binding protein, Alpha Stimulating activity polypeptide
HIPEC	Quimioterapia Intraperitoneal com Hipertermia
IC	Intervalo de Confiança
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	Índice de Massa Corpórea
KRAS	Kirsten rat sarcoma

mL	Mililitros
mm	Milímetros
N	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCI	Peritoneal Cancer Index
PMP	<i>Pseudomyxoma peritonei</i>
ROC	Receiver Operating Characteristic
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TP53	Tumor protein 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama ilustrativo do Peritoneal Cancer Index (PCI).	19
Figura 2 - Diagrama demonstrando a seleção dos casos	35
Figura 3 - Distribuição dos casos de acordo com o grau histológico de pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> inclusos no estudo	37
Figura 4 - Fotografias em microscópio demonstrando os implantes peritoneais do <i>pseudomyxoma peritonei</i> de acordo com o grau.	37
Figura 5 - Fotografias em microscópio demonstrando lesões mucinosas primárias do apêndice.	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva de sobrevida global de acordo com a citorredução CC0-1 ou CC2-3.....	44
Gráfico 2 - Curva de sobrevida global em pacientes com diagnóstico de <i>pseudomyxoma peritonei</i> divididos por grau.....	47
Gráfico 3 - Curva de sobrevida global em pacientes submetidos a citorredução CC0-1 e divididos por grau histológico.....	48
Gráfico 4 - Curva de sobrevida livre de doença nos pacientes submetidos a citorredução CC0-1 de acordo com o grau histológico	49
Gráfico 5 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o marcador tumoral CA 19-9	51
Gráfico 6 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o CEA.....	52
Gráfico 7 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o CA-125.....	53
Gráfico 8 - Curvas ROC para os marcadores CEA, CA 19-9 e CA-125	56

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Resumo da classificação da 8ª edição do estadiamento TNM dos adenocarcinomas e neoplasias mucinosas do apêndice	12
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> 36	
Tabela 3 - Caracterização da lesão do sítio primário em pacientes com PMP	38
Tabela 4 - Correlação da lesão do sítio primário e o grau no peritônio	39
Tabela 5 - Descrição dos casos submetidos a citorredução e classificação de acordo com doença residual	40
Tabela 6 - Procedimentos cirúrgicos associados a citorredução CC0-1*	41
Tabela 7 - Descrição do PCI nos grupos de citorredução CC0-1 e CC2-3	42
Tabela 8 - Variáveis dos procedimentos cirúrgicos no grupo de citorredução CC0-1*	43
Tabela 9 - Mediana de sobrevida global nos pacientes submetidos a citorredução CC0-1 e CC2-3.....	43
Tabela 10 - Dados clínicos e anatomopatológicos de acordo com os grupos de citorredução.....	45
Tabela 11 - Mediana de sobrevida global de pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> separados de acordo com o grau do implante peritoneal.	46
Tabela 12 - Mediana da sobrevida global em pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> submetidos a citorredução CC0-1 e divididos por grau histológico do implante peritoneal.	48

Tabela 13 - Mediana da sobrevida global em pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> de acordo com a expressão do marcador CA 19-9.....	50
Tabela 14 - Mediana da sobrevida em pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> de acordo com a expressão do CEA.....	52
Tabela 15 - Mediana da sobrevida global em pacientes com <i>pseudomyxoma peritonei</i> de acordo com a expressão do CA-125.....	53
Tabela 16 - Valores médios, mediana, máximo e mínimo dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125 dosados no pré-operatório.....	54
Tabela 17 - Valores de corte dos marcadores CEA, CA 19-9 e CA-125 em prever a citorredução CC0-1	55
Tabela 18 - Áreas sob a curva de cada um dos marcadores avaliados.....	56

RESUMO

Silva ALF. *Pseudomyxoma peritonei do apêndice cecal: caracterização anatomopatológica e associação com dados clínicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A classificação histológica do pseudomyxoma peritonei é controversa e pobremente associada ao comportamento clínico da neoplasia. O objetivo principal desse estudo é associar os achados anatomopatológicos do grau histológico da metástase peritoneal com sobrevida global e sobrevida livre de doença. O objetivo secundário é a associação dos níveis séricos pré-operatórios dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125 com sobrevida global e valor preditivo para citorredução CC0-1. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo retrospectivo de coorte com revisão anatomopatológica e dos dados clínicos de pacientes com o diagnóstico de pseudomyxoma peritonei com origem no apêndice cecal atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de 2008 a 2018. Foram obtidas as lâminas dos espécimes cirúrgicos, laudos anatomopatológicos originais, e os casos foram revisados. Os dados clínicos dos pacientes foram coletados por meio de registros médicos. **RESULTADOS:** De um total de 1.696 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna abdominal com origem no apêndice, peritônio, retroperitônio, ovário ou que tiveram os procedimentos cirúrgicos classificados como citorredução, peritonectomia ou quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, 72 foram inclusos na análise. Os implantes eram de baixo grau em 41 (57%) dos pacientes, de alto grau em 21 (29%) e 10 (14%) apresentavam mucina acelular. Quarenta e quatro (61%) foram submetidos a citorredução CC0-1 e 28 (39%) submetidos a cirurgia CC2-3. Mucina acelular e tumores de baixo grau associaram-se a maior sobrevida livre de doença, $p=0,02$. Citorredução CC0-1 associou-se a maior sobrevida, 122,80 meses (95% CI 95,38-150,23) $p<0,0001$. Pacientes com valores elevados de CA 19-9 tiveram sobrevida mediana menor, de 36,89 meses (95% CI 23,05-50,73), $p<0,001$. Um valor normal do CEA de 5,0 U/ml associou-se a sensibilidade de 100% em se obter citorredução CC0-1, enquanto que um valor de CA 19-9 de 625 U/ml associou-se a baixa possibilidade em se obter a citorredução com sensibilidade de 21% e 100% de especificidade. **CONCLUSÕES:** O grau histológico não associou-se a diferença na sobrevida global, porém associou-se a sobrevida livre de doença naqueles pacientes submetidos a citorredução CC0-1. O CA 19-9 normal no pré-operatório prediz maior possibilidade de melhor sobrevida global. CEA e CA 19-9 podem ser bons preditores na possibilidade da obtenção de citorredução CC0-1 com sensibilidade e especificidade satisfatórias. A obtenção de uma citorredução CC0-1 é provavelmente o principal fator determinante de maior sobrevida.

Descritores: Pseudomixoma peritoneal; Apêndice; Procedimentos cirúrgicos de citorredução; Antígeno carcinoembrionário; Antígeno CA-19-9; Antígeno CA-125.

ABSTRACT

Silva ALF. *Pseudomyxoma Peritonei from the Appendiceal Mucinous Neoplasm: Clinical-Pathological Analyses and Outcomes* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

BACKGROUND: The histological classification of pseudomyxoma peritonei is controversial and the association of histologic features with prognosis is unclear. The primary objective of this study is to associate histological grade of peritoneal metastasis with overall survival and disease-free survival. The secondary objective is to associate preoperative serum levels of tumor markers CEA, CA 19-9 and CA-125 with overall survival, sensitivity and specificity for CC0-1 cytoreduction. **METHODS:** Retrospective cohort study. Pathology review was performed in all cases of Pseudomyxoma peritonei with origin at the cecal appendix treated at Instituto do Cancer do Estado de São Paulo from 2008 to 2018. Clinical data of patients were collected in medical records and associated with outcomes. **RESULTS:** From a total of 1,696 patients diagnosed with malignant neoplasm originating from the appendix, peritoneum, retroperitoneum, ovary or who underwent surgical procedures classified as cytoreduction, peritonectomy or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, 72 had appendiceal mucinous neoplasms and underwent cytoreductive surgery. The peritoneal disease was low-grade in 41 (57%), high-grade in 21 (29%) and 10 (14%) had acellular mucin. Forty-four (61%) underwent CC0-1 cytoreduction and 28 (39%) underwent CC2-3, remaining with macroscopic residual disease. Acellular mucin and low-grade tumors were associated with longer disease-free survival, $p = 0.02$. CC0-1 cytoreduction was associated with longer survival, 122.80 months (95% CI 95.38-150.23) $p < 0.0001$. Patients with elevated values of CA 19-9 in the preoperative period had worse overall survival, 36.89 months (95% CI 23.05-50.73), $p < 0.001$. A normal value of CEA (5,0 U / ml) was associated with 100% sensibility of achieving CC0-1 cytoreduction, while a CA 19-9 value of 625 U / ml was associated with a low possibility to achieve cytoreduction with a sensitivity of 21% and 100% specificity. **CONCLUSIONS:** Histological grade was not associated with difference in overall survival. However, it was associated with better disease-free survival in patients who underwent CC0-1 cytoreduction. Preoperative normal CA 19-9 was associated with better overall survival. CEA and CA 19-9 can be good predictors of the possibility in obtaining CC0-1 cytoreduction with satisfactory sensitivity and specificity. Obtaining a CC0-1 cytoreduction is probably the main determinant of longer survival.

Descriptors: Pseudomyxoma peritonei; Appendix; Cytoreduction surgical procedures; Carcinoembryonic antigen; CA-19-9 antigen; CA-125 Antigen.

1 INTRODUÇÃO

O câncer primário de apêndice é diagnosticado em 0,9% a 1,4% dos espécimes de apendicectomia e estima-se que constituam cerca de 1% dos casos de câncer colorretal.¹⁻⁴ Dentre os tumores do apêndice, os de histologia mucinosa são os mais frequentes, correspondendo a cerca de 30-40% dos casos e são a principal origem do *pseudomyxoma peritonei* (PMP), síndrome peritoneal maligna de evolução lenta, caracterizada pela presença de implantes neoplásicos mucinosos, progressivo acúmulo de ascite mucinosa e tipicamente sem metástases à distância.¹⁻⁶ Ocasionalmente, neoplasias mucinosas de outros órgãos, incluindo ovário, cólon, útero e pâncreas, podem se apresentar com as características clínicas de PMP.⁷⁻¹⁰

O diagnóstico do PMP é clinicamente relevante, pois o tratamento é diferente de outras neoplasias malignas do peritônio, sendo mais indicado o tratamento locorregional em detrimento do sistêmico, que pode incluir cirurgias citorrredutoras com múltiplas ressecções de órgãos associadas a quimioterapia intraperitoneal com hipertermia (HIPEC). Tais procedimentos muitas vezes são extensos e com morbi-mortalidade não desprezível.^{1,2, 11-15}

Na literatura atual, pouco foi descrito da associação entre citorredução, fatores anatomopatológicos, marcadores tumorais e prognóstico. A sobrevida e as recidivas podem ser influenciadas por fatores anatomopatológicos como grau e padrão de invasão, possivelmente exercendo influência no desfecho clínico do paciente.^{6, 11, 15-25} Em estudos retrospectivos, as apresentações com mucina acelular e lesões de baixo associaram-se a melhor prognóstico

comparativamente às lesões de alto grau, com ou sem a presença de células em anel de sinete.^{6, 15-19} As recidivas da doença são comuns, mesmo após a obtenção cirúrgica de citorredução completa e o uso de HIPEC, e ainda representam uma causa substancial de mortalidade para esses pacientes.^{9, 20-25} Os níveis séricos do antígeno carcinoembrionário (CEA), do antígeno de câncer 19-9 (CA19-9) e do antígeno de câncer 125 (CA-125) podem ser usados como marcadores séricos para monitorar a progressão e a recidiva de neoplasias malignas, inclusive o PMP. Quando dosados no pré-operatório, podem também estimar o prognóstico e prever a possibilidade de citorredução.^{16, 26, 27}

1.1 Epidemiologia, diagnóstico e apresentação clínica dos tumores de apêndice e do pseudomyxoma peritonei

Historicamente, a incidência estimada de tumores apendiculares era de 0,12 casos a cada 1.000.000 de pessoas por ano. Entretanto, em estudos recentes, a incidência chegou a 0,97 por 100.000 habitantes. Ainda não está claro se esse aumento reflete uma mudança na ocorrência da doença ou simplesmente maior reconhecimento e notificação.^{3,4}

Tumores do apêndice podem ocorrer em adultos de qualquer idade, com pico de incidência por volta da sexta década de vida. Na maioria das vezes, apresentam-se com quadro clínico de apendicite ou como achado incidental operatório. Compreendem múltiplos subtipos histopatológicos, incluindo

neoplasias mucinosas não invasivas, adenocarcinomas mucinosos e não mucinosos, e tumores neuroendócrinos.^{1-6, 11}

Além de ser diagnosticado em achados incidentais ou com sintomatologia semelhante a apendicite, o PMP pode se apresentar clinicamente com distensão e desconforto abdominal ou até mesmo como obstrução intestinal, principalmente em casos avançados. Muitas vezes ocorre a formação de “omental cake”, por envolvimento difuso do omento maior, ocasionando o achado de uma massa abdominal tumoral endurecida e firme durante o exame físico. Às vezes, o tumor e a mucina se acumulam nos sacos herniários, especialmente nas hérnias inguinais ou umbilicais, e não é incomum o diagnóstico durante o tratamento cirúrgico para correção das mesmas. Mais frequentemente os sintomas são de evolução lenta e progressiva, com meses até que seja feito o diagnóstico.^{1, 2, 29, 30}

Considerando especificamente os tumores de histologia mucinosa do apêndice, estima-se a incidência anual de aproximadamente três casos por um milhão de pessoas.³¹ A disseminação peritoneal, o *pseudomyxoma peritonei*, se desenvolve em até 75% ou mais dos casos.^{1,2, 29, 30} No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou para 2020 aproximadamente 40.000 novos casos de câncer colorretal, porém, inexistente estimativa específica para os tumores do apêndice no país.³²

1.2 Estudo Anatomopatológico do pseudomyxoma peritonei

Pseudomyxoma peritoneal é a presença de material mucinoso nas superfícies peritoneais e não um diagnóstico histológico *per se*. O termo *pseudomyxoma peritonei* é frequentemente aplicado a um quadro clínico distinto produzido por neoplasias mucinosas bem diferenciadas, onde o crescimento de células malignas dentro da cavidade peritoneal causa um lento e progressivo acúmulo de mucina. Apesar do abundante material mucinoso, as células podem ser muito escassas dentro desse material.^{1, 33-35}

Embora a maioria dos casos de PMP tenha origem a partir de tumor primário do apêndice, relataram-se casos associados a carcinomas mucinosos de outros locais, incluindo vesícula biliar, estômago, cólon e reto, pâncreas, tuba uterina, útero, pulmão e mama.⁷⁻¹⁰ O ovário já foi considerado como um sítio primário comum, entretanto, com base em estudos imunohistoquímicos e moleculares, parece não ser esse o caso, ocorrendo que, na maioria dos pacientes com neoplasias mucinosas de baixo grau no ovário e no apêndice com *pseudomyxoma peritonei*, as lesões são provavelmente metastáticas de tumor primário apendicular.³⁶⁻³⁹

O comportamento biológico único do PMP dificulta a classificação tanto do tumor primário quanto da doença peritoneal secundária, e tem havido controvérsia considerável na literatura sobre a classificação anatomopatológica e a terminologia do PMP e das neoplasias mucinosas do apêndice, que são sua origem mais comum. Várias sugestões de classificação histológica foram propostas para esses tumores e suas metástases peritoneais, com definições

conflituosas, levando a dificuldades no entendimento e confusão dos termos utilizados.^{33, 34, 40, 41}

O PMP não se encaixa perfeitamente em modelos tradicionais de tumores benignos ou malignos, e sua história natural é caracterizada pelo crescimento lento além do órgão de origem, e apresenta-se na maioria dos casos com metástases quase que exclusivamente para a superfície peritoneal. Quando na presença da disseminação peritoneal, existe uma tendência da neoplasia acumular-se no omento maior, abaixo do hemidiafragma direito, no espaço retro-hepático direito, no ângulo de Treitz, na goteira parieto-cólica esquerda e na pelve. Cistos mucinosos no baço também ocorrem ocasionalmente. Geralmente não apresentam metástases para os linfonodos e muito raramente se disseminam por via hematogênica para além da cavidade abdominal, especialmente em sua forma de baixo grau. Porém, mesmo sem apresentar metástase à distância, podem resultar em morte se não tratados, principalmente por obstrução intestinal e/ou compressão abdominal.^{1, 11, 29, 30, 42}

