

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE

# CANCEROLOGIA



ISSN 1415-6725  
Volume 19 - Número 58  
Abril a Junho de 2018

DEPARTAMENTO DE CANCEROLOGIA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

## Associação de tumor estromal gastrointestinal (GIST) e adenocarcinoma de cólon

Amanda Monteiro das Graças, Seiji Miyata

## Sarcoma de partes moles: um estudo retrospectivo

Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho, Layane Duarte Silva, Marcela Bezerra Marques, Antônio Marques de Medeiros Neto, Sabas Carlos Vieira

## A farmacogenética e o tratamento do câncer colorretal: revisão de literatura

Luis Eduardo Werneck de Carvalho, Taynah Cascaes Puty, Thiago Farias Câmara, Juliana Ramos Chaves, Rodnei José Macambira M. Junior, Rubem Conde de Almeida Junior, Jonathan Souza Sarraf

## Leiomiossarcoma primário de testículo: relato de caso e revisão de literatura

Thiago D'Alvia, Raphael Azuaga Neto, Leandro Maritan de Almeida, Silvia Regina Graziani, William Marques Pirani, Hezio Jadir Fernandes Júnior

## Tumor de células gigantes localmente avançado ao nível do joelho: tratamento e revisão da literatura

Ana Valéria Brunetti Rigolino, Thiago Santos Fernando, Marcello Martins de Souza, Marcos Hajime Tanaka

## Ocorrência de segundo tumor em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: revisão de 247 casos

José Ulisses Manzini Calegari, Gabriela El Hage Lobo, Paula Santini Ferreira Hungria, Sung Hoon Bae

## Doença metastática de sítio primário desconhecido com relato de caso

Ana Patrícia Moura Tolentino, Fernando de Almeida Werneck

## Melanoma de vulva: relato de caso

Alexandre Ferreira Oliveira, Poliana Graciele de Souza Silva, Roberto Heleno Lopes, João Baptista de Paula Fraga, Frederico Augustus Martins de Resende



*Uniti Morbum Vincemus*

**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE CANCEROLOGIA**

Departamento de Cancerologia  
da Associação Médica Brasileira



Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Cancerologia

ISSN 1415-6725

Volume 19 | Número 58 – abril a junho de 2018

## CORPO EDITORIAL

### Editor-chefe

Ricardo César Pinto Antunes (SP)  
Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo  
Diretor do Instituto Paulista de Cancerologia (IPC)

### Editores Adjuntos

Gustavo Guimarães (SP)  
Hospital A.C. Camargo

### Editores-associados

Antonio André Magoulas Perdicaris (SP)  
Universidade Metropolitana de Santos

Hiram Silveira Lucas (RJ)  
Hospital Mário Kröeff

### Comitê Internacional

Benedict Daly (Estados Unidos)  
Boston University

Charles Balch (Estados Unidos)  
Johns Hopkins Institute for Clinical and Translational  
Research

Fernando J. Kim (Estados Unidos)  
University of Colorado School of Medicine

Hiran C. Fernando (Estados Unidos)  
Boston University

Hirokazu Nagawa (Japão)  
University of Tokio

Hugo Marsiglia (França)  
Institut Gustave Roussy

Joji Kitayama (Japão)  
University of Tokio

Joaquim Abreu de Sousa (Portugal)  
Instituto Português de Oncologia/Hospital São José

José Edson Pontes (Estados Unidos)  
Detroit Medical Center

Mário F. Bruno (Argentina)  
Sociedad Argentina de Cancerología

Nelson Tsuno (Japão)  
University of Tokio

Richard D. Schulick (Estados Unidos)  
University of Colorado Anschutz Medical Campus

Rodrigo Erlich (Estados Unidos)  
Fox Chase Cancer Center

Yoshihiro Morya (Japão)  
National Cancer Center

### Comitê Nacional

Ademir Torres Abrão (SP)  
Instituto Paulista de Cancerologia

Adonis Carvalho (PE)  
Hospital de Câncer de Pernambuco

Alexandre Ferreira Oliveira  
Coordenador do Serviço de Oncologia da  
Faculdade de Medicina da UFJF

Amândio Soares Fernandes Jr. (MG)  
Hospital Felício Rocho

Angelo Gustavo Zucca Matthes (SP)  
Hospital de Câncer de Barretos

Bruno Yuki Yoshida (SP)  
Instituto Paulista de Cancerologia  
Hospital do Servidor Público Estadual

Carla Ismael (RJ)  
Sociedade Franco-brasileira de Oncologia

Flávio Daniel Saavedra Tomasich (PR)  
Universidade Federal do Paraná

Gildete Sales Lessa (BA)  
Instituto de Oncologia da Bahia

Giuliano Noccioli Mendes (SP)  
Instituto Paulista de Cancerologia

Glauco Baiocchi Neto (SP)  
Chefe do Departamento de Ginecologia  
Oncológica do Hospital A.C. Camargo

Guilherme Mendes Filho (SP)  
Instituto Paulista de Cancerologia

Helio Vitelli (SP)  
Hospital Beneficência Portuguesa

Igor Alexandre Protzner Morbeck (DF)  
Universidade Católica de Brasília

João Carlos Sampaio Góes (SP)  
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer

José Francisco de Mattos Farah (SP)  
Universidade Federal de São Paulo

José Getulio Segalla (SP)  
Hospital Amaral Carvalho

Luiz Antônio Negrão Dias (PR)  
Hospital Erasto Gaertner

Luis Eduardo Werneck (PA)  
Oncologia Brasil Cancer Center

Marianne Pinotti (SP)  
Universidade de São Paulo

Odilon de Souza Filho  
Diretor da Divisão de Cirurgia Oncológica do  
HC1 do Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Raphael de Paula (SP)  
Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo

René Aloisio da Costa Vieira (SP)  
Departamento de Mastologia e Reconstrução  
Mamária e Departamento de Prevenção  
do Hospital de Câncer de Barretos

Ricardo Sales dos Santos (SP)  
Hospital Israelita Albert Einstein

Roberto Camargo (SP)  
Universidade de São Paulo

Roberto Porto Fonseca (MG)  
Sociedade Brasileira de Cancerologia

Samuel Aguiar Júnior (SP)  
Chefe do Departamento de Cirurgia Colorretal  
e Sarcomas do Hospital A.C. Camargo

Sergio B. Hatschbach (PR)  
Hospital Erasto Gaertner

Sérgio Renato Paes Costa (DF)  
Universidade Federal de São Paulo

Simão Grossmann (RS)  
Centro de Mama do Hospital Santa Rita

Tiago Santoro (SP)  
Hospital A.C. Camargo  
Instituto Paulista de Cancerologia

Victor Arias (SP)  
Universidade de São Paulo

William Eduardo Nogueira Soares (SE)  
Instituto de Oncologia San Giovanni

## EXPEDIENTE

---

A RSBC é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Cancerologia.  
É uma publicação editada e reproduzida pela Editora Manole Ltda.

**Editor gestor:** Walter Luiz Coutinho

**Produção editorial:** Quinta Edições

**Capa:** Rafael Zemantauskas

**Projeto gráfico:** Sopros Design | **Diagramação:** Lira Editorial

Av. Ceci, 672, Tamboré – Barueri, SP, Brasil, CEP 06460-120 | [www.manole.com.br](http://www.manole.com.br) | (11) 4196-6000



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE CANCEROLOGIA**

Departamento de Cancerologia  
da Associação Médica Brasileira

**Diretoria 2015-2018**

**Presidente**

Robson Freitas de Moura (BA)

**Vice-presidentes**

Amândio Soares Fernandes Junior (MG)

Ricardo César Pinto Antunes (SP)

Luiz Antônio Negrão Dias (PR)

José Luiz Amorim de Carvalho (PA)

Pedro Wilson Leitão Lima (CE)

**Secretário-geral**

Eduardo Dias Moraes (BA)

**Secretaria Adjunta**

Carla Ismael (RJ)

José Ulisses Manzini Calegari (DF)

**Tesoureiro-geral**

Luiz José Sampaio de Araújo (BA)

**Tesoureira Adjunta**

Virgilina Guimarães Fabel (BA)

**Conselho Superior  
Conselheiros**

Roberto Porto Fonseca (MG)

Adonis R. L. de Carvalho (PE)

Hiram Silveira Lucas (RJ)

Luiz Carlos Calmon Teixeira (BA)

**Secretaria Executiva**

Rua Pará, 197 – Pituba

CEP 41830-070 – Salvador – BA

Tel.: (71) 3240-4868 – Fax: (71) 3248-9134

E-mail: [socancer@gmail.com.br](mailto:socancer@gmail.com.br)

**Site:** [www.sbcancer.org.br](http://www.sbcancer.org.br)

Reconhecida de utilidade pública federal:

Decreto nº 73.729 de 4 de março de 1974.

CGC: 13.525.266/0001-08

Fundação da Sociedade Brasileira de Cancerologia  
Resenha da Luta Contra o Câncer  
Documentário do Serviço Nacional do Câncer  
Convite para a fundação, entre nós, de uma  
Sociedade de Cancerologia  
Rio, 22 de junho de 1945

Prezados colegas,

Sendo notória, entre nós, a falta de uma Sociedade de Cancerologia, onde se congreguem especialistas, patologistas, médicos, educadores e todos aqueles que, de algum modo, se interessem pelo magno problema médico-social que o câncer representa, submetemos à consideração de V.S a idéia de constituir-se um organismo que possa, em íntimo intercâmbio cultural, incentivar a luta contra o câncer no país e concorrer para o progresso da cancerologia em geral.

Com o objetivo de atender a essa campanha de fundo científico e social que certamente concorrerá para o engrandecimento das atividades médicas no Brasil, temos a satisfação de convidar V.S a comparecer a Sociedade de Medicina e Cirurgia, no próximo dia 25 de julho às 20:30 horas, onde, em plenário, serão lançadas as bases da nova Sociedade e eleita uma comissão para organizar os respectivos estatutos.

Esperando contar com a colaboração do colega, subscrevendo-se

**Alvaro Ozório de Almeida**  
**Mário Kroeff**  
**Alberto Coutinho**

A fundação da Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) ocorreu em assembleia presidida pelo Dr. Mário Kroeff, diretor do Serviço Nacional de Câncer, em companhia dos célebres Drs. Alberto Coutinho e Jorge de Marsillac na data de 25 de julho de 1946, na sede da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. É a mais antiga entidade de cancerologia da América Latina e uma das que se mantém em atividade há mais tempo em todo o mundo.

No Brasil, o órgão máximo de combate ao câncer é a SBC, organização não governamental científica, sem fins lucrativos, reconhecida como de utilidade pública, mantendo-se desde então em sua posição colaborativa e diretiva no Conselho do Instituto Nacional de Câncer (Inca) e na Associação Médica Brasileira (AMB) sob a bandeira da pesquisa científica, da prevenção e controle do câncer, e, por fim, da educação continuada e atualizada do médico brasileiro. Por outro lado, nunca abriu mão da crítica quando esta se fez necessária, sempre com espírito construtivo.

