

APRESENTAÇÃO DE CASO

HEMICOLECTOMIA COM QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONIAL MORNHA CONCOMITANTE: ESTUDO DE CASO.

Jeffery P. Edwards, Britt Rodenberg, Scott D. Niles, James Ploessl.
Universidade de Iowa. Programa de Tecnologia da Perfusão.

Publicação Original: The J Extracorp Technol 37, 2005

Tradução do original: Maria Helena L. Souza e Decio O. Elias

ABSTRACT

The use of heated intraperitoneal chemotherapy is an emerging new adjunct in the treatment of adenocarcinoma of the colon. However, documentation regarding perfusion circuitry and techniques associated with this therapy remain largely undescribed. After consultation with the surgical service team, a custom designed circuit was constructed for this procedure. Institutional approval and informed consent were obtained for surgical debulking and heated intraperitoneal chemotherapy for a 58-year old female. After surgical resection, a right hemicolectomy was performed and pathological specimens obtained. A modified custom circuit using a roller pump was first primed with 3 liters of Dianeal PD-2 and recirculated until temperature of 41°C was obtained. The circuit was then connected to the patient for infusion of perfusate via Blake drains placed in the deep pelvis. Two additional drains were placed in the subdiaphragmatic space for return. Perfusate containing 30 mg of Mitomycin-C was circulated at 600-800 mL/min at 41°C. An additional 10 mg of Mitomycin-D was then administered through the circuit for an additional hour under similar conditions. Upon completion, a washout procedure was performed with 2 additional liters of Dianeal PD-2. The patient tolerated the procedure well and was discharged on the postoperative day 7. We describe the successful use of a perfusion-administered heated intraperitoneal chemotherapy regimen as an integral part of successful treatment of adenocarcinoma of the colon.

Keywords: Mitomycin-C, hemicolectomy, HIPC, perfusion circuitry, colon cancer.

RESUMO

O uso da quimioterapia aquecida intraperitoneal é um novo adjunto no tratamento do adenocarcinoma do cólon. Entretanto, a documentação em relação aos circuitos de perfusão e as técnicas associadas com esta terapia permanecem, na maioria das vezes sem uma descrição adequada. Após discussão com a equipe cirúrgica construímos um circuito especificamente desenhado para este procedimento. Foram obtidas a aprovação institucional e a autorização escrita para a remoção cirúrgica do tumor e a quimioterapia aquecida intraperitoneal para uma paciente de 58 anos de idade. Após a ressecção cirúrgica, realizou-se a hemicolectomia direita e obteve-se o material para a análise patológica. Um circuito modificado usando uma bomba de rolete foi cheio com 3

litros de uma solução de diálise peritoneal e recirculado até alcançar a temperatura de 41 graus C. O circuito foi, então, conectado a paciente para infusão de perfusato através drenos de Blake inseridos na profundidade da cavidade pélvica. Dois drenos adicionais foram inseridos no espaço subdiafragmático, para o retorno. O perfusato contendo 30 mg de Mitomicina C foi circulado ao fluxo de 600-800 ml/min durante 60 minutos à temperatura de 41 graus C. Uma dose adicional de 10 mg de Mitomicina C foi então administrada através do circuito para uma hora adicional de perfusão sob condições semelhantes. Após terminar o procedimento realizou-se uma lavagem completa utilizando-se 2 litros da solução de diálise. A paciente tolerou bem o procedimento e teve alta no 7 dia de pós operatório. Nós descrevemos o uso com sucesso de um regime de quimioterapia morna intraperitoneal administrado por perfusão, como integral de um tratamento, com sucesso, de adenocarcinoma do cólon.

Palavras Chaves: Mitomicina C, hemicolectomia, QIA, circuito de perfusão, câncer de colon.