Esses tumores são de natureza rara e diferentes classificações do PMP foram usadas ao longo dos anos, de forma que muitos cirurgiões e patologistas não utilizam a mesma terminologia com possível impacto no tratamento do paciente.¹⁵ O prognóstico provavelmente é melhor previsto pela histologia dos implantes peritoneais do que pela histologia do tumor primário, sendo a primeira significativamente preditiva de sobrevida livre de doença. Em alguns estudos retrospectivos, os pacientes com mucina acelular no peritônio tiveram prognóstico particularmente favorável, com maior intervalo de sobrevida livre de doença e menor recorrência comparativamente aos pacientes com lesão de baixo e alto grau. A sobrevida global e livre de recidiva em cinco anos foi de até

100% nesses pacientes que não apresentavam epitélio neoplásico no implante (mucina acelular) em comparação com 84% naqueles com epitélio neoplásico presente em neoplasias ou adenomas mucinosos do apêndice de baixo grau. Na classificação da OMS de 2019 a presença de mucina acelular é classificada conjuntamente com os tumores de baixo grau.^{6, 17, 18, 25, 33, 35, 43}

Em 2015, os problemas de classificação foram discutidos pelo Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). O resultado foi um consenso formado por um painel internacional de especialistas composto por patologistas, oncologistas e cirurgiões de centros que tratam grande número de pacientes. Nessa ocasião, chegou-se a um acordo sobre a terminologia e as definições diagnósticas. Desenvolveu-se uma classificação de neoplasias mucinosas do apêndice, sendo acordado que o termo “adenocarcinoma mucinoso” deve ser reservado para lesões com padrão infiltrativo. O termo “neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau” foi referendado e ficou definido que o termo “cistadenoma” não deveria mais ser utilizado. Um novo termo de “neoplasia mucinosa apendicular de alto grau” foi proposto para lesões sem invasão infiltrativa, mas com atipia citológica de alto grau. Denominou-se pólipó serrilhado, com ou sem displasia, para tumores com características serrilhadas confinadas à mucosa e camada muscular da mucosa intacta. O consenso define o PMP como o acúmulo intraperitoneal de muco por neoplasia mucinosa caracterizado pelo fenômeno de redistribuição. Três categorias de PMP foram acordadas – baixo grau, alto grau e alto grau com células em anel de sinete. A mucina acelular deve ser classificada separadamente.³³ Em 2019, a classificação de tumores do apêndice foi atualizada pela Organização Mundial

da Saúde (OMS) levando em consideração o comportamento biológico e descobertas genéticas associadas a cada neoplasia.³⁵

1.3 Critérios diagnósticos anatomopatológicos das neoplasias mucinosas do apêndice cecal

Os tumores mais comuns do apêndice são de origem epitelial e mesenquimal. As neoplasias mucinosas do apêndice, na maioria das vezes de baixo grau, podem gerar mucina em abundância e são a origem do PMP. Outros tipos histológicos de neoplasias primárias do apêndice incluem os tumores neuroendócrinos, que são relativamente comuns e, na maioria das vezes, descobertos acidentalmente, os adenocarcinomas do tipo colorretal, relativamente raros e que se assemelham morfológica e geneticamente a seus correspondentes do cólon e reto, o adenocarcinoma de células caliciformes (goblet cell) e mais raramente, linfomas.

Seguindo as diretrizes de 2019 da OMS, as neoplasias epiteliais do apêndice foram classificadas em lesões serrilhadas e pólipos, neoplasias mucinosas, adenocarcinomas e tumores neuroendócrinos. A nomenclatura para lesões não invasivas e pólipos do apêndice refletem os seus homólogos colorretais. O termo lesão serrilhada ficou preferível a adenoma serrilhado ou pólipos serrilhados. O termo pólipos hiperplásicos ficou mantido. O termo neoplasia mucinosa de baixo grau é recomendado para as lesões anteriormente classificadas como tumor mucinoso de potencial maligno incerto, cistoadenocarcinoma mucinoso ou cistoadenoma mucinoso. Essa recomendação é baseada no crescente consenso em relação à nomenclatura

para essas lesões e sua inclusão nos sistemas de estadiamento TNM atuais. A neoplasia mucinosa apendicular de alto grau passou a ser reconhecida como um subtipo de neoplasia mucinosa.

Desta maneira, a terminologia em relação a tumores epiteliais primários do apêndice e os respectivos achados histológicos foram definidos da seguinte forma de acordo com a classificação da OMS 2019.^{33, 35}

- Pólipo Hiperplásico:

Presença de criptas retas com características serrilhadas limitadas à porção superficial da cripta. Ausência de displasia.

- Lesão serrilhada séssil sem displasia:

Lesão caracterizada por criptas com dicotomização ou dilatação basal das criptas e serrilhamento variável do epitélio. Ausência de displasia. Arquitetura frequentemente com envolvimento circunferencial da mucosa.

- Lesão serrilhada séssil com displasia:

Lesão caracterizada por criptas com dicotomização ou dilatação basal das criptas e serrilhamento variável do epitélio. Presença de displasia (neste tipo de lesão recomenda-se que não se faça a graduação em displasia de baixo e alto grau). Arquitetura frequentemente com envolvimento circunferencial da mucosa.

- Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau (LAMN):

Neoplasia composta por epitélio mucinoso com arquitetura vilosa ou filiforme com epitélio usualmente colunar alto repleto de mucina e núcleos pseudoestratificados. Por vezes o epitélio mucinoso também pode estar disposto em única camada, com atipia nuclear discreta; este epitélio assenta-se diretamente sobre o estroma colagenizado, não sendo evidenciada lâmina própria. Pode haver quantidade variável de mucina extracelular, com fibrose e calcificação da parede do apêndice.

- Neoplasia mucinosa apendicular de alto grau (*HAMN*) : Características histológicas semelhantes às de LAMN, mas com células epiteliais com características de alto grau (núcleos hipercromáticos aumentados e pleomórficos e células epiteliais necróticas descamadas no lúmen do apêndice). Por vezes a arquitetura pode ser cribriforme e haver a formação de micropapilas.

- Adenocarcinoma mucinoso:

Neoplasia com características claras de infiltração estromal, com glândulas anguladas ou arquiteturalmente complexas, por vezes em fitas de epitélio e acompanhadas por resposta estromal desmoplásica, sem componentes de células em anel de sinete.

- Adenocarcinoma pouco diferenciado (mucinoso) com células do anel de sinete:

Presença de células em anel de sinete, com numerosas células

infiltrativas em lagos de mucina

- Adenocarcinoma de células calciformes:

Neoplasia com características anfícrinas, composta em parte por células com grandes vacúolos de mucina e também com células neuroendócrinas e/ou de Paneth. Frequentemente, a mesma célula tem características exócrinas e endócrinas.

- Neoplasias neuroendócrinas:

Neoplasias usualmente compostas por blocos sólidos e/ou organoides de células com núcleos monomórficos, infiltrando variavelmente a submucosa e a parede do apêndice. Atualmente, como em todo o tubo digestivo, são graduadas em neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas grau 1, grau 2 e grau 3 de acordo com o índice mitótico e do Ki-67, e em carcinoma neuroendócrino nos casos pouco diferenciados.

1.4 Classificação e terminologia do componente peritoneal do PMP

- Mucina sem células epiteliais (mucina acelular):

Presença de mucina na cavidade peritoneal, ausência de células epiteliais neoplásicas.

- PMP com características histológicas de baixo grau:

Em meio a mucina, são 3 as características consideradas, incluindo celularidade baixa, citologia (atipia nuclear) de baixo grau e ausência de invasão tipo infiltrativa.

- PMP com características histológicas de alto grau:

Em meio a mucina, são 3 as características consideradas, incluindo celularidade alta (depósitos mucinosos hiper celulares avaliados no aumento de 20x), citologia (atipia nuclear) de alto grau e invasão tipo infiltrativa (caracterizada por glândulas de contornos irregulares ou anguladas em estroma desmoplásico, ou padrão de lagos de mucina contendo aglomerados de células tumorais), numerosas mitoses;

- PMP com células de anel de sinete:

Depósitos de tumor mucinoso de alto grau com células em anel de sinete.^{33, 35, 42}

1.5 Estadiamento do PMP

A 8ª. edição do estadiamento TNM fornece uma classificação para carcinoma do apêndice. Pela primeira vez contempla LAMN. Pacientes com a presença de mucina acelular no peritônio são classificados com IVa. O estadiamento IVb se aplica aos pacientes com a presença de epitélio mucinoso disseminado peritoneal.^{42, 44} O estadiamento está detalhado na tabela 1.

Tabela 1 - Resumo da classificação da 8ª edição do estadiamento TNM dos adenocarcinomas e neoplasias mucinosas do apêndice

Tumor Primário	
LAMN confinada ao apêndice (mucina acelular ou epitélio mucinoso pode se estender para dentro da <i>muscularis propria</i>)	Tis (LAMN)
O tumor invade a submucosa (não se aplica a LAMN)	T1
O tumor invade a <i>muscularis propria</i> (não se aplica a LAMN)	T2
O tumor invade a subserosa ou mesoapêndice (incluindo LAMN)	T3
O tumor perfura o peritônio visceral, incluindo tumor peritoneal mucinoso ou mucina acelular na serosa do apêndice ou mesoapêndice (incluindo LAMN)	T4a
O tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas	T4b
Linfonodos regionais	
Sem metástases em linfonodos regionais	N0
Metástase em um linfonodo regional	N1a
Metástase em 2 ou 3 linfonodos regionais	N1b
Depósitos tumorais na subserosa mesentérica ou tecidos peri cólicos não peritonizados, sem metástases em linfonodos regionais	N1c
Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais	N2
Metástases distantes	
Sem metástases distantes	M0
Apenas mucina acelular intraperitoneal	M1a
Apenas metástase intraperitoneal, incluindo epitélio mucinoso	M1b
Sem metástases peritoneais	M1c

Fonte: TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2017⁴⁴

1.6 Marcadores Tumorais e PMP

Os marcadores tumorais séricos CEA, CA19-9 e CA125 são usados na avaliação, diagnóstico e para monitorar a remissão do PMP. Seus níveis dosados no sangue no momento do diagnóstico também têm sido relacionados ao prognóstico e associados com sobrevida global e intervalo livre de progressão da doença, ainda que a utilização destes marcadores na previsibilidade de recorrência da doença não tenha sido bem caracterizada.^{11,}

^{27, 45} Os marcadores tumorais séricos podem também refletir a agressividade do tumor, embora nos dias atuais não esteja completamente elucidado qual conjunto de marcadores poderia permitir essa previsão de modo mais confiável.^{11, 27, 45-48}

Associação dos níveis séricos dos marcadores e a possibilidade de citorredução completa também é objeto de estudos retrospectivos. Se o CEA pré-operatório, CA19-9 e CA125 estiverem normais, é altamente provável que uma remoção completa do tumor seja alcançada. Quando todos três marcadores estão elevados no pré-operatório, a chance de uma remoção completa do tumor cai para 50%.²⁷

A elevação de pelo menos um marcador tumoral parece ocorrer em 70% dos pacientes com PMP apendicular. Especificamente em pacientes que apresentavam mucina acelular no peritônio, os níveis desses marcadores tumorais encontram-se aumentados apenas esporadicamente, possivelmente refletindo a ausência de células tumorais nos depósitos peritoneais mucinosos.^{27, 47} Mesmo após citorredução completa e quimioterapia intraperitoneal com hipertermia (HIPEC), a elevação pré-operatória dos marcadores tumorais teve impacto negativo significativo na sobrevida livre de doença e sobrevida global, independente do tipo histológico.⁴⁹

A dosagem sérica dos 3 marcadores no pré-operatório e no seguimento é recomendada por sociedades internacionais.^{11, 49}

1.6.1 CEA

O antígeno carcinoembrionário (CEA) faz parte de uma classe de antígenos oncofetais, produzidos dentro do feto normal, mas apenas em pequenas quantidades por células normais de adultos. O CEA foi descrito pela primeira vez em 1965, quando foi identificado um antígeno que estava presente no cólon fetal e no adenocarcinoma do cólon, mas que parecia estar ausente no cólon adulto saudável. Como a proteína foi detectada apenas em câncer e tecido embrionário, recebeu o nome de antígeno carcinoembrionário.⁵⁰⁻⁵² A família de genes CEA humanos está agrupada no cromossomo 19q e compreende 29 genes.⁵²

O CEA é um dos marcadores tumorais mais utilizados no carcinoma colorretal (CCR). No câncer colorretal, a elevação do CEA sérico é um fator prognóstico independente e está elevado em mais de 60% dos pacientes com CCR avançado. A sua dosagem sérica também é utilizada para detectar recorrência no pós-operatório.^{27, 50, 51}

As publicações sobre CEA e PMP associam uma elevação do marcador à extensão da doença peritoneal, maior taxa de recorrência e prognóstico significativamente pior.⁵²⁻⁵⁷ Os níveis de CEA aumentados no pré-operatório em mais de três vezes acima do limite superior associou-se com menor sobrevida livre de recorrência em 2 anos e menor sobrevida global no PMP.^{27, 47} A associação entre os níveis pré-operatórios de CEA e PCI elevados foi reportada em estudo retrospectivo com 449 pacientes diagnosticados com PMP.²⁷ A literatura, embora controversa, também demonstra que o marcador

tumoral CEA elevado no momento do diagnóstico pode ser melhor preditivo de prognóstico que o CA 19-9.⁴⁹

1.6.2 CA 19-9

O CA 19-9 é um antígeno de superfície celular. Foi detectado originalmente como um anticorpo monoclonal contra células da linhagem do carcinoma colorretal. Atualmente a dosagem sérica do CA 19-9 é útil no diagnóstico e monitoramento de adenocarcinomas de origem gastrointestinal, especialmente no câncer de pâncreas. No CCR avançado, encontra-se elevado em cerca de 45% dos pacientes.^{58, 59}

Este marcador pode fornecer informações importantes sobre o comportamento do PMP com origem no apêndice. Na literatura, a sensibilidade deste marcador varia de 60 a 90%, porém, quando realizada a imunohistoquímica nas células mucinosas do PMP, reportou-se forte expressão e imunopositividade do CA-19-9 em aproximadamente 90% dos casos.^{11, 49, 58}

No PMP o CA19-9 elevado no momento do diagnóstico associou-se com menor sobrevida livre de progressão de doença.^{49, 52-57} Em estudos retrospectivos, o CA 19-9 foi preditor de sobrevida independente de fatores prognósticos tradicionais, como histologia.^{46, 49, 60, 61} Também foi identificado um subgrupo de pacientes com PMP de baixo grau, mas com níveis séricos de CA 19-9 > 1000 U / ml que apresentou sobrevida global em 5 anos comparável a lesões de alto grau.⁶⁰ O CA19-9 também pode ser útil para diagnosticar a recorrência da doença após cirurgia citorrredutora e HIPEC.^{27, 46-49}

1.6.3 CA 125

O CA-125 é uma glicoproteína de alto peso molecular e mais comumente utilizada como marcador sérico no câncer de ovário e peritônio, nos quais ele apresenta níveis elevados em mais de 80% dos pacientes. Este antígeno é detectado por um anticorpo monoclonal (OC125), desenvolvido a partir de uma linhagem de células de carcinoma do ovário.⁶¹ Além dos carcinomas de ovário, a glicoproteína CA-125 é expressa em tecidos fetais e adultos. Pode ser encontrada no âmnio e em tecidos derivados do epitélio celômico, como pleura, peritônio e pericárdio. Também pode ocorrer a sua elevação em processos inflamatórios benignos do peritônio ou em tumores metastáticos para o ovário, como os tumores de Krukenberg.⁶²