A SBC evoluiu para uma grande Sociedade com posição marcante na luta contra o câncer, influenciando, poderosamente, o desenvolvimento da Cancerologia Nacional e dos direitos do paciente com câncer, e a criação da Frente Parlamentar de Cancerologia em 1998 e da portaria que regulamentou os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), além da Tabela de Reembolso no SUS, entre outras inúmeras ações científicas e sociais. Sempre ao lado das suas mais de 50 entidades filantrópicas afiliadas, da Federação Sul-Americana de Combate ao Câncer e da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS).

A SBC é uma organização que deve a sua existência àqueles pioneiros do Rio de Janeiro, enriquecida pelas melhores cabeças dos estados da federação. Mas é também resultante da colaboração de notáveis profissionais públicos, entre os quais se coloca a maioria dos dirigentes do Serviço Nacional de Câncer, entidade que passou a ser chamada de Divisão Nacional de Câncer e, atualmente, é conhecida como Instituto Nacional de Câncer. A SBC é produto dos anseios da população brasileira.

Boa leitura!

**Ricardo Antunes**  
*Editor-chefe*

# SUMÁRIO

---

## Artigos originais • *Original articles*

- Associação de tumor estromal gastrointestinal (GIST) e adenocarcinoma de cólon  
*Association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and adenocarcinoma of the colon* ..... 1  
Amanda Monteiro das Graças, Seiji Miyata
- Sarcoma de partes moles: um estudo retrospectivo  
*Soft tissue sarcoma: A retrospective study* ..... 9  
Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho, Layane Duarte Silva, Marcela Bezerra Marques, Antônio Marques de Medeiros Neto, Sabas Carlos Vieira

## Artigos de revisão • *Review articles*

- A farmacogenética e o tratamento do câncer colorretal: revisão de literatura  
*Pharmacogenetics and colorectal cancer treatment: A literature review* ..... 14  
Luis Eduardo Werneck de Carvalho, Taynah Cascaes Puty, Thiago Farias Câmara, Juliana Ramos Chaves, Rodnei José Macambira M. Junior, Rubem Conde de Almeida Junior, Jonathan Souza Sarraf
- Leiomiossarcoma primário de testículo: relato de caso e revisão de literatura  
*Primary testicular leiomyosarcoma: Case report and literature review* ..... 19  
Thiago D'Alvia, Raphael Azuaga Neto, Leandro Maritan de Almeida, Sílvia Regina Graziani, William Marques Pirani, Hezio Jadir Fernandes Júnior
- Tumor de células gigantes localmente avançado ao nível do joelho: tratamento e revisão da literatura  
*Giant-cell tumor locally advanced around the knee: Treatment and literature review* ..... 25  
Ana Valeria Brunetti Rigolino, Thiago Santos Fernando, Marcello Martins de Souza, Marcos Hajime Tanaka
- Ocorrência de segundo tumor em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: revisão de 247 casos  
*Occurrence of a second tumor in patients with papillary thyroid carcinoma: A review of 247 cases* ..... 33  
José Ulisses Manzini Calegario, Gabriela El Hage Lobo, Paula Santini Ferreira Hungria, Sung Hoon Bae

## Relatos de caso • *Case reports*

- Doença metastática de sítio primário desconhecido com relato de caso  
*Metastatic disease of unknown primary site with case report* ..... 38  
Ana Patrícia Moura Tolentino, Fernando de Almeida Werneck
- Melanoma de vulva: relato de caso  
*Melanoma of the vulva: Case report* ..... 44  
Alexandre Ferreira Oliveira, Poliana Graciele de Souza Silva, Roberto Heleno Lopes, João Baptista de Paula Fraga, Frederico Augustus Martins de Resende



## Associação de tumor estromal gastrointestinal (GIST) e adenocarcinoma de cólon

---

### *Association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and adenocarcinoma of the colon*

AMANDA MONTEIRO DAS GRAÇAS<sup>1</sup>, SEIJI MIYATA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica pela Universidade Vale do Rio Verde (UninCor). Especializanda em Cirurgia Geral pela Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência, São Paulo, SP.

<sup>2</sup>Médico Cirurgião Oncológico. Coordenador da Residência Médica de Cancerologia Cirúrgica do Instituto Mário Penna. Membro da equipe de Cirurgia Geral, Cancerologia Cirúrgica e Coloproctologia do Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG.

### Resumo

**Introdução:** Tumor estromal gastrointestinal (GIST) é uma neoplasia mesenquimal incomum que compreende a maioria dos tumores considerados gastrointestinais. Existem controvérsias acerca de sua patogênese, nomenclatura e prognóstico. Na literatura, há ainda poucos estudos que correlacionam GIST com adenocarcinoma de cólon, embora o número de relatos venha aumentando nos últimos anos e já existam estudos de biomarcadores para a ocorrência sincrônica de GIST e adenocarcinoma de cólon.

**Objetivo:** apresentar a associação entre GIST e adenocarcinoma de cólon, por serem tumores gastrointestinais. **Método:** foram levantados, em relação às duas patogenias, na literatura, características clínicas, aspectos moleculares, diagnóstico, avaliação, prognóstico e tratamento. **Resultados:** o interesse deste estudo encontra-se na sincronia entre GIST e adenocarcinoma de cólon em pacientes sem manifestação específica dessa patogenia, que aparece no momento da laparotomia para análise de GIST. Possivelmente, pode-se explicar essa ocorrência pela existência, em ambos os casos, de metalotioneínas (MT) com uma avantajada afinidade de metais pesados, ligadas a uma família de 10 genes funcionais no ser humano. **Conclusão:** a cirurgia é a única modalidade terapêutica com resultados efetivos, com chances de cura, acompanhada da administração de imatinibe como tratamento adjuvante/neoadjuvante.

**Palavras-chave:** GIST, adenocarcinoma de cólon, concomitância, características, diagnóstico, prognóstico, tratamento.

---

Recebido: 12/9/2016

Aprovado: 14/9/2016

Correspondência: Amanda Monteiro das Graças – Rua Maestro Cardim, 769, Bela Vista, São Paulo – SP, CEP 01323-900

E-mail: amandamonteg@outlook.com

Conflitos de interesse: não existem



## Abstract

**Introduction:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is an uncommon mesenchymal neoplasm that include most of the tumors considered gastrointestinal. There are controversies over its pathogenesis, nomenclature and prognosis. Some studies can still be found in the literature correlating cases of GIST and adenocarcinoma of the colon, even though the number of reports has been increasing in recent years and biomarker research on synchronous GIST and adenocarcinoma of the colon already exists.

**Objective:** To present an association between GIST and adenocarcinoma of the colon as gastrointestinal tumors. **Method:** Clinical characteristics, molecular aspects, diagnosis, evaluation and treatment about these two pathogeneses were obtained from literature. **Results:** The focus of our study is the coexistence of GISTs and adenocarcinomas of the colon in patients with no clinical sign of disease, detected at the moment of laparotomy performed to analyze GISTs. It is possible that both of these types of cancer are linked with the occurrence of metalotioneines (MT) with marked affinity with heavy metals associated with 10 functional genes in human cells. **Conclusion:** Surgery is the only therapeutic modality capable of yielding effective results and a possibility of cure when associated with adjuvant/neoadjuvant therapy with imatinib.

**Keywords:** GIST, adenocarcinoma of the colon, concurrence, characteristics, diagnosis, prognosis, treatment.

## Introdução

Adenocarcinomas e tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são tratados como diferentes associações oncogênicas.<sup>1</sup> O emprego da expressão tumor estromal gastrointestinal ocorreu, pela primeira vez, com Mazur e Clark em 1983, para designar um grupo heterogêneo de neoplasias de células fusiformes e epitelioides, que acomete o estroma, sem apresentar linhagens celulares de origem precisa e com padrões de diferenciação suscetíveis a variações. GISTs são neoplasias mesenquimais, raras, e integram a maioria dos tumores previamente considerados gastrointestinais, de células musculares lisas, que têm sido percebidas como uma diferenciada entidade patológica mediante análise de técnicas de coloração imuno-histoquímica e microscopia eletrônica.<sup>2</sup> Trata-se de tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal, cuja representação é de 0,1 a 3%.<sup>1</sup>

A proposta deste artigo é apresentar a associação entre os tumores gastrointestinais GISTs e adenocarcinoma de cólon com base nas controvérsias acerca de sua patogênese, nomenclatura e prognóstico e nos poucos estudos que correlacionam os dois casos. O aumento do número de relatos e a existência de biomarcadores para a ocorrência simultânea<sup>3</sup> entre as duas neoplasias têm sido facilitadores nas evi-

dências diagnósticas. Realizou-se pesquisa retrospectiva, por meio de consulta nas bases de dados Europe PubMed Central e PubMed NCBI, referente à associação das duas patogenias nos últimos 12 anos, período necessário para a produção de artigos que embasassem a estruturação conceitual e o desenvolvimento do assunto.

GISTs acometem mais adultos, incidindo na sexta e sétima décadas de vida, qualificados por potencial malignização.<sup>1,2</sup> O padrão de comportamento tem sido difícil de prever, e a concomitância com outro tumor gastrointestinal primário maligno é incomum na literatura. Sua ocorrência é de 1,5/100.000/ano.<sup>1</sup>

Patogênese, diagnóstico, nomenclatura e prognóstico têm sido objeto de controvérsias. São caracterizados por uma série de aspectos histológicos, moleculares, genéticos e, notadamente, imunofenotípicos, que os distinguem de leiomiomas usuais e de leiomiossarcomas do trato gastrointestinal. GISTs são predominantemente definidos como c-KIT/CD117 (polyclonal; Dako, Glostrup, Denmark) – positivos nas células fusiformes (ou, menos comumente, células epitelioides) tumorais, mesenquimais do trato gastrointestinal.<sup>3</sup>

O sítio de aparecimento mais comum é o estômago em 52 a 60% dos casos, seguido pelo intestino delgado, de 20 a 30%, e pela região colorretal, em 10%.<sup>1</sup>

A morfologia e a imuno-histoquímica são bases para o diagnóstico. A coloração imuno-histoquímica para avaliar c-KIT/CD117 é positiva em 95%; CD34 (monoclonal; clone QBEND-10; Ylem, Rome, Italy), positivo em 40 a 50%; SMA (monoclonal, clone 4 1A4; Dako, Glostrup, Denmark), positivo em 20 a 30%; e S100 desmina (polyclonal; Dako, Glostrup, Denmark), por volta de 10%. Ki-67 (monoclonal; clone MM1; Novocastra, UK), marcador de proliferação celular, também auxilia na realização de um acurado diagnóstico de GIST, assim como no diagnóstico diferencial com outros tumores mesenquimais.<sup>1,8</sup>