INTRODUÇÃO

Apesar dos progressos recentes, o câncer continua representando uma importante causa de morte nos Estados Unidos. Nossos dados mais recentes indicam que mais de 1,4 milhões de novos casos são diagnosticados anualmente, correspondendo a 23% de todos os óbitos notificados no ano de 2.000, o que coloca a doença em segundo lugar em termos de mortalidade, superada apenas pelas doenças cardiovasculares [1,2]. Em termos de custos para a nação, o Instituto Nacional do Câncer solicitou um orçamento recorde de 6,2 bilhões de dólares para o ano fiscal de 2.004 para custear seus programas de pesquisa, educação e treinamento em relação ao câncer [1].

Entre todos os tipos de câncer, o câncer do cólon corresponde a aproximadamente 15% de todos os diagnósticos apurados em 2.000, nos Estados Unidos, correspondendo a cerca de 93.800 indivíduos [1]. No mesmo ano, um total de 48.570 indivíduos perderam sua batalha contra esta doença mortal [1]. Outros dados estatísticos são igualmente preocupantes. Estima-se que a população geral apresenta um risco de 6% de desenvolver câncer do cólon [1]. Após os 40 anos o risco aumenta e, em média, o câncer do cólon reduz prematuramente a expectativa de vida de um indivíduo em uma média de 13,4 anos [1]. Os pacientes com câncer de cólon tipicamente apresentam um prognóstico pobre, com um tempo médio de sobrevida estimado em 5-6 meses após o diagnóstico [1,3,4].

Apesar daquelas estatísticas sombrias, o desenvolvimento de novos regimes de tratamento, novas técnicas cirúrgicas e o emprego de novas tecnologias permitiram aumentar a sobrevida de 5 anos de 41% em 1950-1954 para 63% em 1992-1999 [1]. Regimes inovativos de tratamento incluem novas vias de administração de drogas quimioterápicas, novos intervalos entre os tratamentos e o uso da quimioterapia intraperitoneal aquecida (QIA) [2-5]. Novas técnicas cirúrgicas que incorporam o isolamento completo do tumor e sua manipulação cuidadosa [5] previnem a ampla disseminação de células tumorais. Avanços tecnológicos incluem uma melhor investigação e melhores métodos de detecção [6], além da melhor compreensão da farmacocinética dos tratamentos quimioterápicos. O foco desta investigação, a QIA, constitui um dos recursos mais promissores do arsenal de recursos contra o câncer do cólon.

O emprego da QIA é um adjunto antigo no tratamento do câncer do cólon. A renovação do interesse nessa técnica decorre de uma melhor avaliação de vários fatores que incluem novos critérios de seleção dos pacientes, progressos da quimioterapia e progressos na pesquisa da doença [2-5].

O sucesso da QIA como regime de tratamento é resultado da sinergia entre a hipertermia, o agente terapêutico e o método de administração [6-8]. Foi demonstrado experimentalmente que a hipertermia é citotóxica para as células malignas e reduz a pressão intersticial da massa tumoral, o que permite melhor penetração das drogas [6-8]. Além disso o aquecimento dos agentes terapêuticos na QIA cria um efeito sinérgico capaz de aumentar a citotoxicidade do quimioterápico escolhido, como a mitomicina C, na superfície peritoneal [6-8].

A aplicação da QIA, embora amplamente descrita, frequentemente omite importantes detalhes na descrição do desenho do circuito extracorpóreo. Nosso trabalho foi então desenvolver um sistema baseado na literatura disponível para conduzir a QIA, sem um modelo a ser seguido.