Embora não pareça ser um marcador específico para células tumorais do PMP, a sua dosagem sérica elevada pode refletir a extensão da disseminação do tumor na superfície peritoneal.^{27, 57} Especificamente em relação ao PMP, o valor do marcador tumoral CA-125, no momento do diagnóstico, já foi independentemente associado à obtenção da citorredução completa.^{11, 27, 49}

Juntamente com os marcadores CEA e CA 19-9, a elevação do CA-125 é associada a maior taxa de recidiva, pior prognóstico e extensão da doença peritoneal.^{11, 27, 49, 57}

1.7 Tratamento das neoplasias mucinosas do apêndice e do *pseudomyxoma peritonei*

O tratamento cirúrgico continua sendo a melhor terapia para pacientes com neoplasias mucinosas do apêndice. Para o PMP, o objetivo da citorredução cirúrgica é a ressecção de toda a doença macroscópica. Quando este objetivo é alcançado, pode ser utilizada a HIPEC.^{1, 2, 11, 49}

A citorredução completa e a histologia do tumor são os principais fatores prognósticos no PMP.^{11-14, 19} Os avanços nas técnicas cirúrgicas, incluindo o uso de ressecções multiviscerais e a HIPEC, proporcionaram melhores resultados com ganhos de sobrevida e intervalo livre de doença. O tratamento locorregional na forma da citorredução associado a HIPEC, portanto, tem sido a terapia recomendada, com taxas de sobrevida livre de doença em dez anos que podem atingir 60-70%.^{1, 2, 11-14, 49, 63}

Estudos prospectivos de fase II e retrospectivos com grande número de casos, inclusive em pacientes com histologia de baixo e alto grau, demonstraram diminuição nas recidivas, maior intervalo livre de progressão da doença e maior sobrevida global em pacientes submetidos a citorredução mais HIPEC em comparação com procedimentos de citorredução isolados ou quimioterapia sistêmica paliativa.⁶³⁻⁶⁸

O papel do tratamento sistêmico com quimioterapia endovenosa no PMP não é bem estabelecido. Poucos benefícios e respostas são reportados, sem impacto na sobrevida global, sendo o tratamento sistêmico usualmente reservado para os casos de doença irrecetável e com intuito paliativo. A quimioterapia sistêmica não mostrou benefício em pacientes com doença de

baixo grau.^{11, 49} Um estudo reportou resposta parcial ou total de 30% em pacientes com PMP de alto grau que receberam quimioterapia sistêmica pré-operatória e, em seguida, foram submetidos a citorredução com HIPEC.⁶⁹ Terapia alvo e utilização de agentes não citotóxicos baseados na imunohistoquímica do tumor para a expressão da ciclooxigenase 2 e mutação do KRAS também não mostraram impacto significativo na sobrevida.⁷⁰ O regime de drogas como oxaliplatina, 5-fluorouracil, leucovorin, capecitabina e irinotecano, utilizadas para o tratamento de câncer colorretal, são as mais administradas no tratamento sistêmico do PMP, quando indicado.^{49, 69}

1.7.1 Avaliação da extensão e da ressecabilidade dos implantes peritoneais no PMP

A extensão das metástases peritoneais pode ser classificada de acordo com o índice de carcinomatose peritoneal (*Peritoneal Cancer Index – PCI*), que compreende tanto o tamanho do implante peritoneal como a distribuição dos nódulos na superfície peritoneal. Para o cálculo do PCI, dois planos transversais e dois planos sagitais são traçados, dividindo o abdômen em nove regiões. O plano transversal superior está localizado no aspecto mais baixo da margem subcostal e o plano transversal inferior é colocado na espinha ílica ântero-superior. Os planos sagitais terminam por dividir o abdômen em setores iguais. As regiões são numeradas de 1 a 8 no sentido horário, a partir do quadrante superior direito, sendo 0 a região central, a que compreende a cicatriz umbilical. Adicionalmente tem-se as regiões 9, 10, 11 e 12, que

subdividem o intestino delgado em jejuno proximal e distal e íleo proximal e distal (figura 1). A pontuação de 0 a 3 é atribuída levando-se em consideração a presença e o tamanho da lesão em cada região, sendo 0 sem tumor visível, 1 ponto com tumor até 0,5 cm, 2 pontos com tumor até 5 cm e 3 pontos com tumor visível maior que 5 cm. No caso de confluência e aderência de estruturas abdominais ou pélvicas que tenham como causa a doença, é automaticamente atribuído a pontuação 3, mesmo que sejam ocasionadas pela presença de pequenos implantes neoplásicos. A maior pontuação atribuída é a 39.^{1,2, 21, 29}

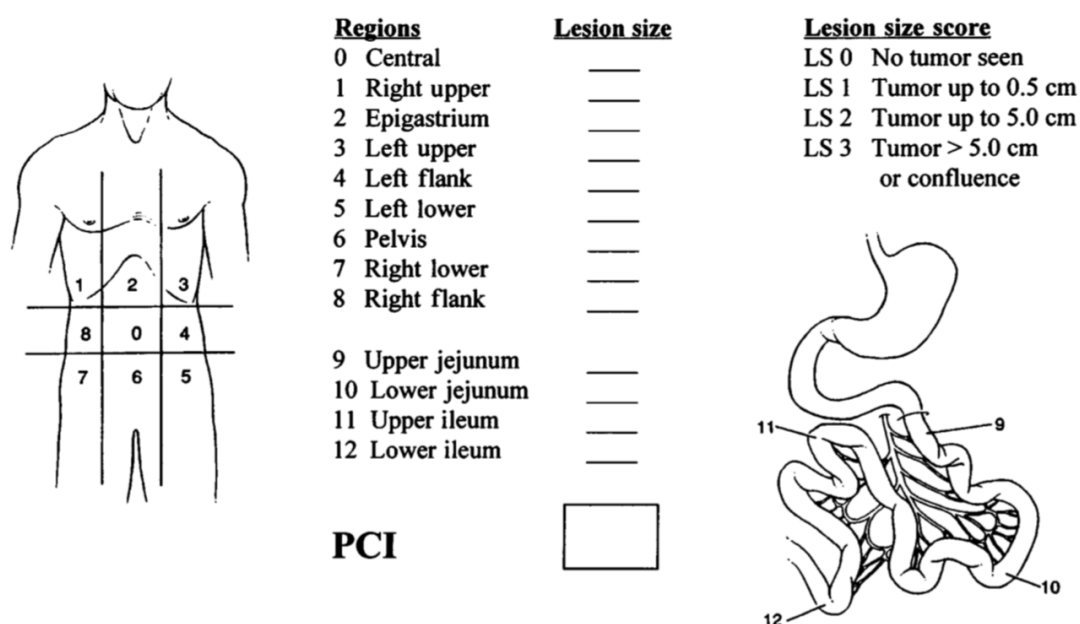


Figura 1 - Diagrama ilustrativo do Peritoneal Cancer Index (PCI).

Fonte: Sugarbaker PH. Successful Management of Microscopic Residual Disease in Large Bowel Cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1999 May 1;43(1):S15-25

Independente da pontuação do PCI, a localização dos implantes neoplásicos em alguns sítios anatômicos cruciais pode contraindicar uma citorredução. Tumores com invasão do trígono da bexiga, infiltração com invasão do hilo hepático e a presença de implantes na raiz do mesentério ou por grande extensão do intestino delgado e cólon cuja ressecção ocasione síndrome do intestino curto são fatores limitantes a ressecção. Em caso de presença de metástases à distância, a citorredução fica contraindicada, exceto em situações muito especiais em que as metástases também sejam ressecáveis.^{29, 59}

A laparotomia é considerada o melhor método para avaliar a extensão da doença peritoneal e ressecabilidade, entretanto envolve certa morbidade. A laparoscopia diagnóstica tem algumas vantagens, entre elas a via de acesso minimamente invasiva, a possibilidade de se obter amostras de neoplasia para exame anatomopatológico e evitar laparotomias desnecessárias quando não for possível a citorredução. Algumas limitações da laparoscopia são a difícil avaliação do pedículo hepático e limitada visualização da cavidade abdominal quando na presença de massas extensas, mucina espessa e *“omental cake”*.^{11, 71-74}

A tomografia computadorizada é o método de imagem mais utilizado no diagnóstico, estágio e seguimento pós-operatório do PMP, porém geralmente subestima a extensão da doença, com baixa sensibilidade para detecção de nódulos menores que 1,0 cm.^{75, 76} A sensibilidade de uma tomografia computadorizada na detecção de envolvimento do intestino delgado e envolvimento mesentérico, critérios de irressecabilidade, também é baixa e variou entre 8% e 55%.^{76, 77} A ressonância magnética é reconhecida como uma

alternativa à tomografia e considerada equivalente para o diagnóstico e seguimento. Os dados hoje existentes sobre o papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) em PMP são limitados, principalmente porque o método tem limitações no estadiamento de tumores mucinosos.⁷⁸

1.7.2 Tratamento das neoplasias mucinosas do apêndice na doença localizada no sítio primário

Pacientes com LAMN, margens negativas e sem evidência de perfuração ou envolvimento peritoneal podem ser tratados apenas com apendicectomia, sem a necessidade de colectomia parcial direita.^{11, 49} Estudos observacionais mostraram taxas de recorrência muito baixas para LAMN sem perfuração ou envolvimento peritoneal, o que é consistente com o comportamento indolente dessas neoplasias.^{79, 80} A presença de linfonodos acometidos na doença de baixo grau é rara, embora descrita na literatura.³³ A apendicectomia também é suficiente para o tratamento de HAMN, mas deve-se ter cuidado para excluir a presença de adenocarcinoma invasivo associado.⁷⁹⁻⁸² Em pacientes com adenocarcinoma do apêndice, a taxa de acometimento dos linfonodos regionais varia de 20% a 67%. Devido a este risco o adenocarcinoma localizado no apêndice deve ser tratado com colectomia direita, pois permite um estadiamento mais adequado e pode ter maior benefício terapêutico.^{83, 84} Quando na presença de metástases peritoneais, a colectomia parcial direita não é recomendada rotineiramente. Alguns estudos observacionais e retrospectivos não evidenciaram benefício de sobrevida na

ressecção do colón direito ou remoção de linfonodos clinicamente normais quando na presença do PMP. Faz-se a ressalva que a colectomia direita às vezes é necessária para se obter uma citorredução completa da doença peritoneal.^{11, 83-87}

1.7.3 Cirurgia de Citorredução, Ressecções Multiviscerais e Quimioterapia Intraperitoneal com Hipertermia para o tratamento do PMP

A obtenção de uma citorredução cirúrgica completa é o fator prognóstico independente mais importante em pacientes com PMP.^{11, 12, 13, 29, 49} Considerando que muito provavelmente existe penetração limitada da quimioterapia locorregional quando na presença de tumor macroscópico peritoneal residual, se todos os implantes neoplásicos visíveis puderem ser removidos, a doença residual microscópica poderia ser erradicada com a utilização de uma solução de perfusão com quimioterapia intraperitoneal perioperatória e hipertermia (HIPEC). Essa premissa parte de estudo experimental em que o tamanho do nódulo tumoral menor que 2,5 mm é o tamanho permeável para a quimioterapia intraperitoneal.^{1, 2, 11, 12, 21, 29, 49}

Os procedimentos na citorredução podem incluir ressecções de peritônio pélvico, mas também do diafragma, parietal e das goteiras parietocólicas direita e esquerda. Ressecções intestinais podem ser necessárias, assim como excisão do tumor nas superfícies do intestino e/ou mesentério. Outros órgãos como útero, ovários e trompas ou baço podem ser removidos quando há envolvimento da neoplasia.^{1, 2, 11-13, 21, 29, 49}

A via laparotômica é recomendada para a citorredução, por permitir a exploração cuidadosa de outras vísceras, em particular o cólon e os ovários. Caso existam, as aderências abdominais devem ser desfeitas antes do cálculo do PCI. Além disso, todo o abdome deve ser inspecionado quanto a sinais de mucina e disseminação peritoneal.^{2, 11, 13, 69} Altos índices de disseminação peritoneal da doença estão associados a menores taxas de citorredução, porém, inexistente uma contraindicação à ressecção baseada apenas no PCI. A localização do implante pode contraindicar a citorredução, caso a neoplasia esteja localizada em sítio anatômico crucial no qual a citorredução torna-se impossível. Infiltração intestinal extensa, cuja ressecção ocasione síndrome do intestino curto, invasão da base da bexiga ou infiltração do hilo hepático podem resultar em câncer residual invasivo, mesmo após a citorredução abdominal máxima, e também podem determinar mau prognóstico, apesar de eventual score favorável do PCI.^{1, 2, 11-13, 21, 29, 49, 69}

As citorreduções podem ser categorizadas de acordo com o tamanho da doença residual não ressecada. Elas são classificadas de acordo com o *completeness of cytoreduction score* (CC score) com pontuações de 0, 1, 2 e 3: CC-0, nenhuma doença residual visível; CC-1, tumor residual medindo até 2,5 mm; CC-2, tumores residuais medindo até 2,5 cm; e CC-3, com tumores residuais maiores que 2,5 cm. Esta classificação tem importância, considerando-se que 2,5 mm é o diâmetro de implante em que se acredita ser permeável pela quimioterapia intraperitoneal.^{1, 2, 29, 63-68, 88} A hipertermia associada ao procedimento potencializa a penetração da quimioterapia nos tecidos. À medida que os tecidos ficam amolecidos em resposta ao calor, a

pressão intersticial elevada da célula tumoral diminui e permite melhor penetração da droga.^{1, 2, 12, 13, 29, 63-68}

Durante a perfusão com hipertermia, realiza-se a infusão de solução contendo quimioterápico, administrada via intraperitoneal em vez da via intravenosa. Substâncias de grande peso molecular utilizadas na HIPEC, como a mitomicina C, permanecem na cavidade abdominal com alta concentração e por longos períodos de tempo, ocasionando terapia com dose intensa. A equipe cirúrgica é a responsável pela infusão da solução de quimioterapia, específica para o tratamento da neoplasia em questão, na cavidade peritoneal. A solução é infundida a uma temperatura, preferencialmente, de 41°C e mantida circulante na cavidade peritoneal através de máquina de perfusão conectada por tubos à cavidade abdominal. Para os casos de PMP, a droga mais utilizada é a mitomicina C, na dose de 35 mg/m², dividida em 3 doses, sendo 17,5 mg/m² inicialmente, seguidos de 8,8 mg/m² no minuto 30 e de 8,8 mg/m² no minuto 60, num total de 90 minutos. Outra opção terapêutica é o uso de 460 mg/m² de oxaliplatina em 2 L/m² de soro glicosado a 5% e perfusão por 30 minutos. Estes dois esquemas de HIPEC são os utilizados no ICESP. Não existe consenso na literatura se a perfusão deve ser realizada pela técnica com abdome fechado ou aberto, técnica também conhecida como “coliseum”.^{1, 11, 12, 29, 49, 64-68}

Esta terapia combinada, entretanto, é realizada apenas nos casos de citorredução completa ou ótima (CC-0 ou CC-1), e é factível em aproximadamente 60 a 70% dos casos de PMP.^{1, 2, 12, 13, 21, 29, 68} Os pacientes que permanecem com doença macroscópica residual após a cirurgia não serão beneficiados em ganho de sobrevida pelo tratamento, portanto apenas aqueles

pacientes em que será possível obter citorredução completa ou quase completa (CC0 ou CC1) devem ser submetidos a cirurgia agressiva com intuito curativo.^{1, 2, 11, 12, 29, 49} É atribuído o insucesso na citorredução principalmente quando o diagnóstico é feito em fases avançadas da doença e à distribuição e localização das metástases na superfície peritoneal, fatores que podem estar relacionados a histologia e associados a marcadores tumorais.^{11, 29, 49, 59, 68}

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Caracterização anatomopatológica de pacientes com *pseudomyxoma peritonei* submetidos a tratamento cirúrgico e associação com sobrevida global e sobrevida livre de doença.

2.2 Objetivo secundário

Associação dos níveis séricos pré-operatórios dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125 com sobrevida global, sensibilidade e especificidade para citorredução CC0-1.