A gênese do adenocarcinoma colorretal depende de diversos estágios que sofrem influência da complexa interação entre hospedeiro e fatores ambientais. Seu grau histológico foi demonstrado mediante análises e trata-se de fator prognóstico independente no câncer colorretal. A simultaneidade de GIST e adenocarcinoma é incomum, sendo, muitas vezes, o primeiro achado detectado de modo incidental em procedimento cirúrgico.<sup>1</sup>

## Etiopatogênese

Estudos recentes sugerem que os GISTs derivam de uma célula precursora comum, a célula intersticial de Cajal, ou de uma célula-tronco primitiva, a partir das quais tanto as células de Cajal quanto as células musculares lisas podem surgir.<sup>2,3</sup> Sua etiologia pode ser representada por mutações no gene *KIT* ou no receptor alfa de fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDGFRA*).<sup>1</sup>

Os marcadores mais importantes para definir GISTs são CD117 e CD34 (antígeno progenitor de célula hematopoética). A maioria dos GISTs são normalmente positivos para CD117 (cerca de 95% dos casos), CD34 (positivos em 70 a 80% dos casos), actina de músculo liso (positiva em 40% dos casos), PS100 (positivo em 5% dos casos) e desmina (positiva em aproximadamente 2% dos casos).<sup>3</sup>

Estudos demonstram progresso sobre sua biologia molecular, embora pouco ainda se saiba sobre seu raro sincrônico aparecimento com tumores de diferentes histogêneses. Tem sido relatada concomitância de GIST com adenocarcinoma de cólon, câncer gástrico, linfoma e carcinoide.<sup>2</sup>

GIST com câncer colorretal sincrônico ou metacrônico representa um raro fenômeno com aumento do número de relatos nos últimos anos.<sup>2</sup> O aparecimento concomitante de GIST e outras malignidades abdominais aparenta ser uma coincidência. Apesar disso, a desregulação genética combinada ou os tecidos

vizinhos, influenciados pelo mesmo carcinógeno, poderiam ser fatores causais.<sup>2</sup>

Existem fatores a serem considerados quanto à concomitante ocorrência, à associação e à potencial origem habitual (vias genéticas da carcinogênese) entre GIST e outros tumores. O reduzido número de casos dificulta a confirmação da existência de um fator comum na gênese desses tumores histopatologicamente diferentes. Nesse sentido, outras evidências devem ser buscadas para elucidar a possibilidade de associação.<sup>2</sup>

Entretanto, estudos com 783 pacientes mostraram que por volta de 20% dos indivíduos detectados com GIST desenvolveram outros tipos de câncer, mas esse correlato permanece sem maiores explicações, podendo-se ponderar se se trata de coincidência acidental ou se a ocorrência simultânea de GIST e adenocarcinoma estaria ligada por uma relação causal determinada.<sup>1,4</sup>

Em virtude da pequena amostra de pacientes, não devem ser excluídas as relações acidentais que poderiam ser fatores para a gênese de adenocarcinoma colorretal sincrônico e GIST. As vias genéticas parecem ser diferentes para esses dois tumores.<sup>1,5</sup>

Pesquisas clínicas encontraram GISTs acidentais coexistindo mais comumente com comprometimento esofágico (1,13%) e tumores gástricos (0,53%). Menor proporção foi relatada para os tumores colorretais (0,03%). Identifica-se uma alta prevalência em homens, além de ser possível ocorrer GIST sincrônico com tumores de intestino delgado.<sup>1,6</sup>

Encontram-se explicações para o aparecimento simultâneo de GIST com adenocarcinoma de cólon a partir das metalotioneínas (MT), proteínas com aumentada afinidade por metais pesados, codificadas por uma família de 10 genes funcionais no ser humano. A expressão das MT tem sido relacionada com proteção contra danos no DNA, apoptose, sobrevivência celular, angiogênese e estresse oxidativo. Foram encontradas para as MT uma superexpressão em diversas neoplasias (mama, ovário, útero, cavidade oral, pulmões, pele e pâncreas) e *down-regulation* em outros tipos de câncer: gástrico, colorretal, fígado e tumores do sistema nervoso central.<sup>1</sup>

Detectam-se GISTs, de modo geral, no estômago e no intestino delgado. Tanto o câncer de cólon quanto GISTs são infreqüentemente relacionados com predisposição genética, o que pode ser observado em estudos específicos, em que nenhum paciente apresentou histórico familiar de malignidade.<sup>7</sup>

A frequente apresentação de GIST e adenocarcinoma sincrônicos tem despertado a atenção sobre a origem de ambas neoplasias. Estima-se que alguns

casos de GIST se originam de uma célula progenitora capaz de diferenciar as neoplasias em linhagens mesenquimais e epiteliais. Uma das hipóteses, para esclarecer essa sincronicidade, reside no fato de que o ambiente carcinogênico pode afetar as vias moleculares que são compartilhadas pelas células mesenquimais e epiteliais do trato digestivo.<sup>8</sup>

### Características clínicas

GISTs podem acometer qualquer sítio, ao longo do trato digestivo, entre o esôfago e o ânus. Encontram-se também em outras localizações, envolvendo omento, mesentério e retroperitônio. O maior número de GISTs origina-se no estômago, enquanto, de modo raro, há comprometimento esofágico em 0,6 a 1% dos casos.<sup>3</sup>

Como característica, GIST apresenta potencial metastático (no diagnóstico inicial, já se percebe, em muitos pacientes, metástase disseminada de 11 a 47%) por meio sanguíneo ou peritoneal, ocasionando metástases hepáticas ou omentais. Encontram-se raros casos de metástases de pulmões, ossos e linfonodos. Tamanho do tumor, frequência das mitoses, presença de necrose e possibilidade de invasão de tecidos adjacentes têm relação com o potencial malignizante neoplásico, mas considera-se também a importância da relação com o sítio anatômico de origem.<sup>3</sup>

Na literatura, em geral, os tumores estromais gástricos sincrônicos estão associados a outro tipo de malignidade gástrica. Há descrição de concomitância de GIST no divertículo de Meckel com adenocarcinoma colorretal, sendo o primeiro relato desse tipo de apresentação tumoral coexistindo com esse sítio anatômico específico.<sup>2</sup>

Nota-se a existência de uma independente relação entre estágio de GIST e sincronicidade e entre ausência de sincronicidade e agressividade de GIST. Em reduzido número de casos, relatam-se achados de tumores sincrônicos, possibilitando o entendimento de que o desenvolvimento de uma neoplasia secundária (GIST ou carcinoma) pode ser um evento muito precoce.<sup>8</sup>

Os sinais clínicos de GIST manifestam-se de modo marcante por meio de sintomas como sangramento gastrointestinal, dor, dispepsia, massa abdominal e obstrução. De outro modo, GIST acidental pode ocorrer de forma assintomática, e, quando sintomático, os sintomas, muitas vezes, são vagos e inespecíficos. Deve-se levar em conta, também, sinais clínicos progressivos de tumores epiteliais malignizantes, como pronunciada disfagia, perda de peso, dor abdominal e anemia.<sup>6</sup>

### Biomarcadores

Mais de 90% dos GISTs apresentam a proteína proto-oncogênica CD117, e de 70 a 80%, a CD34. Em menor número, esses tumores coram-se positivamente com actina e desmina. A contagem mitótica maior que 2 por 50, por campos de alta potência, sinaliza um maior risco para a recorrência local de GIST no intestino delgado.<sup>2</sup>

A existência da expressão nuclear de MT foi verificada em todos os GISTs de acordo com a imuno-histoquímica. Considerando que MT se liga à proliferação celular, surge a hipótese de que MT tenha participação na proliferação de GIST. Nesse sentido, há estudos sobre a conexão direta entre MT e fisiopatologia.<sup>1,9</sup>

Há ocorrência simultânea de tumor gástrico estromal gastrointestinal e adenocarcinoma de cólon em pacientes sem apresentar clínica específica, bem como tem sido encontrado, de modo imprevisível, tumor colônico durante laparotomia para exploração de GIST.<sup>1</sup>

A obesidade, mediante estudos meta-analíticos, é considerada fator de risco para o surgimento de carcinoma colorretal, a partir da premissa de que os baixos níveis de adiponectina contribuem para aumentar as chances da patologia.<sup>10,11</sup>

Essa matéria, no entanto, necessita de mais pesquisas, pois ainda se desconhece se os receptores de adiponectina se manifestam no trato gastrointestinal, já que a expressão de AdipoR1 e AdipoR2 não foi previamente estudada em carcinoma colorretal ou GIST. Logo, tendo em vista a associação observada com frequência entre níveis séricos de ligantes e expressão tecidual desses receptores, levanta-se a hipótese de os receptores de adiponectina estarem em níveis aumentados nos carcinomas colorretais.<sup>10</sup>

Idade avançada, sexo masculino ou afrodescendência são também fatores de risco para malignização. Não há, contudo, nenhuma associação entre adiposidade e GIST.<sup>12</sup> Nenhum outro estudo tem mostrado correlação entre essas duas variáveis.<sup>10</sup> Os índices de câncer de cólon sofrem variações; os percentuais na Ásia e África são menores, mas aumentam consideravelmente com a migração e com a ocidentalização.<sup>14</sup>

Ficou evidenciado que a crescente expressão de receptores de adiponectina em carcinomas colorretais teria relação com a deficiência de ligantes e poderia, parcialmente, explicar a relação entre baixa adiponectina e risco de aparecimento de certos cânceres, incluindo o colorretal. Demonstrou-se também que os receptores de adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 se manifestam no tecido gastroin-

testinal normal, em grande parte de carcinomas colorretais e compreendem menos da metade dos tipos de GIST.<sup>10</sup>

Ficou comprovada, ainda, a expressão de receptor de adiponectina em três linhagens celulares de câncer de cólon e constatou-se que a adiponectina, em níveis fisiológicos, ativa vias intracelulares de sinalização. Logo, existe possibilidade de que os receptores de adiponectina estejam envolvidos na patogênese do carcinoma colorretal e de que tenham valia no diagnóstico e na terapêutica da obesidade ligada a carcinoma.<sup>10</sup>

Obesidade, falta de atividade física, dietas ricas em açúcar, grãos refinados e dietas pobres em fibras constituem grandes riscos de carcinoma colorretal.<sup>10,13</sup> Indivíduos com resistência à insulina ou aqueles que têm diabetes tipo 2 apresentam uma possibilidade até 3 vezes maior de desenvolver carcinoma colorretal, comparados a indivíduos não diabéticos. Estudos têm encontrado evidências de que a insulina aumenta a proliferação e inibe apoptose nas linhagens celulares de câncer colorretal.<sup>10</sup>

A partir da análise genômica total, em relação às assinaturas genéticas das metástases de fígado no câncer colorretal, foi comparado o padrão da expressão de 46 genes com informações advindas de diferentes avaliações de DNA *microarray*.<sup>15</sup>