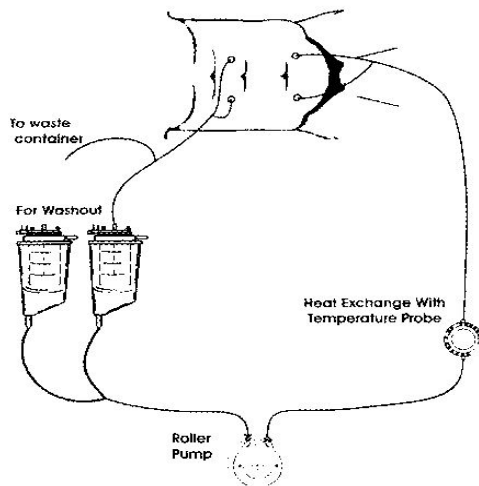
A paciente deste relato é uma mulher de 58 anos de idade com adenocarcinoma do cólon direito e carcinomatose, necessitando remoção tumoral. Uma das preocupações da equipe cirúrgica foi com a possibilidade de que a remoção tumoral pudesse permitir a implantação livre de células carcinomatosas na superfície da cavidade peritoneal [4,5]. A adição da QIA à remoção tumoral foi entendida como capaz de oferecer a melhor chance de assegurar que as bordas cirúrgicas e as células remanescentes na cavidade peritoneal não se tornassem em novos focos de tumor. Em virtude da baixa idade da paciente, da ausência de co-morbidade significativas e o potencial para uma melhora acentuada decidiu-se empregar a QIA em conjunto com a remoção tumoral. Após consulta com a equipe cirúrgica o desenho do circuito usado nessa técnica foi desenvolvido para infundir agentes quimioterápicos aquecidos na cavidade peritoneal da paciente.

DESCRIÇÃO

Desenho do circuito

A montagem e a técnica para o procedimento da QIA foi resultado de um trabalho de equipe. O desenho do nosso sistema de perfusão foi baseado na incorporação de produtos descartáveis e de componentes da circulação extracorpórea habitualmente existentes nos departamentos de perfusão (figura 1).

O sistema de administração usado consistiu de um console com uma bomba de rolete para transfusão de líquidos com agentes quimioterápicos e um permutador de calor modificado para regular e manter a temperatura do perfusato em 41^oC. O circuito consistiu de dois reservatórios de cardioplegia, um permutador de calor de cardioplegia com um ponto de monitorização de temperatura e tubos de PVC de 3/8 e de 1/4 de polegadas de diâmetro.



Técnica

Após a remoção cirúrgica da massa tumoral, procedeu-se à canulação para a QIA, mediante a inserção de 4 drenos de aspiração de Blake, calibre 24 Fr, na cavidade peritoneal. Dois drenos foram posicionados profundamente na cavidade pélvica para a infusão do perfusato e os outros dois drenos foram colocados na região subdiafragmática para coletar o perfusato para recirculação. Um sensor de temperatura para monitorização contínua também foi colocado

na cavidade peritoneal. A incisão cirúrgica necessária para a remoção do tumor foi fechada temporariamente com uma sutura contínua monofilamentosa e sensores de temperatura adicionais foram colocados próximo das cânulas de entrada e de saída na superfície da pele. O primeiro do sistema consistiu de solução de diálise peritoneal contendo dextrose a 1,5% adicionada ao reservatório de cardiectomia localizado a direita no diagrama do circuito. O líquido de diálise foi escolhido para a diluição do quimioterápico devido à sua composição eletrolítica balanceada. O dialisato foi recirculado dentro do sistema por um período de 15 minutos para pré-aquecimento à temperatura de 43°C (tabela 1). O dialisato sozinho foi então circulado no interior da cavidade peritoneal por um período de 30 minutos e mantido à temperatura de 41°C. A temperatura da água do permutador de calor variou de 40 a 44°C para alcançar e manter a temperatura da cavidade peritoneal.

Para facilitar a adequada drenagem por gravidade, após o início da QIA, foi necessário elevar a mesa cirúrgica e colocá-la em um pequeno ângulo de Trendelenburg reverso, para assegurar o máximo contato do quimioterápico com a região desejada. Quando a temperatura de 41°C ficou estável, administraram-se 30 mg de Mitomicina C através a entrada da cardiectomia (sem passar pelo filtro). O perfusato contendo a droga foi circulado através a cavidade peritoneal por 60 minutos com fluxos de aproximadamente 600-800 ml/min à temperatura constante de 41°C. Após 60 minutos de tratamento uma dose adicional de 10 mg de Mitomicina C foi adicionada ao perfusato e circulada por um outro período de 60 minutos. Como um guia da perfusão, o nível líquido no reservatório de cardiectomia foi monitorizado como um indicador da quantidade de perfusato recolhida da cavidade peritoneal. Após a conclusão da recirculação com o agente quimioterápico, procedeu-se à lavagem da cavidade peritoneal usando-se o segundo reservatório de cardiectomia contendo 2 litros da solução de diálise peritoneal aquecida. A solução de lavagem foi direcionada a um reservatório de resíduos químicos, após a lavagem peritoneal e tratado conforme as rotinas do hospital.