3 MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo de coorte com revisão anatomopatológica e dos dados clínicos de pacientes com o diagnóstico de *pseudomyxoma peritonei* atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) no período de 2008 a 2018.

Obtiveram-se as lâminas dos espécimes cirúrgicos, bem como os laudos anatomopatológicos originais e os casos foram revisados. O trabalho foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP). Coletaram-se os dados clínicos dos pacientes por meio de registros médicos obtidos do prontuário eletrônico Tasy.

3.1 Amostra

Para identificação dos casos reviram-se os prontuários dos pacientes classificados sob os CIDs:

- C-181 Neoplasia Maligna do Apêndice Cecal;
- C-48 Neoplasia Maligna de Tecidos Moles Retro e Peritônio;
- C-480 Neoplasia Maligna do Retroperitônio;
- C-482 Neoplasia Maligna do Peritônio;

- C-488 Neoplasia Maligna do Retroperitônio com Lesão Invasiva;
- C-56 Neoplasia Maligna do Ovário;
- C-786 Neoplasia Maligna Secundária do Retroperitônio e do Peritônio;
- C-796 Neoplasia Maligna Secundária do Ovário.

Também foram revistos os procedimentos cirúrgicos classificados como:

- Citorredução
- Peritonectomia
- Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

3.2 Critérios de Inclusão e de Exclusão

3.2.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de PMP com origem no apêndice cecal definido pela presença de mucina na cavidade abdominal associada a tumoração ou neoplasia de histologia mucinosa em topografia do apêndice identificados por imagem, achado cirúrgico ou anatomopatológico;
- Disponibilidade das lâminas dos espécimes cirúrgicos nos arquivos da Divisão de Anatomia Patológica do ICESP-HCFMUSP;
- Ter realizado tratamento cirúrgico.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Ausência de tumoração ou neoplasia em topografia do apêndice cecal;
- Ausência de mucina disseminada na cavidade abdominal ou casos com mucina confinada apenas à área adjacente ao apêndice;
- PMP com origem em outros órgãos;
- Pacientes portadores de uma segunda neoplasia maligna;
- Lâminas dos espécimes cirúrgicos não disponíveis para revisão ou pouca representatividade de material histológico.

3.3 Revisão Anatomopatológica

Os laudos originais, as lâminas dos espécimes cirúrgicos dos implantes peritoneais e os espécimes do tumor primário do apêndice foram revisadas individualmente por um patologista dedicado a tumores do aparelho digestivo. A avaliação anatomopatológica foi padronizada, seguindo a padronização de 2019 da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a classificação das neoplasias mucinosas do apêndice e as observações do consenso de 2016 da Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI).^{33, 35} Avaliaram-se o grau histológico das lesões peritoneais (classificadas em mucina acelular, baixo ou alto grau e carcinoma com a presença de células em anel de sinete) e a lesão no sítio primário (apêndice).

3.4 Dados clínicos dos pacientes

Foram revisados nos prontuários dos pacientes data do diagnóstico, idade, sexo, índice de massa corpórea, tempo de início dos sintomas, ECOG ao momento da cirurgia, data da cirurgia no ICESP, data de recidiva e data do último contato ou óbito.

3.5 Avaliação do procedimento cirúrgico (citorredução)

Avaliou-se a extensão das metástases peritoneais no momento da cirurgia e verificada retrospectivamente na descrição cirúrgica e registrada de acordo com o PCI. O *completeness of cytoreduction score* (CC score) foi utilizado para avaliar doença residual não ressecada. Os pacientes foram classificados em citorredução completa ou quase completa (CC0-1) ou presença de doença macroscópica residual (CC2-3) e considerados irressecáveis.^{1, 2, 21}

Os dados operatórios coletados incluíram: tempo cirúrgico, transfusão de hemoderivados, procedimentos cirúrgicos associados, aplicação ou não de HIPEC e complicações graus III-V de acordo com a classificação de Clavien-Dindo em até 60 dias de pós-operatório.⁸⁹

3.6 Marcadores Tumorais

Foram revisados retrospectivamente os valores dos marcadores tumorais CA-125, CEA e a CA-19-9 dosados no sangue dos pacientes durante a avaliação pré-operatória em até 3 meses que antecederam a cirurgia.

São considerados valores séricos normais para o CA-125 até 35 U/ml, e para o CA-19-9 até 37 U/ml. O CEA é considerado normal até 10 ng/ml para os pacientes fumantes e até 5 ng/ml para os não fumantes. Todos os marcadores foram dosados no ICESP pelo método de eletroquimioluminescência.

3.7 Seguimento dos pacientes

O seguimento dos pacientes foi realizado de acordo com a rotina institucional em consultas periódicas a cada 3-6 meses nos primeiros 5 anos e anualmente a partir do 5º ano com exame físico e métodos de imagem.

3.8 Análise Estatística

Analisou-se a gradação das metástases peritoneais em relação à sobrevida global e sobrevida livre de doença, bem como sua distribuição nos pacientes submetidos a citorredução CC0-1 ou CC2-3. A expressão ou não dos

marcadores tumorais CA-125, CEA e CA19-9 também foram associadas a sobrevida global.

Para análise da sobrevida, utilizou-se o método de Kaplan-Meier aplicado a cada uma das variáveis estudadas. A análise estatística de comparações foi feita por meio do teste de log-rank.^{90, 91} A sobrevida global foi calculada da data do diagnóstico ao óbito ou última data de seguimento. A sobrevida livre de doença foi calculada da data da cirurgia até a data de recidiva documentada por métodos de imagem.

Para avaliar a sensibilidade e a especificidade das variáveis CEA, CA 19-9 e CA-125 foram calculadas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), as áreas embaixo da curva e seus respectivos intervalos de confiança com o objetivo de comparar a acurácia de cada marcador na predição de obtenção de citorredução CC0-1 ou CC2-3.

As variáveis qualitativas foram apresentadas pelas frequências e percentagens. Para as variáveis quantitativas, foram apresentadas a média, a mediana, o desvio padrão, o mínimo e o máximo.

A verificação da associação dos resultados obtidos para as variáveis qualitativas analisadas com as características clinicopatológicas foi realizada através do teste qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

Será adotado nível de significância de 0,05 (5%) e valores descritivos (P) inferiores a esse serão considerados significantes.

As análises foram realizadas no software estatístico IBM SPSS for Windows version 25 ©.

3.9 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP). Parecer número 1.781.569. (Apêndice 1)

4 RESULTADOS

De um total de 1.696 pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna abdominal com origem no apêndice, peritônio, retroperitônio, ovário ou que tiveram os procedimentos cirúrgicos classificados como citorredução, peritonectomia ou quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, 109 apresentavam neoplasia primária do apêndice cecal. Entre estes, 13 apresentavam tumor primário do apêndice com histologia colorretal, 10 com tumor neuroendócrino e os 86 casos restantes apresentavam relato em prontuário de tratar-se de PMP e/ou apresentavam disseminação de mucina para a cavidade peritoneal e foram o objeto da revisão anatomopatológica.

Entre os 86 casos selecionados, 3 pacientes não realizaram cirurgia pois foram considerados irressecáveis através de métodos de imagem no pré-operatório, devido a infiltração do hilo hepático em 1 dos pacientes e presença de metástase pleural em 2. Nove foram excluídos após a revisão anatomopatológica. Três casos apresentavam neoplasia restrita ao apêndice ou mucina apenas no mesoapêndice e sem disseminação para a cavidade abdominal, em 2 casos as lâminas não estavam disponíveis para revisão, 2 pacientes apresentavam uma segunda neoplasia maligna em atividade, 1 paciente não tinha representatividade histológica da lesão peritoneal e 1 paciente apresentava *pseudomyxoma peritonei* com origem em outro órgão, sem lesão no apêndice cecal. Posteriormente, decidiu-se também excluir da análise as duas pacientes que apresentavam metástases peritoneais com

células em anel de sinete, visto a pouca representação na coorte. Setenta e dois pacientes constituíram a amostra final. (Figura 2)

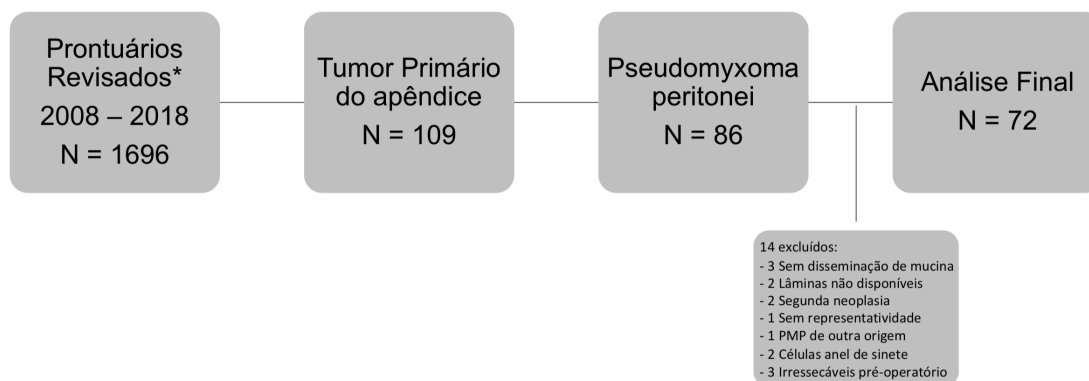


Figura 2 - Diagrama demonstrando a seleção dos casos

*Diagnóstico de neoplasia maligna abdominal com origem no apêndice, peritônio, retroperitônio, ovário ou com procedimentos cirúrgicos classificados de citorredução, peritonectomia ou quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
PMP = Pseudomyxoma peritonei

4.1 Características da amostra

As médias e medianas de idade foram 51,91 e 51,33 anos respectivamente. Cinquenta e um pacientes (70,8%) eram do sexo feminino e 21 (29,2%), do sexo masculino. As médias e medianas do índice de massa corpórea foram 27,25 e 26,25 respectivamente. O tempo médio em que os pacientes reportaram algum sintoma foi de 7,1 meses e mediana de 5 meses. No momento da cirurgia, 30 (42,9%), 30 (42,9%), 9 (12,9%) e 1 (1,4%) pacientes apresentavam ECOG 0, 1, 2 e 3 respectivamente. (tabela 2)

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com *pseudomyxoma peritonei*

Variáveis		N=72	%
Idade	Mediana (min –máx)	51,91 (21-77)	
Tempo de início dos sintomas (meses)	Mediana (min –máx)	5 (0 -36)	
Índice de massa corpórea (IMC)	Mediana (min –máx)	26,2 (17,9 – 48,70)	
Sexo			
	Masculino	21	29
	Feminino	51	71
ECOG			
	0	30	42,9
	1	30	42,9
	2	9	12,9
	3	1	1,4

4.2 Caracterização anatomopatológica

Os implantes eram de baixo grau em 41 (56,9%) dos pacientes, de alto grau em 21 (29,2%) e 10 (13,9%) apresentavam mucina acelular. (Figuras 3 e 4)

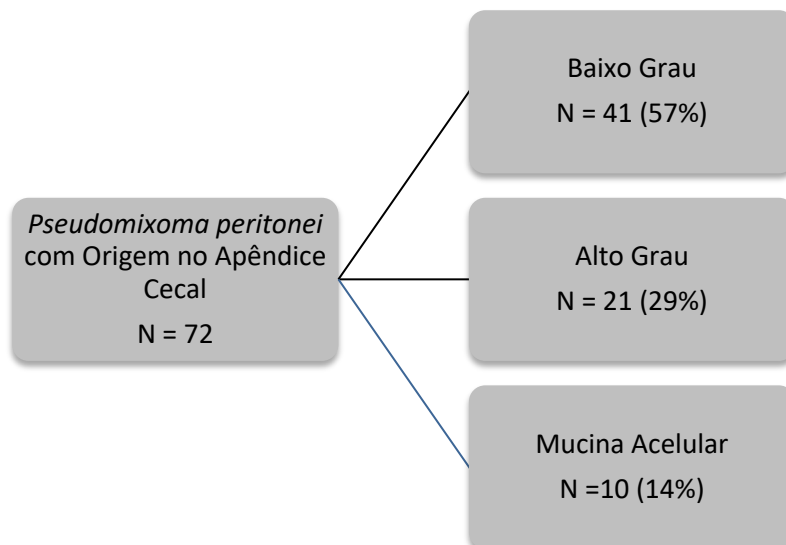


Figura 3 - Distribuição dos casos de acordo com o grau histológico de pacientes com *pseudomyxoma peritonei* incluídos no estudo

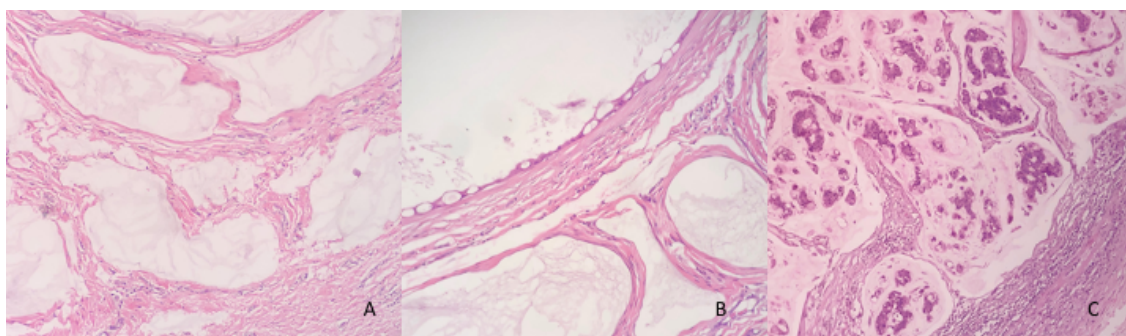


Figura 4 - Fotografias em microscópio demonstrando os implantes peritoneais do pseudomixoma peritonei de acordo com o grau. Hematoxilina-eosina, aumento em 200x. A – Mucina acelular: Lagos de mucina acelular dissecando o tecido conjuntivo do peritônio; B – Implantes de baixo grau: Lagos de mucina parcialmente circundados por delicada fita de epitélio neoplásico com atipias nucleares discretas; C - Lagos de mucina nos quais estão imersos numerosos grupos de células neoplásicas com atipias nucleares importantes.

Caracterizou-se o sítio primário em 45 pacientes; desse total 1 (2,2%) apresentava lesão serrilhada sem displasia, 13 (28,9%) lesão serrilhada com

displasia, 18 (40%) *LAMN*, 7 (15,6%) *HAMN*, 5 (11,1%) adenocarcinoma e 1(2,2%) com adenocarcinoma com células em anel de sinete. (Figura 5 e Tabela 3)

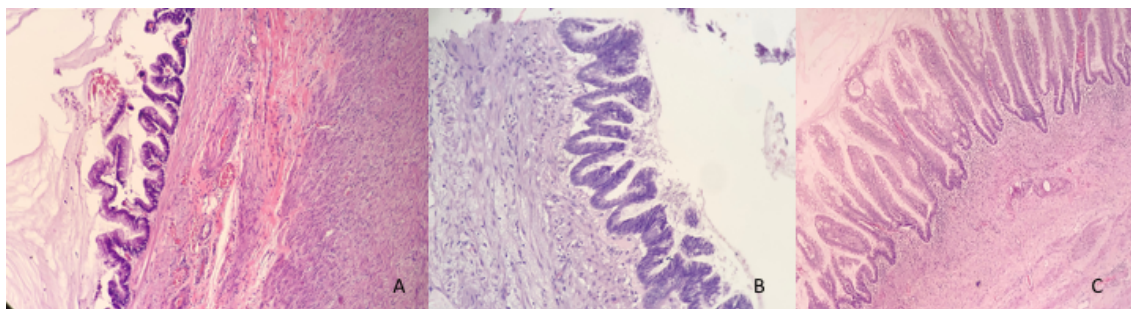


Figura 5 - Fotografias em microscópio demonstrando lesões mucinosas primárias do apêndice. Coloração de hematoxilina-eosina e aumento 200x. A – LAMN: Fita de epitélio neoplásico disposto em monocamada diretamente sobre córion hialinizado, não há lâmina própria. As atipias nucleares e a despolarização nuclear são relativamente discretas; B – HAMN: Fita de epitélio neoplásico disposto em monocamada diretamente sobre córion hialinizado, não há lâmina própria. As atipias nucleares são mais acentuadas e há maior despolarização nuclear; C - Lesão Serrilhada séssil: Caracterizada por proliferação vilotubular onde a base das criptas é frequentemente alargada ou dicotomizada. Ao contrário do LAMN e do HAMN, nesta lesão há preservação da lâmina própria.