Durante verificação prognóstica envolvendo nove adenocarcinomas com seleção de 46 genes, houve envolvimento em atividades proteolíticas por parte de alguns genes metaloproteinase-1 (*MMP-1*), metaloproteinase-2 (*MMP-2*) e inibidor 1 da metaloproteinase (*TIMP-1*). Constatou-se suprarregulação em tumor primário, mas não no tecido colônico normal, por parte de *MMP-1* e *MMP-2*, que, sabidamente, em processos carcinogênicos, apresentam suprarregulação. Entretanto, em tumores metastáticos hepáticos, mostraram considerável redução.<sup>15</sup>

Em análise de família *wingless-type* MMTV, membro 5A (*WNT5A*), notou-se expressão aumentada em tumores primários quando comparada ao cólon normal; porém, observou-se também, na avaliação dos tumores metastáticos de fígado, acentuada redução de sua expressão.<sup>15</sup>

Em linhagem celular do adenocarcinoma de cólon DLD-1, relata-se a expressão de c-KIT. A expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), em outras células, sofre ação de regulação por c-KIT, que também pode estar envolvido na suprarregulação dos níveis transcricionais de VEGF, por meio de fator de célula-tronco (SCF), nas células de câncer de cólon humano (DLD-1). SCF induz a transcrição de VEGF a uma concentração de

5 a 10 ng/mL. Dessa forma, entende-se que, em caso de ativação de c-KIT, a expressão de VEGF pode ser fator preocupante. Mediante análise de MTT, observa-se que o inibidor da transdução de sinal 571, seletivo da tirosina quinase Abl (STI571), tem o potencial de causar a inibição da variedade celular das células de tumores estromais gastrointestinais T1 (GIST-T1) e, quando se observa a ativação de c-KIT, nas células GIST-T1, nota-se importante função na sinalização da sobrevivência celular.<sup>16</sup>

Consequentemente, em mais de 95% dos GISTs relata-se o aparecimento da proteína KIT, enquanto em 80 a 85% dos casos ocorrem mutações no gene *KIT*. Maior parte das mutações no gene *KIT* reside no éxon 11 e trata-se de pontos de mutação e deleção. Em menor número, há mutações nos éxons 9, 13 e 17. Mutações no gene homólogo *PDGFRA* são observadas em 5 a 10% dos GISTs.<sup>16</sup>

Encontram-se, com maior frequência, mutações no *PDGFRA* nos éxons 12 e 18, e sugere-se que ocorram exclusivamente mútuas com mutações em *KIT*. Em geral, 80 a 95% dos GISTs têm mutações nos genes *KIT* e *PDGFRA*.<sup>16</sup>

## Diagnóstico

Apesar de a manifestação da imunorreatividade do c-KIT/CD117 (também considerado como critério qualificado para terapia com mesilato de imatinibe) ser padrão-ouro para o diagnóstico de GIST, cerca de 5% das suspeitas histológicas de GISTs são CD117 negativas.<sup>3</sup>

Existem recomendações para avaliação de *KIT* como auxílio para o diagnóstico de GIST por parte da European Society for Medical Oncology (ESMO) e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). De acordo com essas entidades, deveriam ser considerados os ensaios de mutação de *KIT* e *PDGFRA* para tumores KIT proteína-negativos suspeitos de GISTs. Nesse sentido, quando ocorrem mutações no éxon 11 do *KIT*, em casos de GISTs avançados, há evidências de melhor desfecho clínico, comparado a mutações do éxon 9, ou mesmo a situações em que a mutação de *KIT* não foi notada. Recomenda-se, portanto, que a análise de mutações em *KIT* e *PDGFRA* seja anterior à indicação de imatinibe para os casos de GISTs.<sup>16</sup>

## Avaliação e prognóstico

Variáveis como indicadores mitóticos, necrose, tamanho do tumor, infiltração e doenças metastáticas possuem valores independentes para predição do prognóstico do paciente com GIST.<sup>1</sup>

As possíveis coexistências de tumor sincrônico, com aparecimento de GIST primário ou recorrente, são relevantes por determinar as condutas a serem praticadas; por exemplo, no pré-operatório, que exige a necessidade de realização do exame de imagem contrastado, como recurso para melhor delinear o estudo de tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve. A ressonância magnética (MRI) e a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET) são modalidades de estudo para a avaliação de GISTs; porém, a TC é, com recorrência, o método de imagem de escolha. Sobre tudo, procede-se minuciosa exploração intra-abdominal, com o objetivo de não omitir a possibilidade de massa que poderia esconder um câncer sincrônico.<sup>3</sup>

O critério para prognosticar o comportamento biológico tumoral pode variar de modo significativo, de acordo com a localização. GISTs gástricos são menos agressivos do que os localizados no intestino delgado, onde há, de modo geral, 39% dos tumores ligados à mortalidade, duas vezes mais comparados aos GISTs gástricos. Os GISTs pequenos são normalmente achados incidentais em cirurgias de carcinomas, estudos radiológicos ou endoscopia.<sup>2</sup>

Determinadas alterações genéticas podem ser utilizadas como marcadores prognósticos em pacientes com câncer colorretal. O desequilíbrio do alelo 8p implica, estatisticamente, pior sobrevivência e tempo de recorrência para os pacientes, comparado àqueles sem o desequilíbrio alélico de 8p. Esse desequilíbrio aparece como evento tardio na tumorigênese colorretal. Desde então, tem sido identificado mais frequentemente em cânceres colorretais; porém, em proporções reduzidas em adenomas colorretais e, com constância maior, em disseminações metastáticas do que em casos de tumores primários. Dessa maneira, sugere-se associação da progressão tumoral com o desequilíbrio do alelo 8p, envolvido nessa gênese.<sup>17</sup>

## Tratamento

Cirurgia é tipicamente a primeira medida no tratamento de GIST, inclusive em casos de tumores metastáticos ressecáveis.<sup>1</sup> Tanto GISTs não metastáticos quanto câncer de cólon necessitam de abordagem cirúrgica. Para os GISTs metastáticos, o tratamento padrão é mesilato de imatinibe, inibidor seletivo de tirosina quinase, e observam-se taxas de resposta do tumor maiores do que 50%. Na presença de metástases, o tratamento contínuo com imatinibe é o tratamento padrão para interromper a acelerada progressão da doença.<sup>7</sup>

Diante de recorrência ou irressecabilidade do tumor, pode, também, ser realizado tratamento com imatinibe (interrompe os mecanismos de proliferação celular do KIT e PDGFR tirosina quinases).<sup>1</sup>

Na associação de adenocarcinoma colorretal sincrônico com GIST em divertículo de Meckel, para evitar ruptura e derrame intra-abdominal, o paciente pode ser submetido a ressecção tumoral e início de quimioterapia adjuvante com oxaliplatina, leucovorina e fluorouracil. Mesilato de imatinibe pode não ser iniciado, e o GIST pode ser abordado com realização de completa excisão cirúrgica, sem dissecação linfonodal, ficando sob consideração o uso de imatinibe para tratamento adjuvante.<sup>2</sup>

O tratamento padrão, em caso de inviabilidade de procedimento cirúrgico completo, é o imatinibe. O êxito do tratamento continuado, em longo prazo, poderia estar limitado pelo desenvolvimento de resistência a imatinibe via mutações secundárias ou seleção clonal.<sup>2</sup>

No caso de cirurgia “exploratória”, ao tratar-se de disseminação metastática, caso o paciente apresente a neoplasia responsiva ao imatinibe, a excisão cirúrgica de tumor primário ou metástase isolada que haja progredido pode estar associada com bom desfecho.<sup>7</sup>

Foi estabelecido como padrão terapêutico, para casos que demandam ressecção primária de GIST, o uso de imatinibe como parâmetro adjuvante.<sup>7</sup>

O estudo multicêntrico fase III, Z9001 (Alliance), patrocinado pelo American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), foi o primeiro amplo estudo randomizado, ensaio clínico placebo controlado, para avaliar os benefícios da sobrevida livre de recidiva da terapia adjuvante com imatinibe 400 mg/dia por 1 ano de duração, alcançando seu desfecho primário e tratamento não cego em abril de 2007.<sup>18,19</sup>

Fizeram parte do ensaio 713 pacientes com ressecção de GIST, de medida mínima de 3 cm em seu diâmetro máximo, não havendo inclusão da contagem mitótica como critério de estudo. O ensaio da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62024 é um estudo randomizado que compara 2 anos de imatinibe *versus* a observação isolada. O estudo XVIII do Scandinavian Sarcoma Group (SSG) refere-se a uma investigação de 3 anos *versus* 1 ano de imatinibe adjuvante. A recomendação de tratamento adjuvante com imatinibe permanece de 1 ano.<sup>7,19</sup>

FOLFOX (5-fluoracil e oxaliplatina) pode ser administrado, simultaneamente, com mesilato de imatinibe na quimioterapia adjuvante. Dexameta-

sona, normalmente, integra parte do regime antiemético com os antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> de serotonina no regime FOLFOX. Imatinibe e dexametasona são metabolizados pela isoenzima da subfamília 3A4 (CYP3A4) do citocromo P450 (CYP450). Imatinibe é um potente inibidor, competidor da isoenzima CYP3A4 do CYP450, enquanto dexametasona é um indutor. Há possibilidade de interação medicamentosa entre esses dois fármacos, podendo-se diminuir a concentração de imatinibe no plasma, quando administrado com dexametasona. Como alternativas, pode-se proceder com aumento da dose de imatinibe, redução da dosagem de dexametasona ou substituição do antiemético dexametasona.<sup>7</sup>

Imatinibe foi inicialmente recomendado apenas para pacientes com quadro clínico avançado, mas há também recomendações de uso em pacientes com mutações no éxon 11 do *KIT*. Imatinibe adjuvante não foi indicado para pacientes com GISTs primários que apresentem mutações em *PDGFRA* D842V (que confere resistência ao tratamento com imatinibe).<sup>18</sup>

### Considerações finais

A considerada simultaneidade entre GIST e adenocarcinoma de cólon necessita de pesquisas mais aprofundadas, uma vez que os estudos, ainda, são escassos e a incidência vem aumentando. O aparecimento de GIST e câncer colorretal sincrônico ou metacrônico é situação rara. O aparecimento concomitante das citadas patologias ocorre a partir das MT. O achado simultâneo de GIST com outras malignidades abdominais parece ser coincidência. Mesmo assim, a desregulação genética combinada ou os tecidos vizinhos, influenciados pelo mesmo carcinógeno, poderiam ser responsáveis pela ocorrência dessas malignidades. Torna-se necessário compreender os biomarcadores que contribuem para a patogênese no cólon, como é o caso da adiponectina e seu papel nas vias de sinalização para a patogênese colorretal. A expressão de VEGF é influenciada por c-KIT, que também pode apresentar associação quanto à suprarregulação dos níveis transcricionais de VEGF nas células de câncer de cólon. No caso de mutações no *PDGFRA*, sugere-se que ocorram exclusivamente com mutações em *KIT*. Para GIST, sua etiologia pode ser representada por mutações no gene *KIT* ou *PDGFRA*. Pesquisas subsequentes de biomarcadores trarão melhor elucidação do assunto e respostas ainda mais efetivas no tratamento de ambas as patologias, mediante associação cirúrgica e administração de imatinibe.