COMENTÁRIOS

Os benefícios da terapia com QIA são evidentes quando se comparam as sobrevidas dos indivíduos tratados com os indivíduos sem esse tratamento. Atualmente, a sobrevida de 2 anos após o tratamento é de aproximadamente 45-60% e, a sobrevida de 5 anos é de 30% quando a QIA é associada à remoção tumoral [2-5]. Isto é um aumento dramático se

considerarmos que a sobrevivência média para os pacientes com câncer de cólon não tratados é estimada em 5-6 meses, após o diagnóstico.

As indicações para o uso da QIA em pacientes com câncer gastrointestinal são dinâmicas e estão em plena evolução. A medida que esta modalidade terapêutica ganha aceitação, um maior número de pacientes deverá ser beneficiado. A lista das vantagens terapêuticas da QIA inclui diversos critérios primários, como a probabilidade da presença de células malignas nas bordas do intestino e o potencial de implantes malignos no peritônio. Os progressos da quimioterapia também devem ser considerados. A Mitomicina C foi escolhida devido ao seu amplo sucesso no tratamento de adenocarcinomas [2,4,6] mediante um mecanismo de soma da atividade citotóxica e inibição da síntese do DNA. Embora esta rotura da síntese do DNA seja vantajosa no tratamento do câncer, devemos lembrar que se trata de um efeito global os demais tecidos do organismo. Assim, o emprego da QIA não é isento de riscos e seus efeitos colaterais são semelhantes aos efeitos observados na administração dos agentes quimioterápicos [2,4]. Embora as vantagens superem em muito as desvantagens no emprego dessa terapia os efeitos colaterais não devem ser subestimados no manuseio pós-operatório desses pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns incluem anemia, atelectasia, derrame pleural, elevação das enzimas hepáticas, leucopenia, insuficiência renal e trombocitopenia [2,4,9]. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato desses efeitos colaterais diminuem o seu impacto sobre as condições do paciente.

Nossos esforços para desenvolver um circuito aceitável para a realização da QIA são apresentados nesta descrição técnica que pode ser aperfeiçoada e desenvolvida por outros. A incorporação de componentes existentes nos departamentos de perfusão permite que esse tratamento seja realizado com segurança e seja facilmente reproduzido.

Em resumo, não se contesta que o câncer do cólon ainda constitui um grande problema e uma significativa fonte de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos. Nos acreditamos que a QIA é um adjunto promissor na luta contra esta doença extremamente grave. À medida em que essa técnica se torne mais amplamente usada deverá ocorrer uma maior padronização e aplicação desses circuitos com benefícios indiscutíveis para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. The Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program Statistics. National Cancer Institute of the United States of America. 2000 Report.
2. Sutton SW, Yancey LW, Chase VA, et al. Ontraoperative modality of treatment for peritoneal carcinomatosis: Use of hyperthermic intra-peritoneal chemoperfusion. *Perfusion*. 17:441-6,2002.
3. Jayme DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*, 89:1545-50,2002.
4. Beaujard Ac, Glehen O, Caillot JL et al. Intraperitoneal chemotherapy carcinomatosis. *Cancer*, 88:2512-9,2000.
5. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med School*. 88:5-8,2000.

6. Schnebaum S, Arnold MW, Staubus AE, Martin WE. Peritoneal carcinomatosis and radiommunoguided. In: Sugarbaker PH, ed. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Boston:Kluwer Academic Publishers; 193-209,1996.
7. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treatment Rev.* 27:365-74,2001.
8. Mongero LB, Beck JR, Kroschwitz RM, Argenziano M, Chabot JA. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Perfusion.* 14:141-5,1999.
9. Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA. Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 66:19-23,1997.