Tabela 3 – Relação entre a lesão do sítio primário e o grau da lesão peritoneal em pacientes com PMP

Tumor no Sítio Primário (Apêndice)	N	%
Lesão Serrilhada sem displasia	1	2,2
Lesão Serrilhada com displasia	13	28,9
LAMN	18	40
HAMN	7	15,6
Adenocarcinoma	5	11,1
Células em anel de sinete	1	2,2

N=45

Entre os pacientes que apresentavam implantes de mucina acelular no peritônio (N=10), o apêndice foi caracterizado em 7 (70%), 4 apresentavam LAMN no apêndice, 2 HAMN e 1 adenocarcinoma. Dos pacientes com baixo grau (N= 41), o sítio primário foi caracterizado em 23 (56%), sendo uma lesão serrilhada sem displasia, 8 lesões serrilhadas com displasia, 10 LAMN e 4 HAMN. Entre os pacientes com metástases peritoneais de alto grau (N=21) as lesões do sítio primário foram caracterizadas em 11 (52%) casos, sendo 5 apresentando lesão serrilhada com displasia, 4 LAMN, 1 HAMN, 4 adenocarcinoma e 1 com células em anel de sinete. (Tabela 4).

Tabela 4 - Correlação da lesão do sítio primário e o grau no peritônio

Tumor no Sítio Primário	Mucina Acelular (N=10)	Baixo Grau (N=41)	Alto Grau (N=21)
Lesão Serrilhada sem displasia	0	1 (2%)	0
Lesão Serrilhada com displasia	0	8 (19%)	5 (23%)
LAMN	4 (40%)	10 (24%)	4 (19%)
HAMN	2 (20%)	4 (9%)	1 (5%)
Adenocarcinoma	1 (10%)	0	4 (19%)
Células em anel de sinete	0	0	1 (5%)
Primário não caracterizado	3 (30%)	19 (46%)	6 (29%)

4.3 Tratamento cirúrgico

Entre os 72 pacientes da coorte, 44 (61,1%) foram submetidos a citorredução CC0-1 [CC0 n= 39 (54,2%); CC1 n = 5 (6,9%)] enquanto 28 (38,9%) dos que foram submetidos a cirurgia permanecerem com doença macroscópica residual, sendo classificados como CC2-3 [CC2 n = 6 (8,3%) ; CC3 n = 22 (30,6%)]. Considerando os submetidos a citorredução CC0-1, 34 (77%) foram submetidos a HIPEC. Três pacientes com citorredução CC1 não receberam HIPEC. A droga utilizada na perfusão foi a mitomicina em 28 pacientes e oxaliplatina em 6 (Tabela 5). Os motivos de irressecabilidade detectados no intra-operatório foram infiltração do hilo hepático em 7 (25%), infiltração do intestino delgado ou da raiz do mesentério em 6 (21%), infiltração do duodeno em 1 (4%) ou uma combinação destes fatores em 14 (50%) dos pacientes.

Tabela 5 - Descrição dos casos submetidos a citorredução e classificação de acordo com doença residual

Citorredução de acordo com doença residual	N	%	HIPEC(%)
Citorredução CC0 - 1	44	61%	34 (77%)
Citorredução CC2 - 3	28	39%	-

Os procedimentos cirúrgicos associados a citorredução estão descritos na tabela 6 e incluíram colectomia direita, histerectomia, anexectomia, retossigmoidectomia, ressecção do intestino delgado ou outros segmentos do colón, ressecção do peritônio parietal ou de goteiras parieto-cólicas, ressecção do peritônio do diafragma direito e/ou parte da musculatura, colecistectomia, ressecção da cápsula hepática, esplenectomia, ressecção da cauda do pâncreas, omentectomia e ileostomia ou colostomia.

Tabela 6 - Procedimentos cirúrgicos associados a citorredução CC0-1*

Procedimentos associados	N (%)
Colectomia direita	24 (55%)
Histerectomia	18 (41%)
Anexectomia	20 (45%)
Retossigmoidectomia	22 (50%)
Outros segmentos intestinais	19 (43%)
Peritônio parietal/goteiras	39 (89%)
Diafragma direito	31 (70%)
Colecistectomia	8 (18%)
Cápsula hepática	28 (64%)
Esplenectomia	18 (41%)
Cauda do pâncreas	7 (16%)
Omento	37 (84%)
Ileostomia ou colostomia	17 (39%)

*N=44, pacientes submetidas a citorredução CC0-1

O PCI estava descrito em 43 (59,7%) pacientes. O valor médio e a mediana foram 22,48 e 23 no grupo da citorredução CC0-1 e de 36,8 e 36 no grupo da citorredução CC2-3. (tabela 7)

Tabela 7 - Descrição do PCI nos grupos de citorredução CC0-1 e CC2-3

PCI	Média	Mediana	<i>p</i>
Todos os casos ¹	29	30	
Citorredução CC0-1	22,48	23	0,03**
Citorredução CC2-3	36,8	36	

¹Todos os casos com PCI descrito, n=43

**Teste U de Mann-Whitney

Entre os casos submetidos a citorredução CC0-1, a média e mediana de internação foram de 19,45 e 13 dias. O tempo cirúrgico médio e mediano foram de 669,5 e 675 minutos respectivamente. Dezesesseis pacientes receberam transfusão de hemoderivados durante o procedimento cirúrgico ou nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Dezoito (41%) pacientes apresentaram complicações grau III-V pela escala de Clavien-Dindo, sendo 8 pacientes com complicações Grau III, incluindo 4 re-laparotomias, 7 com complicações grau IV e 3 com complicação grau V, ou seja, óbito no pós-operatório. (Tabela 8)

Tabela 8 - Variáveis dos procedimentos cirúrgicos no grupo de citorredução CC0-1*

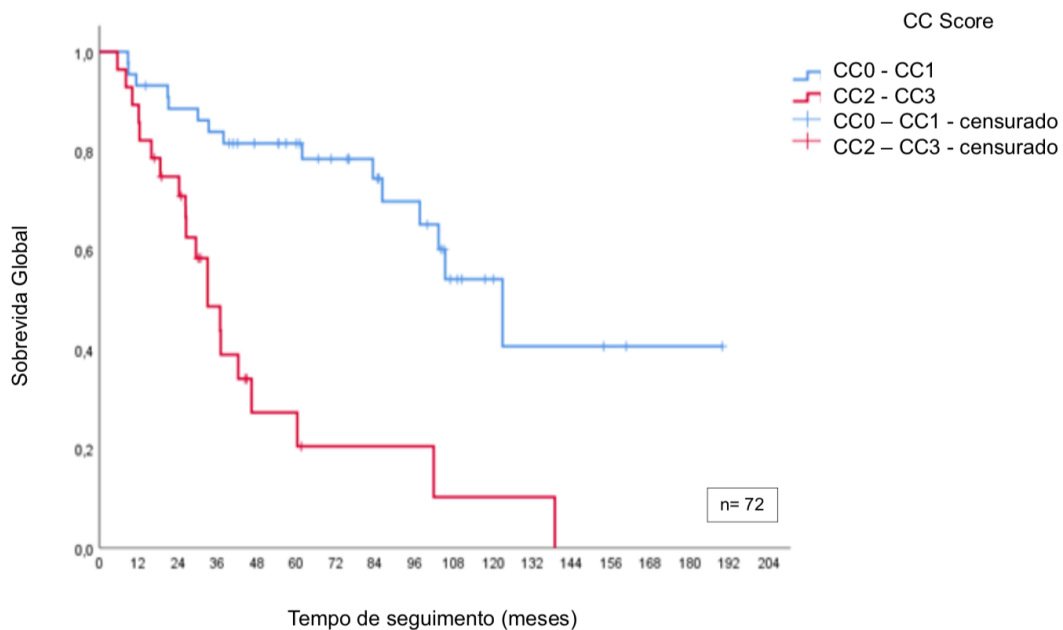
Variáveis		N(%)
Internação (dias)	Mediana (mín – máx)	13 (4 – 58)
Tempo cirúrgico (minutos)	Mediana (mín – máx)	675 (300 – 1225)
Transfusão de Hemoderivados	Concentrado de Hemácias	16 (37%)
	Plasma Fresco Congelado	5 (11%)
Complicações Clavien - Dindo	III	8 (18%)
	IV	7 (16%)
	V	3 (7%)

*N=44

Analizou-se a citorredução para cálculo e estimativa de sobrevida como fator independente. Os pacientes com citorredução CC0-1 tiveram sobrevida maior, de 122,81 meses (95% CI 95,38 -150,23) comparativamente com os pacientes que permaneceram com doença residual (CC2-3), que apresentaram sobrevida mediana de 32,92 meses (95% CI 22,80 - 43,04), $p < 0,0001$. (Tabela 9 e Gráfico 1)

Tabela 9 - Mediana de sobrevida global nos pacientes submetidos a citorredução CC0-1 e CC2-3

Citorredução	N	Mediana	95% Intervalo de Confiança	
			Mínimo	Máximo
CC0-1	44 (61%)	122,8	95,38	150,23
CC2-3	28 (39%)	32,92	22,80	43,04
Todos os casos	72 (100%)	97,57	75,95	119,19



Log Rank = 20,38; $p < 0,0001$

Gráfico 1 - Curva de sobrevida global de acordo com a citorredução CC0-1 ou CC2-3.

4.4 Características Clínicas e Anatomopatológicas e Distribuição nos Grupos de Citorredução

Idade, sexo, ECOG, índice de massa corpórea, tempo de início dos sintomas e gradação dos implantes peritoneais foram analisados e comparados entre os grupos. (Tabela 10)

Tabela 10 - Dados clínicos e anatomopatológicos de acordo com os grupos de citorredução

	Citorredução CC0-1 (n=44)	Citorredução CC2-3 (n = 28)	p
Mediana da Idade em anos (mín-máx)	51 (25 – 77)	53 (21 – 77)	0,48*
Sexo			
<i>Feminino</i>	34 (77,3%)	17 (60,7%)	0,13***
<i>Masculino</i>	10 (22,7%)	11 (39,3%)	
ECOG			
0	27 (61%)	3 (11%)	<0,001**
1	14 (30%)	17 (61%)	
2	4 (9%)	6 (21%)	
3	0	2 (7%)	
IMC			
Mediana (mín-máx)	27,7 (19,8 – 48,7)	24,5 (17,9 – 34,8)	0,03*
Sintomas em meses			
Mediana (mín-máx)	4 (0 – 36)	6 (1 -24)	0,1*
PCI			
Mediana (mín-máx)	23 (6 – 36)	36 (26 – 39)	0,03*
Grau dos Implantes Peritoniais			
<i>Mucina Acelular, n=10</i>	10 (100%)	0	<0,01***
<i>Baixo Grau, n=41</i>	20 (49%)	21 (51%)	
<i>Alto Grau, n=21</i>	14 (66,6%)	7 (33,3%)	

*Teste U de Mann-Whitney test; ** Teste exato de Fisher; ***Teste qui-quadrado de Pearson

4.5 Análise do grau histológico e sobrevida global

Analisou-se o grau histológico do implante peritoneal para cálculo e estimativa de sobrevida como fator independente em toda coorte e separadamente no grupo submetido a citorredução CC0-1.

O tempo mediano de seguimento de toda a coorte (N= 72) foi de 44,84 meses com sobrevida mediana de 97,58 meses (95% CI 75,96 - 119,19). A sobrevida mediana foi de 97,57 meses (95% CI 38,64 - 156,50) e 86,17 meses (95% CI 37,42 - 134,92) para os pacientes com implantes de baixo (N= 41; 57%) e alto grau (N= 21; 29%) respectivamente, sendo que a mediana de sobrevida dos pacientes com mucina acelular (N=10; 14%) não foi alcançada pelo baixo número de eventos ou óbitos, com $p= 0,14$. (Tabela 11 e Gráfico 2)

Tabela 11 - Mediana de sobrevida global de pacientes com *pseudomyxoma peritonei* separados de acordo com o grau do implante peritoneal.

Grau	N	Mediana (meses)	95% Intervalo de Confiança		p
			Mínimo	Máximo	
Mucina Acelular	10	-	-	-	0,149
Baixo Grau	41	97,57	38,64	156,50	
Alto Grau	21	86,17	37,42	134,92	

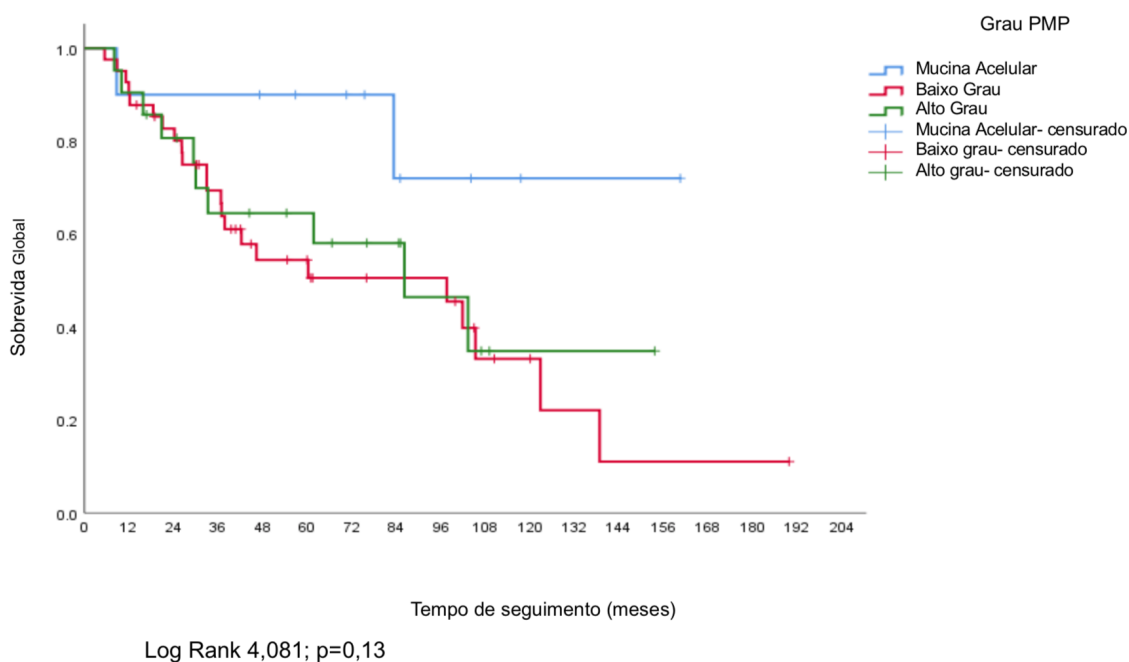


Gráfico 2 - Curva de sobrevida global em pacientes com diagnóstico de *pseudomyxoma peritonei* divididos por grau

A sobrevida global também foi estimada especificamente no grupo submetido a citorredução CC0-1 (N= 44). Os pacientes com baixo grau (N= 20, 44%) tiveram mediana de sobrevida de 122,80 meses (95% CI 96,64 - 148,97) comparativamente com o grupo de alto grau (N= 14, 43%), que teve sobrevida de 103,29 meses (95% CI 62,54 - 144,04), $p= 0,638$. A mediana de sobrevida dos pacientes com mucina acelular (N= 10, 23%) não foi alcançada. Tal diferença não foi estatisticamente significativa, $p=0,63$. (Tabela 12 e Gráfico 3)

Tabela 12 - Mediana da sobrevida global em pacientes com *pseudomyxoma peritonei* submetidos a citorredução CC0-1 e divididos por grau histológico do implante peritoneal.