### Referências

1. Nemes C, Rogoian L, Surdea-Blaga T, Seicean A, Dumitrascu DL, Ciuce C. Gastrointestinal stromal tumor (GISTs) associated with synchronous colon adenocarcinoma: a case report. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21(1):101-3.
2. Kosmidis C, Efthimiadis C, Levva S, Anthimidis G, Baka S, Grigoriou M, et al. Synchronous colorectal adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in Meckel's diverticulum; an unusual association. *World J Surg Oncol.* 2009; 7:33.
3. Efsthathios P, Athanasios P, Papaconstantinou I, Alexandros P, Frangisca S, Sotirios G, et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor (GISTs) and colorectal adenocarcinoma: a case report. *World J Surg Oncol.* 2007; 5:96.
4. Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010; 21(10):2107-11.
5. Melis M, Choi EA, Anders R, Christiansen P, Fichera A. Synchronous colorectal adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor (GISTs). *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(2):109-14.
6. Liu YJ, Yang Z, Hao LS, Xia L, Jia QB, Wu XT. Synchronous incidental gastrointestinal stromal and epithelial malignant tumors. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(16):2027-31.
7. Kumar K, Rowsell C, Law C, Ko YJ. Coexistence of gastrointestinal stromal tumour and colorectal adenocarcinoma: two case reports. *J Gastrointest Oncol.* 2011; 2(1):50-4.
8. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Piantá CD, Breunig RC, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and other primary cancers: case series of a single institution experience. *Int J Surg.* 2010; 8(4):314-7.
9. Soo ET, Ng CT, Yip GWC, Koo CY, Nga ME, Tan PH. Differential expression of metallothionein in gastrointestinal stromal tumors and gastric carcinomas. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294(2):267-72.
10. Williams CJ, Mitsiades N, Sozopoulos E, Hsi A, Wolk A, Nifli AP, et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008; 15(1):289-99.
11. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clinical Cancer Res.* 2006; 11(10):3642-6.
12. Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors – a review. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75(311):62-71.
13. Tran T, Davila JA, El Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(1):162-8.

14. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(2):499-545.
15. Ki DH, Jeung HC, Park CH, Kang SH, Lee GY, Lee WS, et al. Whole genome analysis for liver metastasis gene signatures in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2007; 121(9):2005-12.
16. Jin T, Nakatani H, Taguchi T, Nakano T, Okabayashi T, Sugimoto T, et al. STI571 (Glivec) suppresses the expression of vascular endothelial growth factor in the gastrointestinal stromal tumor cell line, GISTs-T1. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(5):703-8.
17. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer.* 2014; 134(11):2513-22.
18. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(15):1295-303.
19. Reichardt P, Blay J-Y, Boukovinas I, Brodowicz T, Broto JM, Casali PG, et al. Adjuvant therapy in primary GISTs: state-of-the-art. *Ann Oncol.* 2012; 23(11):2776-81.

## Sarcoma de partes moles: um estudo retrospectivo

---

### *Soft tissue sarcoma: A retrospective study*

WALBERTO MONTEIRO NEIVA EULÁLIO FILHO<sup>1</sup>, LAYANE DUARTE SILVA<sup>2</sup>, MARCELA BEZERRA MARQUES<sup>2</sup>, ANTONIO MARQUES DE MEDEIROS NETO<sup>1</sup>, SABAS CARLOS VIEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI.

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI.

### Resumo

**Objetivo:** apresentar uma série de casos de sarcomas de partes moles com avaliação dos fatores prognósticos e da sobrevida. **Método:** estudo retrospectivo descritivo envolvendo pacientes com diagnóstico histológico de sarcoma de partes moles. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, características anatomopatológicas, tipo de operação (radical, marginal, amputação), margens cirúrgicas, quimioterapia e radioterapia, sobrevida global e sobrevida livre de doença. **Resultados:** foram incluídos no estudo 24 pacientes com idade média de 50 anos, variando entre 25 e 87 anos. As sobrevidas global e livre de doença foram, respectivamente, de 45 e 41 meses. A localização mais frequente dos tumores foi no membro inferior. O principal tipo histológico foi o sarcoma fusocelular. Os fatores que mais influíram na sobrevida foram o uso de quimioterapia ( $p=0,484$ ) e o grau histológico ( $p=0,456$ ). **Conclusão:** em virtude do baixo número de casos, não foi possível determinar fatores prognósticos com significância estatística.

**Palavras-chave:** sarcoma, indicadores de morbimortalidade, taxa de sobrevida, prognóstico.

---

Recebido: 27/9/2016

Aprovado: 28/9/2016

Trabalho realizado na clínica Oncocenter, Teresina, PI.

**Correspondência:** Walberto Monteiro Neiva Eulálio Filho – UFPI Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga, Teresina – PI, CEP 64049-550

E-mail: walberto@outlook.com

**Conflitos de interesse:** não existem

**Sem fontes de financiamento**



## Abstract

**Objective:** To present a series of cases of soft tissue sarcomas with evaluation of prognostic and survival factors. **Method:** A retrospective study of patients with histologic diagnosis of soft tissue sarcoma. The following variables were analyzed: age, gender, anatomical and pathological features, type of operation (radical, marginal, amputation), surgical margins, chemotherapy and radiation therapy, overall survival and disease-free survival. **Results:** The study included 24 patients with a mean age of 50 years, ranging from 25-87 years. The overall survival and disease free were, respectively, 45 and 41 months. The most frequent location of the tumors was in the lower limb. The main histological type was fusocellular sarcoma. The factors that influenced survival were the use of chemotherapy ( $p=0.484$ ) and histological grade ( $p=0.456$ ). **Conclusion:** Due to the low number of cases it was not possible to determine prognostic factors with significance.

**Keywords:** sarcoma, indicators of morbidity and mortality, survival rate, prognosis.

## Introdução

Os sarcomas de partes moles compõem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas com diferentes padrões morfológicos da linhagem mesenquimal, representando cerca de 1% das neoplasias malignas em adultos.<sup>1</sup> A maioria dos sarcomas de partes moles primários origina-se nas extremidades (59%), seguidas pelo tronco (19%), retroperitônio (13%) e cabeça e pescoço (9%).<sup>2</sup> São doenças de mau prognóstico, com metastatização frequente e baixa taxa de resposta à quimioterapia, sendo o tratamento padrão a cirurgia radical.<sup>3</sup> A sobrevida global em 5 anos é de 50 a 60%, e a maioria dos pacientes morre de doença metastática pulmonar. Existe discreta predominância do sexo masculino.<sup>2</sup>

Apresentamos uma série de casos de sarcomas de partes moles com avaliação dos fatores prognósticos e sobrevida.

## Método

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo envolvendo pacientes com diagnóstico histológico de sarcoma de partes moles atendidos em uma clínica do Nordeste brasileiro. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, em todos os estádios e localizações. As seguintes variáveis foram obtidas: idade, sexo, características anatomopatológicas (tamanho,

tipo histológico, grau de diferenciação), tipo de operação (radical, marginal, amputação), margens cirúrgicas (adequadas ou inadequadas), quimioterapia e radioterapia. De acordo com a diferenciação, número de mitoses e necrose, os tumores foram classificados com um sistema de três graus. Seguindo a orientação da UICC3, os tumores de grau I foram denominados de baixo grau, e os tumores de grau II e III, reclassificados como de alto grau. Em relação à invasão tecidual, os tumores foram classificados como profundos quando a lesão era profunda ou envolvia a fáscia superficial; quando havia comprometimento de órgãos intraperitoneais, intratorácicos ou retroperitoneais; e quando se tratava de tumores de cabeça e pescoço. Eram superficiais quando as lesões não envolviam a fáscia superficial. As margens de ressecção foram consideradas adequadas se livres de neoplasia, e classificamos como margens inadequadas as ressecções intralesionais, marginais, com margem comprometida ou ruptura do tumor. Consideramos como operação mutiladora quando havia o relato de amputação de algum membro ou ressecção de órgãos em monobloco com repercussão importante na qualidade de vida, e como cirurgia de preservação quando havia o relato de excisão local ampla e sem ressecções de órgãos adjacentes ou amputação. Os pacientes sem seguimento foram exclu-

dos da análise de sobrevivência. Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, adotando-se o nível de significância de 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ), e o método de Kaplan-Meier para análise de sobrevivência.

## Resultados

Foram incluídos no estudo 24 pacientes com idade média de 50 anos, variando entre 25 e 87 anos. Quinze pacientes eram homens, e nove, mulheres. Treze foram classificados com sarcoma de baixo grau, e 11, com sarcoma de alto grau. A localização anatômica mais frequente foi no membro inferior, seguida da pelve. Tumores de retroperitônio, parede torácica e cabeça ou pescoço foram os mais infrequentes (Tabela 1).

O tipo histológico mais frequente foi sarcoma fusocelular, seguido de dermatofibrossarcoma e lipossarcoma (Tabela 2). Doze pacientes apresentaram a doença em estágio I, seis em estágio II, dois em estágio III e quatro em estágio IV (Tabela 3).

Dentre os 24 pacientes estudados, cinco realizaram cirurgia marginal, e 19, radical. Um paciente apresentou margens comprometidas após a cirurgia, e dois pacientes realizaram cirurgias mutiladoras, sendo uma amputação de braço e uma hemipelvectomia externa. Nove pacientes tiveram perda de seguimento, quatro evoluíram para óbito e 11 permaneceram vivos, dois deles com doença ativa. A taxa de sobrevivência global foi de 73,3%, com um seguimento médio de 47 meses variando de 7 a 156 meses (Gráfico 1). A taxa de recidiva foi de 20%. A sobrevivência global foi de 45 meses, e a sobrevivência livre de doença, de 41 meses.

Os pacientes classificados com sarcoma de alto grau, em seguimento, tiveram sobrevivência global de 30 meses variando de 8 a 72. Dentre eles, um teve recidiva local e evoluiu para óbito, e um teve recidivas local e sistêmica, evoluindo para óbito. Um paciente foi a óbito pela doença após uma amputação de braço, e dois pacientes permanecem com a doença ativa. Os pacientes classificados com sarcoma de baixo grau tiveram sobrevivência global de 65 meses variando de 7 a 156 meses ( $p = 0,456$ ). Não foram registrados óbitos, recidivas ou doença ativa no grupo com sarcoma de baixo grau.