Grau e CC0-1	N	Mediana (meses)	95% Intervalo de Confiança		p
			Mínimo	Máximo	
Mucina Acelular	10	-	-	-	0,63
Baixo Grau	20	122,8	96,64	148,97	
Alto Grau	14	103,29	62,54	144,04	

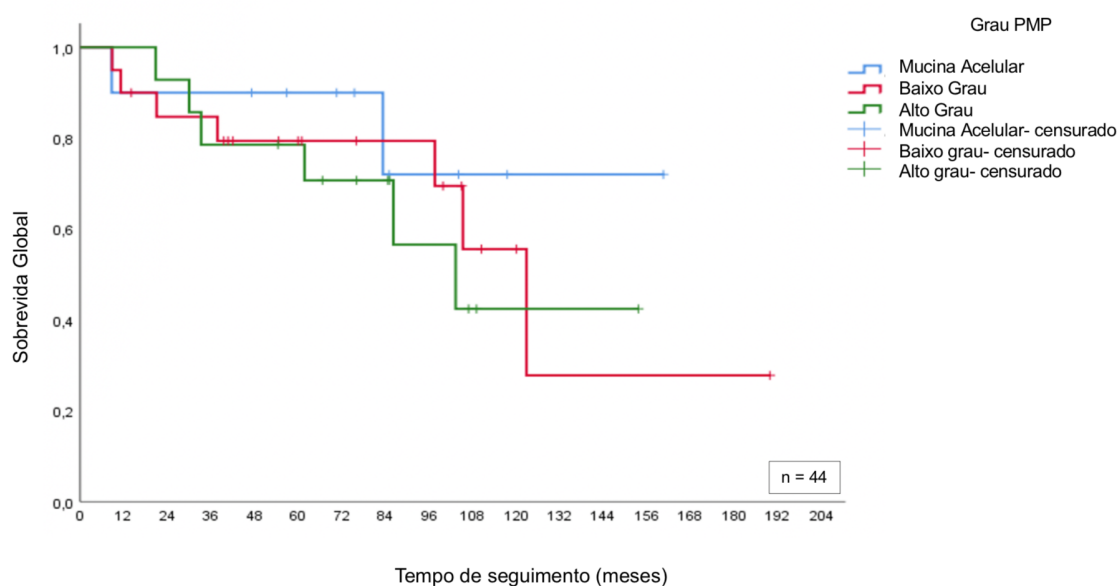
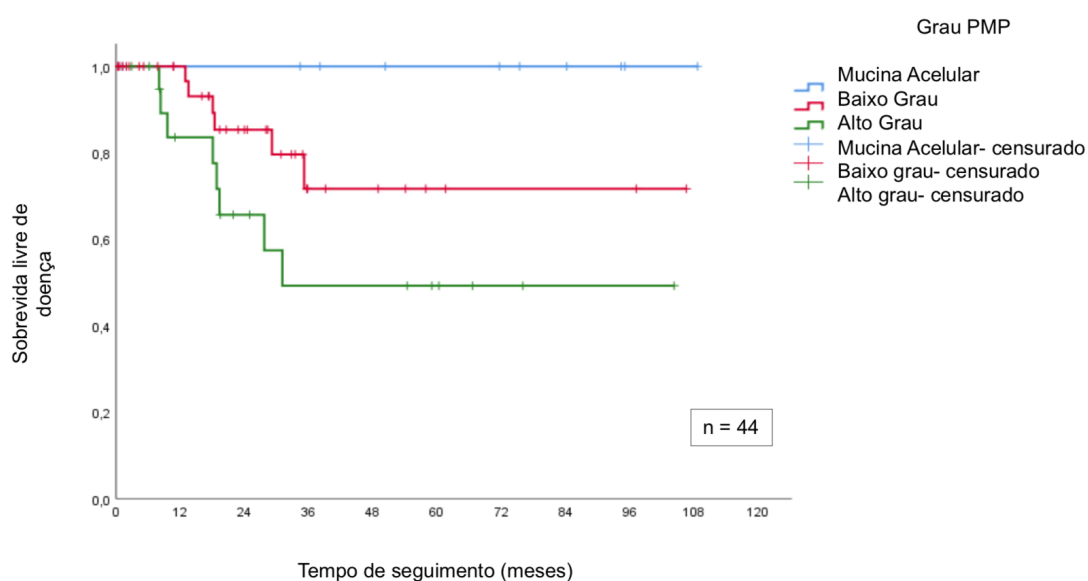


Gráfico 3 - Curva de sobrevida global em pacientes submetidos a citorredução CC0-1 e divididos por grau histológico

A sobrevida livre de doença também foi estimada especificamente no grupo submetido a citorredução CC0-1 (N= 44). A mediana não foi alcançada

em nenhum dos grupos, porém, foi observado maior média de sobrevida livre de doença no grupo de pacientes com mucina acelular e baixo grau, que foi estatisticamente significativa ($p= 0,02$). A média de sobrevida livre de doença foi de 92,03 meses (95% CI 78,82-104,23), 75,58 meses (95% CI 61,71-89,44) e 60,98 meses (95% CI 39,17-82,79), respectivamente nos pacientes com implantes de mucina acelular, baixo grau e alto grau. (Gráfico 4).



Log Rank 7,74; $p = 0,02$

Gráfico 4 - Curva de sobrevida livre de doença nos pacientes submetidos a citorredução CC0-1 de acordo com o grau histológico

4.6 Análise dos marcadores tumorais e sobrevida global

Foi calculada a sobrevida global de acordo com a expressão ou não dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125.

4.6.1 CA 19-9

Sessenta e nove pacientes haviam dosado o marcador CA 19-9 em até 3 meses antecedentes à cirurgia. Aqueles que expressavam o marcador (N= 39, 56,5%) tiveram mediana de sobrevida menor, de 36,89 meses (95% CI 23,05 - 50,73) comparativamente com pacientes que não expressavam o marcador (N= 30, 43,5%) onde a mediana de sobrevida não foi alcançada. Tal diferença foi estatisticamente significativa, com $p= 0,001$. (Tabela 13 e Gráfico 5).

Tabela 13 - Mediana da sobrevida global em pacientes com *pseudomyxoma peritonei* de acordo com a expressão do marcador CA 19-9

CA19-9 (U/mL)	N	Mediana (meses)	95% Intervalo de Confiança		p
			Mínimo	Máximo	
Normal	30 (43,5%)	-	-	-	<0,001
Elevado	39 (56,5%)	36,9	23,1	50,7	
Geral	69 (100%)	97,6	49,7	145,5	

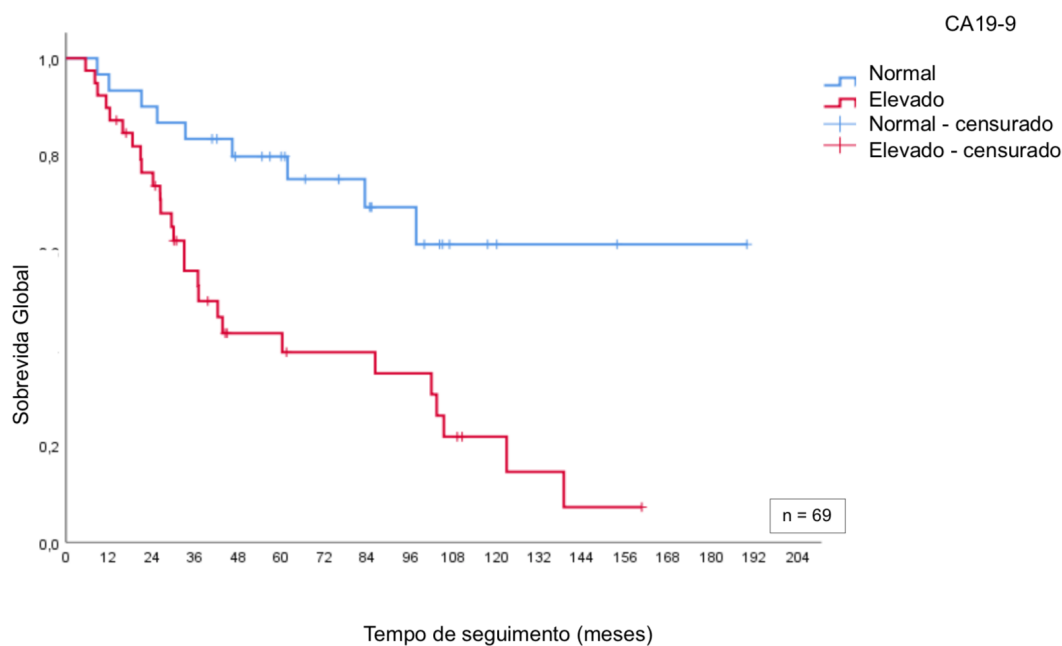


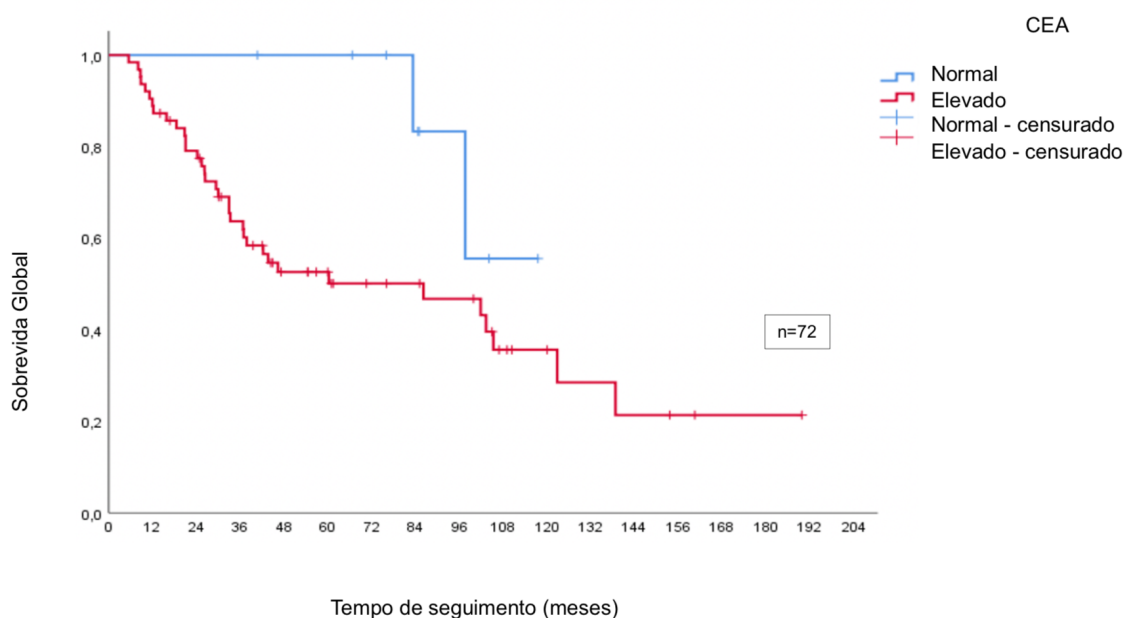
Gráfico 5 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o marcador tumoral CA 19-9

4.6.2 CEA

Setenta e dois pacientes haviam dosado o CEA, 9 (12,5%) com valor normal e 63 (87,5%) com valor elevado. A mediana de sobrevida nos pacientes com CEA elevado foi de 31,51 meses (95% CI 24,41 - 147,94) e o grupo com CEA normal não atingiu a mediana, porém tal diferença não foi estatisticamente significativa, $p = 0,077$. (Tabela 14 e Gráfico 6)

Tabela 14 - Mediana da sobrevida em pacientes com *pseudomyxoma peritonei* de acordo com a expressão do CEA

CEA (ng/mL)	N	Mediana (meses)	95% Intervalo de Confiança		p
			Mínimo	Máximo	
Normal	9 (13,5%)	-	-	-	0,07
Elevado	63 (87,5%)	86,17	24,4	147,9	
Geral	72 (100%)	97,6	58,5	136,6	



Log Rank 3,13; p = 0,07

Gráfico 6 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o CEA.

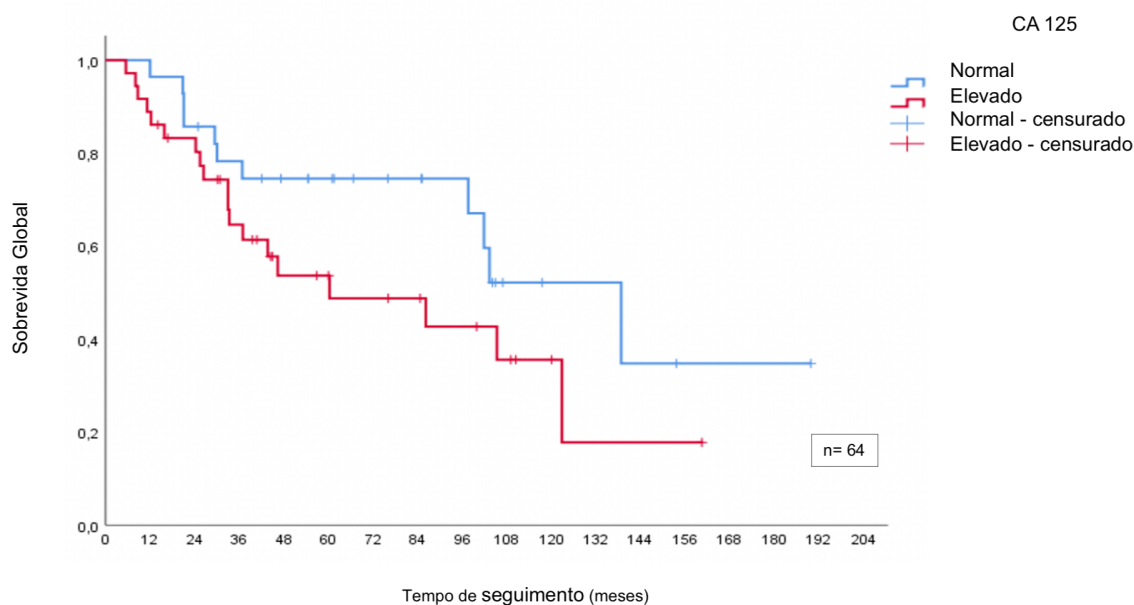
4.6.3 CA-125

Sessenta e quatro pacientes haviam dosado o CA-125; 28 (44%) apresentavam o valor normal e 36 (56%), elevado. A estimativa de sobrevida

mediana dos pacientes com o marcador normal foi maior, de 138,74 meses (95% CI 91,00 - 186,48) comparativamente com o grupo que apresentava marcador elevado, que foi de 60,22 meses (95% CI 8,18 - 112,26), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa, $p= 0,115$. (Tabela 15 e Gráfico 7)

Tabela 15 - Mediana da sobrevida global em pacientes com *pseudomyxoma peritonei* de acordo com a expressão do CA-125.

CA125 (U/mL)	N	Mediana (meses)	95% Intervalo de Confiança		p
			Mínimo	Máximo	
Normal	28 (44%)	138,7	91,0	186,5	0,11
Elevado	36 (56%)	60,2	8,2	112,3	
Geral	64 (100%)	103,3	83,4	123,2	



Log Rank = 2,47; $p= 0,11$; $n= 64$

Gráfico 7 - Curva de sobrevida global em pacientes que expressavam ou não o CA-125.

4.7 Sensibilidade e especificidade dos marcadores tumorais em relação a obtenção de citorredução

A sensibilidade e especificidade dos valores do CEA, CA 19-9 e CA-125 foram calculadas em relação à citorredução. Também foram obtidos os valores mínimos e máximos, a média e a mediana. (Tabela 16)

Tabela 16 - Valores médios, mediana, máximo e mínimo dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125 dosados no pré-operatório

Marcador	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	CA125 (U/mL)
Média	94,3	262,4	68,4
Mediana	30	23	39
Máximo	1280	3597	322
Mínimo	0,9	0,5	3,9

O valor de corte selecionado foi de 24, 625, 125 para os marcadores CEA, CA 19-9 e CA-125 respectivamente, com o objetivo de selecionar a melhor especificidade, ou seja, em que não seria possível atingir citorredução CC0-1. (Tabela 17)

Tabela 17 - Valores de corte dos marcadores CEA, CA 19-9 e CA-125 em prever a citorredução CC0-1

Marcador	ROC AUC	Melhor Valor de Corte			Valor de Corte Padrão		
		Valor de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor de Corte	Sensibilidade	Especificidade
CEA (ng/mL)	0,75	240	17%	73%	5	100%	78%
CA19-9 (U/mL)	0,81	625	21%	100%	37	91%	65%
CA125 (U/mL)	0,63	125	17%	90%	35	70%	51%

4.7.1 Comparativo e Curvas ROC

Com o intuito de comparar a acurácia dos três marcadores entre si construíram-se curvas ROC para CEA, CA 19-9 e CA-125. O gráfico 8 mostra a comparação de todas as curvas e a associação com a citorredução.

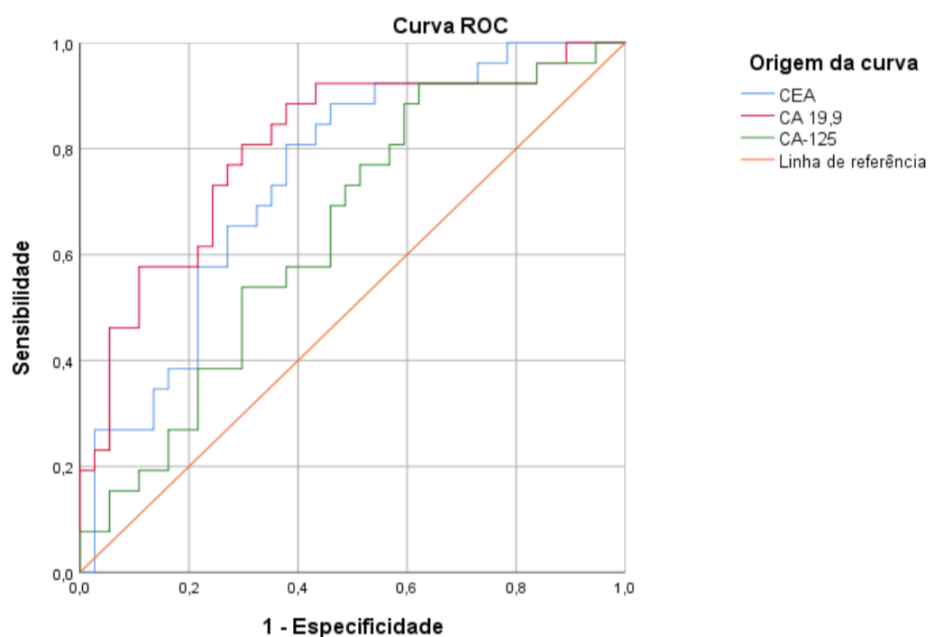


Gráfico 8 - Curvas ROC para os marcadores CEA, CA 19-9 e CA-125

Calcularam-se as áreas sob a curva (ASC) do CEA, CA 19-9 e CA-125, que foram 0,752 (95% CI 0,628 - 0,876), $p= 0,001$; 0,819 (95% CI 0,703 - 0,935) $p< 0,0001$ e 0,635 (95% CI 0,493 - 0,777), $p= 0,08$ respectivamente. (Tabela 18).

Tabela 18 - Áreas sob a curva de cada um dos marcadores avaliados.

Marcador	AUC*	IC 95%**	p
CEA (n=72)	0,75	0,62 – 0,87	0,001
CA 19-9 (n=69)	0,81	0,70 – 0,93	<0,0001
CA 125 (n=64)	0,63	0,49 – 0,77	0,08

*AUC: Area under the curve (área sob a curva)

**IC: Intervalo de confiança

5. DISCUSSÃO

Realizou-se nessa pesquisa a verificação da associação entre o grau histológico do implante peritoneal em pacientes portadores do *pseudomyxoma peritonei* com a sobrevida global e sobrevida livre de doença. Também estudou-se a associação dos valores dos CEA, CA 19-9 e CA-125 dosados no pré-operatório com a sobrevida global e verificaram-se a sensibilidade e a especificidade destes marcadores tumorais em predizer a obtenção de citorredução CC0-1.

A classificação anatomopatológica do tumor primário e da doença peritoneal não permite a discriminação correta do comportamento biológico do PMP. É importante salientar que o PMP é uma entidade clínica que incorpora dois componentes malignos – o apêndice e a doença peritoneal – ambos tendo uma subclassificação histológica individual, às vezes discordantes. O prognóstico da doença é mais influenciado pelo implante peritoneal do que pela histologia do tumor primário e o comportamento clínico dos implantes de alto grau ainda é mal caracterizado.^{6, 15-17} É constante o debate na literatura sobre a terminologia do PMP e das neoplasias mucinosas do apêndice, resultando em uma infinidade de termos e classificações. Em contrapartida, uma classificação histológica precisa permitiria relatos com informações mais adequadas e um melhor manejo da doença.^{5, 33, 42, 49} Com vistas a estas considerações, o consenso da PSOGI publicado em 2016 propõe uma terminologia uniforme. Diretrizes de sociedades americanas e europeias publicados recentemente recomendam a terminologia do consenso PSOGI 2016 para classificação

histológica de PMP.^{11, 49} A classificação da Organização Mundial de Saúde publicada em 2019 para tumores do aparelho digestivo também vai de acordo com essa terminologia.³³ Esta classificação leva em consideração que tumores produtores de mucina têm comportamento biológico e desfechos oncológicos distintos de neoplasias do apêndice não mucinosas, como os adenocarcinomas não mucinosos ou tumores neuroendócrinos.^{11, 33, 49}

A maioria dos casos em nosso estudo foram classificados como tumores de baixo grau, enquanto 29% dos implantes foram classificados como de alto grau, percentual comparativamente maior que o descrito na literatura, onde varia de 17% a 25%.^{16, 17} Estudos recentes têm associado melhor prognóstico para a presença de implantes peritoneais com mucina acelular e pior sobrevida quando os implantes são de alto grau.^{11, 16, 17, 48, 49} Em nossa amostra não houve diferença na sobrevida global quanto ao grau histológico da lesão peritoneal quando foram analisados todos os casos ou especificamente os pacientes submetidos a citorredução CC0-1; porém, quando a doença macroscópica foi ressecada, os pacientes com mucina acelular e implantes de baixo grau apresentaram maior sobrevida livre de doença comparativamente com os pacientes que apresentaram implantes de alto grau. Embora os resultados podem ter sido influenciados pelas limitações do estudo, incluindo o desenho retrospectivo, número de pacientes e o baixo número de eventos ou óbitos, estes achados comprovam que a ressecção cirúrgica tem influência no prognóstico.^{1, 2, 11, 35, 48, 49}

As características clínicas dos pacientes foram semelhantes às descritas na literatura, com variação na idade, mais comum próximo da 6ª década de vida, e também na apresentação dos sintomas, muitas vezes vagos e

estendendo-se por vários meses. Também ocorreu o diagnóstico da doença como achado após apendicectomia por suspeita de apendicite ou durante a realização de cirurgias como correção de hérnias ou ooforectomias.^{1, 29, 30} Algumas pacientes foram encaminhadas do serviço de ginecologia oncológica da própria instituição, com o diagnóstico de PMP após a ressecção de massas ovarianas. Este é o provável motivo do maior percentual de pacientes do sexo feminino na amostra.

O tumor primário do apêndice não estava disponível para revisão anatomopatológica em 28% dos casos. Não ter sido ressecado, ter sido removido cirurgicamente em procedimento prévio ou não ter sido identificado por envolvimento tumoral foram os motivos pelos quais o tumor primário não estava disponível para análise. Considerando que o prognóstico ocorre pelo implante peritoneal, pacientes com PMP operados no ICESP, mas com apendicectomia em serviço externo, foram incluídos desde que houvesse laudo anatomopatológico demonstrando neoplasia de histologia mucinosa no apêndice.

A discordância da histologia do tumor primário com o implante peritoneal é relato frequente, embora alguns autores afirmem que os tumores são heterogêneos e apresentam áreas semelhantes a lesões serrilhadas, quando na verdade correspondem a LAMN ou HAMN.^{5, 3, 42, 45} Esta discordância foi observada no estudo possivelmente porque a lesão primária é distinta do implante peritoneal ou por o apêndice cecal não ter sido completamente representado.

Neste estudo reclassificaram-se todos os casos de PMP do ICESP de acordo com a diretrizes da OMS publicadas em 2019, com patologista

experiente e especialista na área. Embora nenhum laudo original previamente a esta revisão tenha prejudicado o diagnóstico ou tratamento dos pacientes nesta instituição nenhum dos laudos estava 100% padronizado de acordo com a classificação da OMS de 2010 ou 2019.³⁵ Como contribuição deste estudo à instituição, instaurou-se a padronização para os laudos de PMP.

A obtenção de citorredução CC0-1 teve impacto prognóstico significativo na sobrevida global, resultado que está de acordo com a literatura, que sugere que a ressecção cirúrgica de toda doença macroscópica parece ser o fator determinante do prognóstico.^{1, 2, 11, 49} Neste estudo, pacientes com melhor *performance status* (ECOG 0-1) e mucina acelular ou baixo grau foram mais propensos a citorredução CC0-01, enquanto que pacientes não ressecados apresentaram valor de PCI mais alto. Embora seja bastante prático e útil para medir objetivamente a extensão da doença, um valor de PCI alto por si só não contraindica a citorredução.^{11, 49} Infiltração extensa do intestino delgado e do hilo hepático foram os motivos mais frequentes de irresssecabilidade. As citorreduções foram agrupadas em CC0-1 e CC2-3. Os trabalhos publicados atualmente não encontraram diferença de sobrevida significativa entre os pacientes submetidos a CC0 ou CC1 e aos pacientes submetidos a CC2 ou CC3, que permaneceram com doença macroscópica residual. Considera-se ainda o potencial efeito da HIPEC nos implantes de até 2,5mm.^{1, 5, 11-13, 49}

As citorreduções com HIPEC não são isentas de complicações e isto se refletiu nos efeitos adversos graves reportados; os achados são compatíveis com a literatura vigente.^{56, 64, 66, 68} Apesar da morbi-mortalidade, a característica biológica desta neoplasia, com crescimento lento e raramente apresentando

metástases à distância, torna preferencial o tratamento locorregional da citorredução associado a HIPEC, e atualmente não há evidência publicada sugerindo benefícios significativos da quimioterapia sistêmica, seja com intuito neoadjuvante, adjuvante ou paliativo no PMP.⁴⁹ Com essa combinação de citorredução e HIPEC, a sobrevida global dos pacientes com *pseudomyxoma peritonei* eleva-se para mais de 70% em 5 anos em algumas séries. Os quimioterápicos utilizados na HIPEC foram mitomicina ou oxaliplatina, sob protocolos referendados por diretrizes internacionais, utilizados na América Latina e propostos também por sociedades brasileiras.^{1, 2, 11, 12, 21, 44, 49, 66-69, 92-94} Observaram-se taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global semelhantes nos dois protocolos.⁹⁴

As diretrizes atuais recomendam que os marcadores tumorais CEA, CA 19-9 e CA-125 sejam dosados no pré-operatório, pois podem fornecer informações importantes sobre o prognóstico do PMP.^{11, 49} Independentemente se a lesão peritoneal for de alto ou baixo grau, marcadores tumorais pré-operatórios em níveis normais associaram-se a maior sobrevida e maior possibilidade de citorredução, em contraste com a elevação dos 3 marcadores conjuntamente, associados a maior risco de recidiva e menor sobrevida.^{27, 49, 54} É possível que os marcadores tumorais elevados sejam indicadores do componente celular dos implantes peritoneais e, portanto, marcadores de tumores com comportamento mais agressivo.²⁷

Embora em nossa coorte o CA 19-9 tenha sido o único marcador associado à pior sobrevida global quando elevado no pré-operatório, o CEA é o marcador que mais comumente encontra-se elevado, compatível com os resultados do nosso estudo, onde o CEA encontrava-se elevado em 87% dos

casos.^{47, 49} O CA19-9 basal elevado também foi descrito como um fator prognóstico independente de pior sobrevida livre de doença e pode ser útil para diagnosticar recidiva. Um estudo associou a taxa dos marcadores tumorais com o PCI, e concluiu que a relação CA 19-9/PCI apresentou menor sobrevida.⁹⁵ Em um outro estudo, o CEA elevado associou-se com maiores valores de PCI, mas sem relação com prognóstico, enquanto que o CA 19-9 foi fortemente expresso nas células tumorais de PMP pelo método da imunohistoquímica.⁵⁸

Os valores de CEA e CA 19-9 foram significativamente menores nos casos submetidos a citorredução CC0-1, entretanto é digno de nota que um paciente, com o maior valor de CEA (1.280 U/ml) entre todos, foi submetido a citorredução completa. Portanto, os marcadores por si só não podem ser utilizados para contraindicar uma tentativa de ressecção cirúrgica. O CA-125 pode elevar-se pela reação inflamatória causada pelos implantes peritoneais e sua elevação é associada com a extensão da doença e, conseqüentemente, a possibilidade em predizer a citorredução.⁴⁶ Esta associação do CA-125 não ocorreu em nosso estudo.

Analisamos a sensibilidade e especificidade dos CEA, CA 19-9 e CA-125 em predizer ou não a possibilidade de citorredução CC0-1. O marcador que apresentou maior ASC foi o CA 19-9, ou seja, mostrou ter maior acurácia, embora o CEA tenha sido estatisticamente significativo. Em nossa análise foram estabelecidos pontos de corte nos valores dos marcadores em relação a especificidade e sensibilidade com a possibilidade ou não na obtenção da citorredução através da curva ROC em cada marcador. Essa análise constitui

tópico para futuros estudos, pois não encontramos nenhum estudo publicado sob este ponto de vista.

Perspectivas

Embora a associação de fatores anatomopatológicos e a associação do desfecho clínico em conjunto com dados laboratoriais possa trazer significativa contribuição à literatura, nosso estudo tem algumas limitações, incluindo o desenho retrospectivo, que é suscetível a viés, e o número limitado de casos. No entanto, alguns dos pontos fortes do estudo incluíram um conjunto muito restrito de critérios de inclusão e exclusão e o fato de que as revisões anatomopatológicas foram realizadas em todos os casos e atualizadas de acordo com a última classificação da OMS para tumores do aparelho digestivo publicada em 2019. Mesmo demonstrando que a citorredução continua sendo considerada o principal fator para maior sobrevida, alguns fatores anatomopatológicos como o padrão de invasão e o grau da lesão também parecem influenciar no desfecho clínico.

Muitas perguntas sobre o manejo das neoplasias do apêndice, especialmente quando acompanhados por PMP, permanecem sem resposta. A raridade da neoplasia dificulta a realização de ensaios clínicos prospectivos ou randomizados para orientar a terapia desses tumores, e apenas resultados limitados e séries históricas estão disponíveis na literatura.^{4-6, 11, 49}

O uso de quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce, conhecida pela sigla em inglês EPIC – *Early Postoperative Intraperitoneal*

Chemotherapy, tem sido objeto de debate e existe um estudo randomizado em andamento comparando a EPIC com a HIPEC.^{49, 92}

A pesquisa de marcadores moleculares e do perfil genômico dos tumores de apêndice é bastante promissora. Estudos sugerem as mutações do KRAS, GNAS e TP53 como promissores marcadores de prognóstico, o que pode ajudar na concepção de futuros estudos clínicos e no desenvolvimento de novas opções terapêuticas.⁹⁶

6 CONCLUSÕES

Nesta série de pacientes com *pseudomyxoma peritonei*, e de acordo com as condições de realização desta pesquisa, o grau histológico das metástases peritoneais não se associou com a diferença na sobrevida global, porém associou-se com a sobrevida livre de doença naqueles pacientes submetidos a citorredução CC0-1.

O CA 19-9 não elevado no pré-operatório associou-se a melhor sobrevida global.