Neste estudo, 16 pacientes possuíam tumor maior que 5 cm, e oito, menor que 5 cm. Seis pacientes do primeiro grupo e três do segundo perderam seguimento. Nesse ponto, chama atenção que os demais pacientes do primeiro grupo, com tumor maior que 5 cm, tiveram uma sobrevivência global de 33 meses, enquanto os de tumor menor que 5 cm, sobrevivência global de 66 meses ( $p = 0,859$ ).

**Tabela 1** Localização do tumor.

Localização	N
Membro inferior	9
Pelve	5
Membro superior	4
Parede abdominal	3
Retroperitônio	1
Cabeça/pescoço	1
Parede torácica	1

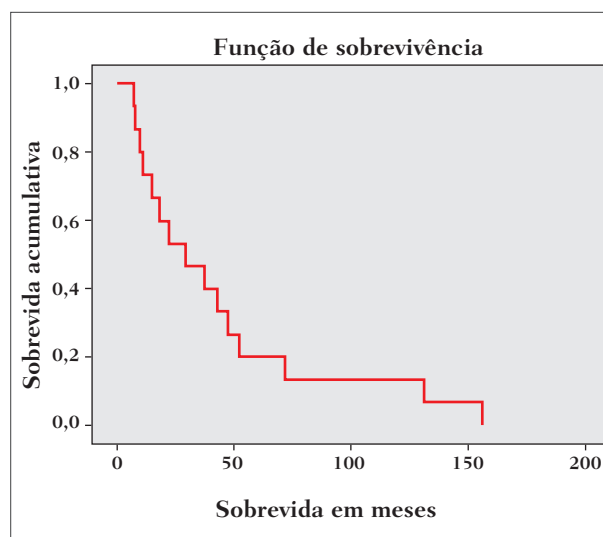
**Tabela 2** Tipos histológicos.

Tipo histológico	N
Sarcoma fusocelular	10
Dermatofibrossarcoma	5
Lipossarcoma	5
Fibrossarcoma	2
Neurossarcoma	1
Sarcoma pleomórfico	1

**Tabela 3** Estadiamento AJCC.

Estadiamento	N
I	12
II	6
III	2
IV	4

AJCC: American Joint Committee on Cancer.



**Gráfico 1** Análise de sobrevivência global em meses de uma série de pacientes com sarcomas de partes moles de Teresina, Piauí.

Em relação à invasão tecidual, sete pacientes tiveram tumores profundos, e 17, tumores superficiais. Os pacientes em seguimento tiveram sobrevivência global de 37 meses quando o tumor era profundo e 48 meses quando era superficial ( $p = 0,776$ ).

Os pacientes de alto grau que realizaram apenas cirurgia ou cirurgia mais radioterapia tiveram sobrevida global de apenas 11 meses, enquanto aqueles que realizaram cirurgia e/ou radioterapia juntamente com quimioterapia tiveram sobrevida global de 45 meses ( $p=0,484$ ). Apenas um paciente com baixo grau realizou tratamento cirúrgico e radioterapia, todos os outros realizaram apenas cirurgia.

## Discussão

Em razão da raridade dos sarcomas de partes moles, da variedade anatômica dessas lesões e da presença de mais de 30 subtipos histológicos com diversos graus histopatológicos, é difícil estabelecer um sistema funcional que possa estadiar de maneira acurada todas as formas dessas lesões. O sistema de estadiamento proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela International Union Against Cancer (UICC) é o mais utilizado para sarcomas de partes moles. Todos os subtipos estão incluídos, exceto dermatofibrossarcoma *protuberans*. Este é designado para o estadiamento de tumores de extremidade, tronco, cabeça e pescoço e retroperitônio. Contudo, não é utilizado para sarcomas do trato gastrointestinal. A maior limitação do atual sistema de estadiamento é não considerar a localização anatômica dos sarcomas de partes moles, a qual, porém, é um importante determinante do resultado. Pacientes com localização retroperitoneal, de cabeça e pescoço e visceral têm um pior prognóstico quando comparados com os de extremidade.<sup>4</sup>

Nesta série, o índice de recidiva local foi de 20%; porém, o tempo de seguimento deste estudo é pequeno, com média de 47 meses variando de 7 a 156 meses. A recidiva está associada a vários fatores, como as margens livres durante o procedimento cirúrgico, o estágio avançado das neoplasias à admissão, a indicação pouco frequente de radioterapia adjuvante e a realização de tratamento fora dos centros de referência.<sup>5,6</sup>

O tamanho do tumor na apresentação inicial é um dos mais importantes determinantes do resultado. Os sarcomas são classicamente divididos em dois grupos com base no tamanho: lesão T1 (menor ou igual a 5 cm) ou lesão T2 (maior que 5 cm). Nesse ponto, chama atenção que os pacientes do primeiro grupo, maior que 5 cm, tiveram uma sobrevida global de 33 meses, enquanto os de tumor menor que 5 cm, sobrevida global 66 meses.

O estadiamento da AJCC de 2002 define com mais acurácia o efeito do tamanho tumoral no prognóstico, de acordo com a localização superficial ou profunda.<sup>4</sup> Em relação à invasão tecidual, os pacientes com tumores profundos tiveram uma sobrevida global média menor, de 37 meses, enquanto os pacientes com tumores superficiais tiveram sobrevida global média de 48 meses. Isso porque em tumores maiores a possibilidade de obtenção de margens livres é menor, pois a lesão frequentemente está próxima de vasos, estruturas nervosas e osso. Vários trabalhos têm ressaltado que tumores com mais de 5 cm estão associados a um risco de recorrência local elevado, principalmente se forem maiores do que 10 cm.<sup>7-9</sup>

Um fator que influencia fortemente a sobrevida é a extensão da doença no momento do diagnóstico. Essa extensão pode ser avaliada pelo estadiamento do tumor, quando, então, tem início o tratamento adequado e preconizado para cada tipo de câncer, seja ele cirúrgico e/ou clínico, com ou sem rádio/quimioterapia.<sup>10</sup>

Segundo estudos, a análise do subgrupo de sarcomas de alto grau localizados nas extremidades evidenciou uma redução do risco de morte de 20% ( $p=0,029$ ), tornando a adjuvância baseada em quimioterapia com doxorubicina uma abordagem promissora para essa situação específica.<sup>11</sup> A outra evidência é o estudo randomizado italiano publicado em 2001, no qual a quimioterapia sistêmica com epirrubina e ifosfamida incrementou a sobrevida global em 4 anos em 19% (69% versus 50%,  $p=0,04$ ), contribuindo para maior aceitação da quimioterapia adjuvante para sarcomas de partes moles de alto grau com mais de 5 cm, localizados nos membros.<sup>12</sup> Em nossa série, a sobrevida do grupo que realizou quimioterapia mais cirurgia e/ou radioterapia foi de 45 contra 11 meses naquele que realizou apenas cirurgia e/ou radioterapia.

## Conclusão

No presente estudo, a localização mais frequente dos tumores foi no membro inferior. O principal tipo histológico foi o sarcoma fusocelular. As sobrevidas global e livre de doença foram, respectivamente, de 45 e 41 meses. Os fatores que mais influenciaram na sobrevida foram o uso de quimioterapia ( $p=0,484$ ) e o grau histológico ( $p=0,456$ ). Em virtude do baixo número de casos, não foi possível determinar fatores prognósticos com significância estatística.

## Referências

1. Singer S, Demetri GD, Baldini EH. Management of soft tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol.* 2000; 1(2):75-85.
2. Hwang RF, Hunt KK. Experimental approaches to treatment of soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin.* 2003; 12(2):499-521.
3. Feig BW, Ching DC. *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook*: New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. International Union Against Cancer (UICC). *TNM: classification of malignant tumors*. 6. ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
5. Gustafson P, Dreinhofer K, Ryldhom A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand.* 1994; 65(1):47-50.
6. Manoel WJ, Sarmento BJQ, Silveira Júnior LP, Abreu DCB, Abreu Neto IP, Ferreira EC. Sarcomas de alto grau: estudo retrospectivo de 131 casos. *Rev Col Bras Cir.* 2008; 35(2):83-7.
7. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14(3):869-77.
8. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 2002; 20(21):4344-52.
9. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2002; 235(3):424-34.
10. Sheng JY, Movva S. Systemic Therapy for Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Surg Clin North Am.* 2016; 96(5):1141-56.
11. Sarcoma Metaanalysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997; 350(9092):1647-54.
12. Frustaci S, Gherlinzoni F, de Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(5):38-47.

## A farmacogenética e o tratamento do câncer colorretal: revisão de literatura

### *Pharmacogenetics and colorectal cancer treatment: A literature review*

LUIS EDUARDO WERNECK DE CARVALHO<sup>1,2</sup>, TAYNAH CASCAES PUTY<sup>1,3</sup>, THIAGO FARIAS CÂMARA<sup>1,3</sup>, JULIANA RAMOS CHAVES<sup>1</sup>, RODNEI JOSÉ MACAMBIRA M. JUNIOR<sup>1</sup>, RUBEM CONDE DE ALMEIDA JUNIOR<sup>1</sup>, JONATHAN SOUZA SARRAF<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Oncológica do Brasil Ensino e Pesquisa, Capanema, PA.

<sup>2</sup>Laboratório de Epidemiologia e Análise de Dados da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP.

<sup>3</sup>Universidade do Estado do Pará, Belém, PA.

<sup>4</sup>Pós-graduação de Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Pará, Belém, PA.

### Resumo

A farmacogenética visa a avaliar as modificações genéticas hereditárias que atuam diretamente na ação, no transporte, na metabolização e em outros parâmetros dos medicamentos utilizados para o tratamento de várias doenças. Este trabalho teve por objetivo revisar conceitos básicos para o entendimento da farmacogenética e entender suas aplicações no câncer colorretal (CCR), avaliando os polimorfismos nos genes relacionados às principais drogas utilizadas no tratamento dessa doença. Para esta revisão, foi realizada busca de artigos em bases indexadas. Além disso, foram avaliadas a relação das drogas empregadas no tratamento do câncer e a influência dos polimorfismos específicos no tratamento de cada tipo de neoplasia, por meio da modificação da expressão de proteínas codificadas por genes. Foram utilizadas as bases: Drug Bank Database, The Pharmacogenomics Knowledge Base e Database of Single Nucleotide Polymorphism (dbSNP). Para avaliação do nível de evidência, foi utilizado o algoritmo disponível na Pharmacogenomics Knowledge Base. Foram avaliados os genes e seus polimorfismos relacionados com as drogas: platinas, fluoropirimidinas e irinotecano. Para as platinas, foram avaliados os genes: ERCC\_rs11615, MTHFR\_rs1801133, XRCC3\_rs861539, XPC\_rs2228001, XRCC1\_rs1799782, XRCC1\_rs25487; para as fluoropirimidinas: MTHFR\_rs1801133, GSTP1\_rs1695, XRCC3\_rs861539, XRCC1\_rs25487, DPYD\_rs3918290; e para o irinotecano: XRCC3\_rs861539, UGT1A1\_rs8175347.