CEA e CA 19-9 podem ser bons preditores de obtenção de citorredução CC0-1 com sensibilidade e especificidade satisfatórias.

A obtenção de uma citorredução CC0-1 foi o principal fator determinante de maior sobrevida.

7 REFERÊNCIAS

1. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and *pseudomyxoma peritonei* syndrome? *The lancet oncology*. 2006 Jan 1;7(1):69-76.
2. Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Liver*. 2009 May 1;2:50.
3. Marmor S, Portschy PR, Tuttle TM, Virnig BA. The rise in appendiceal cancer incidence: 2000-2009. *J Gastrointest Surg*. 2015 Apr;19(4):743-50. doi: 10.1007/s11605-014-2726-7. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25560182.
4. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*. 2002; 94:3307-3312.
5. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial non-carcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1995 Feb 1;75(3):757-68.
6. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with *pseudomyxoma peritonei* associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):85-91.
7. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, Ronnett BM. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors

- in the ovary. *The American journal of surgical pathology*, 2007, 31(6), pp.854-869.
8. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with *pseudomyxoma peritonei*. *The American journal of surgical pathology*. 2008 May 1;32(5):645-55.
 9. Zanelli M, Casadei R, Santini D, Gallo C, Verdirame F, La Donna M, Marrano D. *Pseudomyxoma peritonei* associated with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas*. 1998 Jul 1;17(1):100-2.
 10. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1993 Jan;17(1):22-34.
 11. Glasgow SC, Gaertner W, Stewart D, Davids J, Alavi K, Paquette IM, Steele SR, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2019 Dec; 62(12):1425-1438. doi: 10.1097/DCR.0000000000001530. PMID: 31725580.
 12. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, Baratti D, Deraco M, Elias D, Sardi A, Liauw W. Early and long-term outcome data of patients with *pseudomyxoma peritonei* from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 21; 30(20):2449-56.
 13. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for *pseudomyxoma peritonei*. *Annals of surgical oncology*. 2007 Feb 1; 14(2):484-92.
 14. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface

- malignancies. *Journal of surgical oncology*. 2009 Sep 15; 100(4):321-8.
15. Legué LM, Creemers GJ, de Hingh IHJT, Lemmens VEPP, Huysentruyt CJ. Review: Pathology and Its Clinical Relevance of Mucinous Appendiceal Neoplasms and *Pseudomyxoma peritonei*. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Mar; 18(1):1-7. doi: 10.1016/j.clcc.2018.11.007. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30611664.
 16. van Eden WJ, Kok NFM, Snaebjornsson P, Jóźwiak K, Woensdregt K, Bottenberg PD, Boot H, Aalbers AGJ. Factors influencing long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for *pseudomyxoma peritonei* originating from appendiceal neoplasms. *BJS Open*. 2019 Feb 19; 3(3):376-386. doi: 10.1002/bjs5.50134. PMID: 31183454; PMCID: PMC6551418.
 17. Huang Y, Alzahrani NA, Chua TC, Morris DL. Histological Subtype Remains a Significant Prognostic Factor for Survival Outcomes in Patients With Appendiceal Mucinous Neoplasm With Peritoneal Dissemination. *Dis Colon Rectum*. 2017 Apr; 60(4):360-367. doi: 10.1097/DCR.0000000000000719. PMID: 28267002.
 18. Reghunathan M, Kelly KJ, Valasek MA, Lowy AM, Baumgartner JM. Histologic predictors of recurrence in mucinous appendiceal tumors with peritoneal dissemination after HIPEC. *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Mar 1; 25(3):702-8.
 19. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M, Gavazzi C, Laterza B, Deraco M. *Pseudomyxoma peritonei*: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Annals of Surgical Oncology*. 2008 Feb 1; 15(2):526-34.
 20. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. *Pseudomyxoma peritonei*: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal

- chemotherapy. *Annals of Surgery*. 2009 Feb 1; 249(2):243-9.
21. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Annals of surgical oncology*. 1999 Dec 1; 6(8):727-31.
 22. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *British Journal of Surgery*. 2004 Mar; 91(3):304-11.
 23. Stewart JH, Shen P, Russell GB, Bradley RF, Hundley JC, Loggie BL, Geisinger KR, Levine EA. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2006 May 1; 13(5):624-34.
 24. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of *pseudomyxoma peritonei* patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgery*. 2007 Jan; 245(1):104.
 25. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Annals of surgical oncology*. 2007 Aug 1; 14(8):2289-99.
 26. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, Mizumoto A, Hirano M, Ichinose M, Takao N, Yonemura Y. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World journal of surgery*. 2013 Jun 1; 37(6):1271-6.
 27. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal *pseudomyxoma peritonei*: analysis of 519

- patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014 May 1; 40(5):515-20.
28. Smeenk RM, Van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and *pseudomyxoma peritonei*: a population based study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008 Feb 1; 34(2):196-201.
29. Sugarbaker PH. *Pseudomyxoma peritonei*. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Annals of surgery*. 1994 Feb; 219(2):109.
30. Järvinen P, Lepistö A. Clinical presentation of *pseudomyxoma peritonei*. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2010 Dec; 99(4):213-6.
31. Shaib WL, Goodman M, Chen Z, Kim S, Brucher E, Bekaii-Saab T, El-Rayes BF. Incidence and Survival of Appendiceal Mucinous Neoplasms. *American Journal of Clinical Oncology*. 2017 Dec 1; 40(6):569-73.
32. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
33. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ. A consensus for classification and pathologic reporting of *pseudomyxoma peritonei* and associated appendiceal neoplasia. *The American journal of surgical pathology*. 2016 Jan 1; 40(1):14-26.
34. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al; for the WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2):182-188.
35. World Health Organization classification of tumours. Digestive system tumours, 5th edition.

36. McCarthy JH, Aga R. A fallopian tube lesion of borderline malignancy associated with *pseudomyxoma peritonei*. *Histopathology*. 1988 Aug; 13(2):223-5.
37. Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of *pseudomyxoma peritonei* in women. *The American journal of pathology*. 1999 Jun 1; 154(6):1849-55.
38. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and *pseudomyxoma peritonei*. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *The American journal of surgical pathology*. 1991 May; 15(5):415-29.
39. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of *pseudomyxoma peritonei* in women. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1997 Jan; 16(1):1-9.
40. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms: controversial issues. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010 Jun; 134(6):864-70.
41. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and *pseudomyxoma peritonei*: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. *Advances in anatomic pathology*. 2005 Nov 1; 12(6):291-311.
42. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and *pseudomyxoma peritonei*. *Histopathology*. 2017 Dec; 71(6):847-58.
43. Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, Ahrendt SA, Holtzman MP, Zureikat AH, Zeh HJ, Ramalingam L, Zhu B, Nikiforova M, Bartlett DL.

Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Modern Pathology*. 2014 Nov; 27(11):1521.

44. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC (Union for International Cancer Control) TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2017.
45. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, Mizumoto A, Hirano M, Ichinose M, Takao N, Yonemura Y. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World journal of surgery*. 2013 Jun 1; 37(6):1271-6.
46. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregini E, Laterza B, Oliva DG, Deraco M. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2007 Aug 1; 14(8):2300-8.
47. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas JM, Cecil T, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with *pseudomyxoma peritonei* predict early recurrence. *Colorectal disease*. 2005 Jul; 7(4):382-6.
48. van Eden WJ, Kok NFM, Snaebjornsson P, Józwiak K, Woensdregt K, Bottenberg PD, Boot H, Aalbers AGJ. Factors influencing long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for *pseudomyxoma peritonei* originating from appendiceal neoplasms. *BJS Open*. 2019 Feb 19; 3(3):376-386. doi: 10.1002/bjs5.50134.
49. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, Kepenekian V, Deraco M, Glehen O, Moran BJ; PSOGI. Appendiceal tumours and *pseudomyxoma peritonei*: Literature review with

PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. Eur J Surg Oncol. 2020 Feb 28;S0748-7983(20)30114-1. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.012. PMID: 32199769.

50. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121:439–62.
51. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med 1965; 122:467-81.
52. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clinical chemistry. 2001 Apr 1; 47(4):624-30.
53. van Ruth S, Hart A A, Bonfrer J M, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 measurements in patients with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2002 Dec; 9(10):961e7.
54. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, Chang D, Sugarbaker PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. J Surg Oncol 2004 Sep 15; 87(4):162e6.
55. Di Fabio F, Aston W, Mohamed F, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran B. Elevated tumour markers are normalized in most patients with *pseudomyxoma peritonei* 7 days after complete tumour removal. Colorectal Dis 2015 Aug; 17(8):698e703.
56. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, Zhu KJ, Ng KM, Zhao J, et al. Long-term survival in patients with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. Ann Surg Oncol 2009 Jul; 16(7): 1903e11.

57. Chua TC, Chong CH, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Inflammatory markers in blood and serum tumor markers predict survival in patients with epithelial appendiceal neoplasms undergoing surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2012 Aug; 256(2):342e9.
58. Nummela P, Leinonen H, Järvinen P, Thiel A, Järvinen H, Lepistö A, Ristimäki A. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in *pseudomyxoma peritonei*. *Hum Pathol*. 2016 Aug; 54:47-54. doi: 10.1016/j.humpath.2016.02.022. Epub 2016 Mar 30.
59. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, Rake B, Space S, Westrick B, Schoemaker H, Zurawski VR. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clinical chemistry*. 1983 Mar 1; 29(3):549-52.
60. Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in *pseudomyxoma peritonei* post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2013 Jun; 4(2):173e81.
61. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981; 68(5):1331-7.
62. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983; 2(3):275-85.
63. Austin F, Mavanur A, Sathaiah M, Steel J, Lenzner D, Ramalingam L, Holtzman M, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL. Aggressive management of peritoneal carcinomatosis from mucinous appendiceal neoplasms. *Annals of surgical oncology*. 2012 May 1; 19(5):1386-93.
64. Iliford AT 4th, Brooks AD, Sharma S, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:787-795.

65. Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for *pseudomyxoma peritonei* from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg*. 2006; 93:1270–1276.
66. Elias D, Glehen O, Pocard M, et al. Association Française de Chirurgie. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and non *pseudomyxoma* appendix. *Ann Surg*. 2010; 251:896–901
67. Jimenez W, Sardi A, Nieroda C, et al. Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:4218–4225.
68. Elias D, Honoré C, Ciuchendéa R, et al. Peritoneal *pseudomyxoma*: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 2008; 95:1164–1171
69. Bijelic L, Kumar A S, Stuart O A, Sugarbaker P H. 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)
70. Raghav KP, Shetty AV, Kazmi SM, et al. Impact of molecular alterations and targeted therapy in appendiceal adenocarcinomas. *Oncologist*. 2013;18:1270-1277.
71. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013 Jan; 100(2):285e92.
72. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Beckerl, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S, et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc* 2004 Jul; 18(7):1067e7

73. Seshadri RA, Hemanth Raj E. Diagnostic laparoscopy in the pre-operative assessment of patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies. *Indian J Surg Oncol* 2016 Jun; 7(2):230e5.
74. Tan GHC, Shamji T, Mehta A, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy in assessment and management of patients with appendiceal neoplasms. *Int J Hyperther* 2018 May; 34(3): 336e40.
75. Low RN, Barone RM, Lee MJ. Surveillance MR imaging is superior to serum tumor markers for detecting early tumor recurrence in patients with appendiceal cancer treated with surgical cytoreduction and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2013 Apr; 20(4):1074e81.
76. Menassel B, Duclos A, Passot G, Dohan A, Payet C, Isaac S, et al. Preoperative CT and MRI prediction of non-resectability in patients treated for *pseudomyxoma peritonei* from mucinous appendiceal neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2016 Apr; 42(4):558e66.
77. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015 May; 22(5): 1708e15.
78. Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F, et al. *Pseudomyxoma peritonei*: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010 Mar; 36(3):315e23.
79. Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low-grade appendiceal mucinous neoplasm of uncertain malignant potential (LAMN-UMP): prognostic factors and implications for treatment and follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24:187–193.
80. Morano WF, Gleeson EM, Sullivan SH, et al. Clinicopathological features and management of appendiceal mucocèles: a systematic review. *Am Surg*.

2018; 84:273–281.

81. Arnason T, Kamionek M, Yang M, Yantiss RK, Misdraji J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139:518–521.
82. Li X, Zhou J, Dong M, Yang L. Management and prognosis of low-grade appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 50 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44:1640-1645.
83. Nash GM, Smith JD, Tang L, et al. Lymph node metastasis predicts disease recurrence in a single-center experience of 70 stages 1-3 appendix cancers: a retrospective review. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22:3613-3617.
84. Arnason T, Kamionek M, Yang M, Yantiss RK, Misdraji J. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139:518–521.
85. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg*. 2004; 91:304-311.
86. Turaga KK, Pappas S, Gamblin TC. Right hemicolectomy for mucinous adenocarcinoma of the appendix: just right or too much? *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:1063–1067
87. Sugarbaker PH. When and when not to perform a right colon resection with mucinous appendiceal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:729-732.
88. McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg*. 2012; 99:987–992
89. Dindo D, Demartines N, Clavien P A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240:205–213.

90. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958 Jun 1; 53(282):457-81.
91. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972 Jan; 34(2):187-202.
92. Batista TP, Sarmiento BJQ, Loureiro JF, Petruzzello A, Lopes A, Santos CC, Quadros CA, Akaishi EH, Cordeiro EZ, Coimbra FJF, Laporte GA, Castro LS, Batista RMSS, Aguiar S Júnior, Costa WL Júnior, Ferreira FO; BSSO/SBCO Committee on Peritoneal Surface Malignancies and HIPEC. A proposal of Brazilian Society of Surgical Oncology (BSSO/SBCO) for standardizing cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) procedures in Brazil: *pseudomyxoma peritonei*, appendiceal tumors and malignant peritoneal mesothelioma. *Rev Col Bras Cir*. 2017 Sep-Oct;44(5):530-544. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912017005016. *Rev Col Bras Cir*. 2017 Nov-Dec; 44(6):665. PMID: 29019584.
93. Latin American Registry of Peritoneal Diseases – LARPD participants. Current practice of Latin American centers in the treatment of peritoneal diseases with cytoreductive surgery with HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Nov; 44(11):1800-1804. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.029. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30037640.94
94. Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, Russell G, Fenstermaker J, Mansfield P, et al. A multicenter randomized trial to evaluate hematologic toxicities after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin or mitomycin in patients with appendiceal tumors. *J Am Coll Surg* 2018 Apr; 226(4): 434e43.
95. Kozman MA, Fisher OM, Rebolledo BJ, Valle SJ, Alzahrani N, Liauw W, Morris DL. CA 19-9 to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with epithelial appendiceal mucinous neoplasms and peritoneal dissemination undergoing cytoreduction surgery and

intraperitoneal chemotherapy: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Dec; 43(12):2299-2307. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.009. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28993033.

96. Ang CS, Shen JP, Hardy-Abeloos CJ, Huang JK, Ross JS, Miller VA, Jacobs MT, Chen IL, Xu D, Ali SM, Baumgartner J, Lowy A, Fanta P, Ideker T, Millis SZ, Harismendy O. Genomic Landscape of Appendiceal Neoplasms. *JCO Precis Oncol.* 2018 Aug 8; 2:PO.17.00302. doi: 10.1200/PO.17.00302. PMID: 32913983; PMCID: PMC7446344.

Apêndice 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-FMUSP)

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pseudomixoma Peritonei: Caracterização Clínica, Patológica, Imunohistoquímica e Molecular

Pesquisador: Ulysses Ribeiro Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60756416.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.781.569

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional para avaliar a imunexpressão do gene p53 e mutações do gene KRAS e GNAS pacientes com pseudomixoma peritonei.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar e identificar mutações e alterações na expressão gênica que podem ter implicações prognósticas e terapêuticas nos pacientes com "pseudomixoma peritonei".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

risco mínimo: revisão de prontuario e uso de material da biopsia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

projeto claro e pode ter impacto para estes pacientes

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado. Não há solicitação de dispensa de TCLE apesar de estudo retrospectivo.

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br