**Palavras-chave:** câncer colorretal, farmacogenética, polimorfismo, platinas, 5-fluoracil, irinotecano.

Recebido: 4/2/2018

Aprovado: 17/2/2018

Correspondência: Luis Eduardo Werneck de Carvalho – Av. Visconde de Souza Franco, 570, Belém – PA, CEP 66053-000

E-mail: dreduardocarvalho@oncologicadobrasil.com.br

## Abstract

Pharmacogenetics aims to evaluate the hereditary genetic modifications directly affecting action, transport, metabolization and other parameters of the drugs used for the treatment of many diseases. Our paper aims to review basic concepts to understand pharmacogenetics and their applications in colorectal cancer (CRC) evaluating the polymorphisms of genes related to the main drugs used in the treatment of this disease. In order to perform this review, we searched main indexed databases for articles. In addition, the relation of drugs used in the treatment of cancer and the influence of specific polymorphisms in the treatment of each type of neoplasia were assessed, by modifying the expression of encoded proteins by genes. The databases included: Drug Bank Database, The Pharmacogenomics Knowledge Base and Database of Single Nucleotide Polymorphism (dbSNP). We used the algorithm available from the Pharmacogenomics Knowledge Base to assess the level of evidence. We evaluated the genes and their polymorphisms in relation to the following drugs: platinas, fluoropyrimidines and irinotecan. For platinas the genes\_polymorphism: ERCC\_rs11615, MTHFR\_rs1801133, XRCC3\_rs861539, XPC\_rs2228001, XRCC1\_rs1799782, XRCC1\_rs25487; for fluoropyrimidines the genes\_polymorphism: MTHFR\_rs1801133, GSTP1\_rs1695, XRCC3\_rs861539, XRCC1\_rs25487, DPYD\_rs3918290; for irinotecan the genes\_polymorphism: XRCC3\_rs861539, UGT1A1\_rs8175347 were evaluated.

**Keywords:** colorectal cancer, pharmacogenetics, polymorphism, fluoropyrimidines, irinotecan.

## Introdução

A farmacogenética visa a avaliar as modificações genéticas hereditárias que atuam diretamente na ação, no transporte, na metabolização e em outros parâmetros dos medicamentos utilizados para o tratamento de várias doenças.<sup>1-6</sup> Essa avaliação é de extrema importância, pois pode gerar melhores resultados terapêuticos, bem como menores toxicidades e melhor qualidade no tratamento de cada paciente,<sup>6</sup> conduzindo para uma medicina cada vez mais personalizada e individual.<sup>7,8</sup>

Dessa maneira, este trabalho teve por objetivo revisar conceitos básicos para o entendimento da farmacogenética e entender suas aplicações no câncer colorretal (CCR), avaliando os polimorfismos nos genes relacionados às principais drogas utilizadas no tratamento dessa doença.

## Método

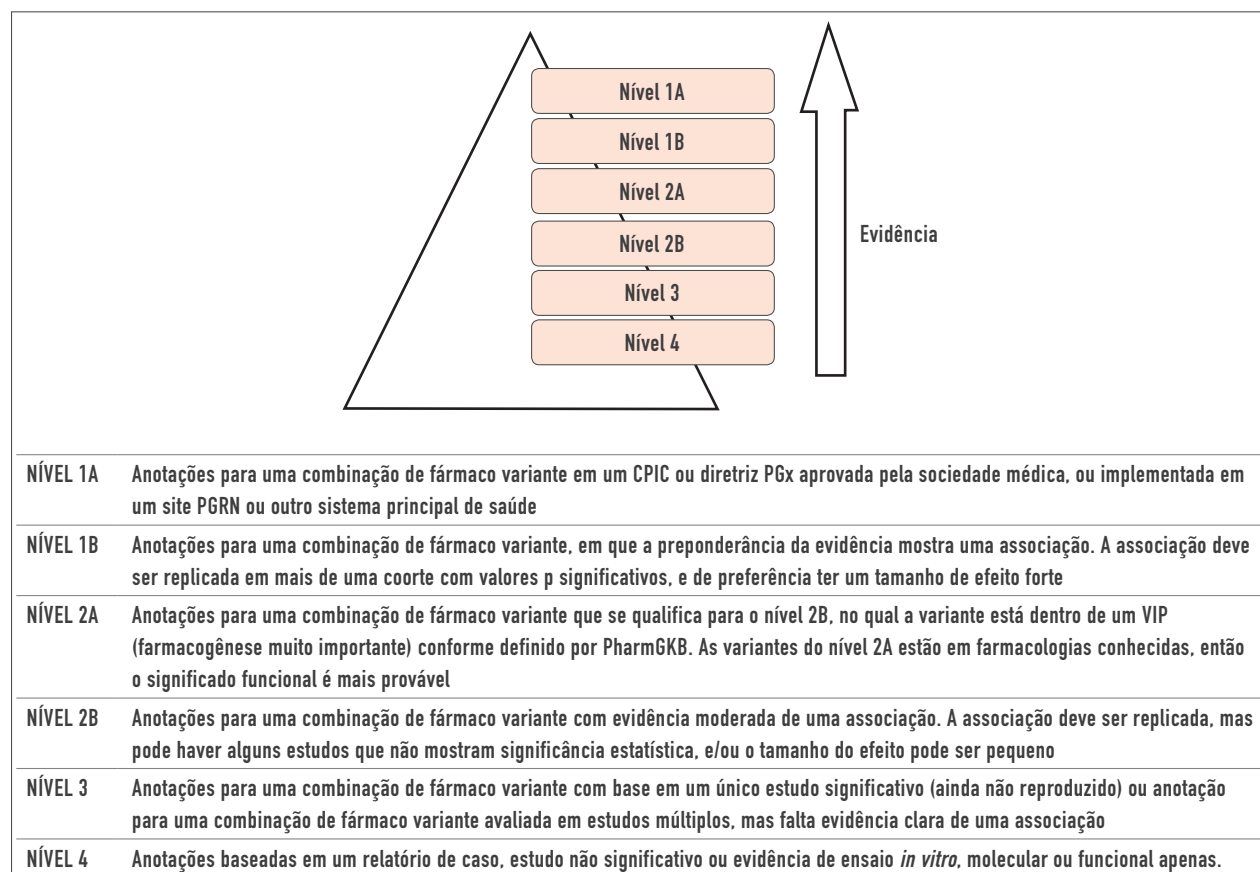
Para esta revisão, foi realizada busca de artigos em bases indexadas (Medline, SciELO, Lilacs e Google Acadêmico) com as palavras-chave: farmacogenômica, tratamento, polimorfismo, câncer (em português); pharmacogenomics, treatment, polymorphism, cancer (em inglês). Além disso, para uma avaliação do entendimento da relação das drogas utilizadas no tra-

tamento do câncer e de como os polimorfismos específicos podem influenciar o tratamento de cada tipo de neoplasia modificando a expressão de proteínas codificadas por genes, foram utilizadas as bases: Drug Bank Database (<https://www.drugbank.ca/>);<sup>9</sup> The Pharmacogenomics Knowledge Base (<https://www.pharmgkb.org/index.jsp>)<sup>10</sup> e Database of Single Nucleotide Polymorphism (dbSNP) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).<sup>11</sup>

Para avaliação do nível de evidência para cada relação utilizada, foi empregado o algoritmo disponível na Pharmacogenomics Knowledge Base<sup>10</sup> (Figura 1).

## A farmacogenética e a importância para o tratamento

A farmacogenética estuda a influência de modificações genéticas hereditárias sobre a ação dos medicamentos.<sup>6</sup> Este estudo visou a identificar variações particulares nos genes que afetam as características farmacológicas das drogas. Essas modificações podem ser utilizadas como biomarcadores auxiliando na seleção de drogas e condutas terapêuticas sem comprometer a eficácia ou a segurança, identificando doses ótimas de ação, maximizando a eficácia e minimizando os riscos de toxicidade.<sup>2,4,5</sup> Essas modificações podem ser: mutações genéticas em alelos



**Figura 1** Nível de evidência baseado no PharmGKB.

Fonte: [www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels](http://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels).

específicos, polimorfismos de nucleotídeos simples (SNP),<sup>6</sup> deleções de bases nitrogenadas, ou até alterações na expressão de miRNA<sup>12</sup> e metilações<sup>13</sup> no DNA.

Em conjunto, o estudo dessas modificações objetiva direcionar a escolha das drogas, auxiliando médicos e profissionais da saúde na melhoria do tratamento de doenças, entre elas o câncer. O uso da farmacogenética já vem sendo implantando dentro da rotina dos oncologistas. O tratamento de neoplasias como CCR e câncer de mama, que pode ser baseado no achado de mutações em genes específicos, como o gene *KRAS*,<sup>14</sup> e na hiperexpressão de proteínas, como o *HER-2*,<sup>14</sup> respectivamente, já virou rotina entre os médicos, e esse tipo de escolha terapêutica influencia diretamente na sobrevivência dos pacientes acometidos por esses tipos de câncer.

No entanto, o uso de outras modificações mais específicas, como as que ocorrem nos SNP, que afetam diretamente a metabolização de alguns quimioterápicos e que podem afetar o nível de toxicidade, ainda é pouco utilizado.

## Câncer colorretal

O tratamento do câncer de cólon e reto, como qualquer outra neoplasia, depende diretamente de seu estadiamento clínico. A indicação da quimioterapia e de outras terapias alvo dependerá desse estadiamento, do *performance status* do paciente e poderá ocorrer antes (neoadjuvante) ou depois (adjuvante) da cirurgia, bem como no tratamento da doença metastática quando não houver indicação de cirurgia.<sup>14</sup> Os principais protocolos quimioterápicos utilizados no tratamento do CCR são o FOLFOX (5-fluoracil, oxaliplatina e ácido fólico) e o FOLFIRI (5-fluoracil, irinotecano e ácido fólico).<sup>14</sup> Alguns genes estão envolvidos diretamente na farmacocinética e na farmacodinâmica dessas medicações, como consta na Tabela 1.

### Avaliação do gene/polimorfismo e droga utilizada

O gene *ERCC1* é responsável pela codificação de proteínas envolvidas nos mecanismos de reparo de DNA. Essas proteínas são requeridas em lesões do DNA formadas por componentes eletrofílicos, como

**Tabela 1** Avaliação dos genes e polimorfismos relacionados às platinas, fluoropirimidinas e irinotecano.

Drogas	Genes_polimorfismos
Platinas	<i>ERCC1</i> _rs11615
	<i>MTHFR</i> _rs1801133
	<i>XRCC3</i> _rs861539
	<i>XPC</i> _rs2228001
	<i>XRCC1</i> _rs1799782
	<i>XRCC1</i> _rs25487
Fluoropirimidinas	<i>MTHFR</i> _rs1801133
	<i>GSTP1</i> _rs1695
	<i>XRCC3</i> _rs861539
	<i>XRCC1</i> _rs25487
	<i>DPYD</i> _rs3918290
Irinotecano	<i>XRCC3</i> _rs861539
	<i>UGT1A1</i> _rs8175347

\*Segundo Database of Single Nucleotidepolymorphism (dbSNP) e Drug Bank database.

a cisplatina.<sup>15</sup> No paciente com CCR, o polimorfismo rs11615 (A>G) desse gene provoca um aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença quando tratado com protocolo FOLFOX, para o genótipo GG mais que para os genótipos AG/AA, que não apresentam diferença de sobrevida (GG>AG/AA) (nível de evidência 3). Além disso, promove um aumento do risco de neutropenia para o genótipo AA mais que para os genótipos AG/GG quando tratados com esse mesmo protocolo.<sup>10</sup>

O gene *MTHFR* codifica uma enzima responsável pela conversão da 5,10-methylenetetrahydrofolate em 5-methyltetrahydrofolate. Modificações nesse gene podem ocasionar deficiência nessa segunda proteína.<sup>15</sup> Nos pacientes com CCR, o polimorfismo rs1801133 (A>G) proporciona uma diminuição da resposta ao protocolo FOLFOX nos genótipos (AA<AG/GG) (nível de evidência 3).<sup>10</sup>

O gene *XRCC3*, juntamente com *XRCC1*, é responsável por codificar proteínas que atuam na realização de reparos no DNA.<sup>15,16</sup> O gene *XRCC3* codifica uma proteína relacionada com reparos de rupturas duplas de DNA.<sup>15,16</sup> O polimorfismo rs861539 (G>A) proporciona um aumento da sobrevida livre de doença em pacientes com CCR quando tratados com protocolo FOLFIRI (GG<AG/AA).<sup>10</sup>

Os outros polimorfismos apresentados na Tabela 1 apresentam influência direta no tratamento de pacientes em uso de agentes platinantes, fluoropirimidinas e irinotecano.<sup>10</sup> Contudo, as avaliações

feitas para eles foram realizadas para o tratamento de câncer no geral e não especificaram o tratamento para CCR.

No gene *ERCC1*, o polimorfismo rs11615 (G>A) pode influenciar no aumento da nefrotoxicidade em pacientes tratados com agentes platinantes (AA>AG>GG) (nível de evidência 2A). Além disso, pode influenciar na resposta ao tratamento desses mesmos pacientes, diminuindo sua sobrevida (AA/AG>GG) (nível de evidência 2A).<sup>10</sup>

No gene *GSTP1*, o polimorfismo rs1695 (A>G) pode aumentar o risco de toxicidade nos pacientes tratados com agentes platinantes (AA>AG>GG) (nível de evidência 2A), bem como pode piorar o desfecho no tratamento dos pacientes em uso de 5-fluoracil e oxaliplatina, com redução da resposta, menor de tempo de sobrevida global e aumento do risco de morte (AA>AG/GG) (nível de evidência 2A).<sup>10</sup> Somado a isso, a presença desse polimorfismo pode aumentar o risco de toxicidade hematológica, neurotoxicidade, neutropenia e descontinuação do tratamento quando utilizados agentes platinantes (AA>AG/GG) (nível de evidência 3).<sup>10</sup>

No gene *MTHFR*, o polimorfismo rs1801133 (A>G) pode aumentar a probabilidade da resposta à quimioterapia baseada em cisplatina (AA>AG/GG) (nível de evidência 3), bem como a probabilidade de toxicidade a essa mesma droga (AA>AG/GG) (nível de evidência 3).<sup>10</sup>

No gene *XPC*, o polimorfismo rs2228001 (T>G) proporciona um aumento do risco de toxicidade, perda auditiva e neutropenia nos pacientes tratados com cisplatina (GG>TT e GT>TT) (nível de evidência 1B).<sup>10</sup> No gene *XRCC1*, o polimorfismo rs25487 (C>T) aumenta a sobrevida (CC>CT e CC>TT), além de aumentar o risco de neutropenia severa (CC>CT e CC>TT) nos pacientes tratados com agentes platinantes.<sup>10</sup>

No gene *XRCC3*, o polimorfismo rs861539 (G>A) pode diminuir a resposta aos componentes platinantes, docetaxel e irinotecano (AA>AG e AA>GG).<sup>10</sup> Já no gene *XRCC1*, o polimorfismo rs25487 pode proporcionar um aumento da resposta à quimioterapia com base em 5-fluoracil (CC>TT e CC>CT) e diminuição do risco para início de perda neuropática sensorial tardia (TT>CC e CT>CC).<sup>10</sup> Além disso, para esse mesmo polimorfismo, pode-se verificar um aumento da sobrevida e da resposta na utilização de agentes platinantes (CC>CT e CC>TT), além do aumento de neutropenia severa quando utilizados esses mesmos quimioterápicos (CC>CT e CC>TT).<sup>10</sup>



No gene *DPYD*, o polimorfismo rs3918290 (C>T), nos pacientes com genótipo TT/CT (*DPYD* \*2A/\*2A) e nos tratados com fluoropirimidinas, pode proporcionar uma deficiência parcial ou completa da *DPYD*, respectivamente, e diminuição do *clearance* das fluoropirimidinas, aumentando, dessa forma, o risco de toxicidade severa ou fatal, em comparação com os pacientes com genótipo CC.<sup>10</sup>

O gene *UGT1A1* apresenta importante impacto sobre a eficácia e a toxicidade do irinotecano, fármaco importante na terapêutica do CCR avançado,<sup>17</sup> com recomendação de pesquisa para o genótipo *UGT1A1* para administração de doses de irinotecano > 180 mg/m<sup>2</sup>.<sup>17</sup> Há maiores riscos para desenvolvimento de toxicidade hematológica e/ou digestiva para os indivíduos que apresentam o alelo *UGT1A1* \*28, com risco elevado de toxicidade quando presente em ambos os alelos.<sup>17</sup> Recomenda-se a redução da dose em 30% no primeiro ciclo em pacientes \*28/\*28.<sup>17</sup> A medicina personalizada apresenta evidências de administração segura de altas doses de irinotecano (≥ 240 mg/m<sup>2</sup>) apenas em pacientes não mutados para ambos os alelos \*1/\*1.<sup>17</sup>

## Conclusão

Com o avanço das evidências em farmacogenética e seus impactos nas decisões clínicas, as características genéticas dos indivíduos farão parte integrativa fundamental na tomada da conduta terapêutica, fator indispensável na medicina de precisão.

## Referências

1. Chen LS, Bierut LJ. Genomics and personalized medicine: CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 and smoking cessation treatment. *J Food Drug Anal.* 2013; 21(4):S87-S90.
2. Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(9):763.
3. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med.* 2011; 364(12):1144-53.
4. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(4):345-7.
5. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006; 7:223-45.
6. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med.* 2001; 250(3):186-200.
7. Abul-Husn NS, Obeng AO, Sanderson SC, Gottesman O, Scott SA. Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014; 7:227.
8. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature.* 2015; 526(7573):343.
9. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1):D1074-D82.
10. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, Gong L, Sangkuhl K, Thorn C, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4):414-7.
11. Sherry ST, Ward M-H, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(1):308-11.
12. Han N, Song YK, Burckart GJ, Ji E, Kim IW, Oh JM. Regulation of pharmacogene expression by microRNA in The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. *Biomol Ther (Seoul).* 2017; 25(5):482-9.
13. Nasr R, Sleiman F, Awada Z, Zgheib NK. The pharmacogenetics of drug metabolism and transport in breast cancer: review of the literature and in silico analysis. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(14):1573-85.
14. Buzaid AC, Maluf AC, Lima CMR. MOC: Manual de oncologia clínica 2017. Disponível em: <https://mocbrasil.com/>.
15. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Gene. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/).
16. Yan L, Li Q, Li X, Ji H, Zhang L. Association studies between XRCC1, XRCC2, XRCC3 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 38(3):1075-84.
17. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Loriot MA, et al. UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29(3):219-37.

## **Leiomiossarcoma primário de testículo: relato de caso e revisão de literatura**

---

### *Primary testicular leiomyosarcoma: Case report and literature review*

THIAGO D'ALVIA<sup>1</sup>, RAPHAEL AZUAGA NETO<sup>1</sup>, LEANDRO MARITAN DE ALMEIDA<sup>1</sup>, SILVIA REGINA GRAZIANI<sup>1</sup>, WILLIAM MARQUES PIRANI<sup>2</sup>, HEZIO JADIR FERNANDES JÚNIOR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo, SP.

<sup>2</sup>Departamento de Patologia Clínica do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, São Paulo, SP.

<sup>3</sup>Médico Oncologista Clínico e Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho. Coordenador do Serviço de Oncologia Clínica do Leforte Oncologia, São Paulo, SP.

### **Resumo**

O leiomiossarcoma testicular primário é uma neoplasia maligna com incidência extremamente baixa. Os autores relatam um caso de um paciente de 73 anos de idade, que refere trauma prévio e posterior percepção de nódulo de testículo direito, sendo submetido à orquiectomia unilateral. O estudo histopatológico revelou leiomiossarcoma de testículo confirmado por análise imuno-histoquímica. Os autores descrevem o tratamento proposto ao paciente do caso relatado, opções de tratamentos quimioterápicos que existem para doença avançada, prognóstico e seguimento do paciente.

**Palavras-chave:** leiomiossarcoma, testículo, tratamento.

---

**Recebido:** 22/8/2016

**Aprovado:** 22/8/2016

**Correspondência:** Hezio Jadir Fernandes Júnior – Av. Angélica, 2.503, Consolação, São Paulo – SP, CEP 01227-300

**E-mail:** hezio@uol.com.br

## Abstract

Primary testicular leiomyosarcoma is a malignancy with extremely low incidence. The authors report the case of a 73-year-old patient, who reported previous trauma and subsequent perception of right testicular lump, being subjected to unilateral orchiectomy. Histopathological study revealed testicular leiomyosarcoma confirmed by immunohistochemical analysis. The authors describe the treatment proposed to the patient in this case, chemotherapy options that exist for advanced disease, prognosis and follow-up of the patient.

**Keywords:** leiomyosarcoma, testicle, treatment.

## Introdução

O leiomiossarcoma é um tumor de tecidos moles com origem nas células musculares lisas mesenquimais.<sup>1</sup> Os autores relatam um caso de leiomiossarcoma testicular em homem de 73 anos de idade, submetido à orquiectomia unilateral direita, sem evidência de doença disseminada, seguido de acompanhamento oncológico.

## Caso clínico

Homem caucasiano de 73 anos, natural da região Sul do Brasil, hipertenso, diabético, cardiopata já revascularizado, ex-tabagista com carga tabágica de 40 anos/maço, tendo cessado o hábito vicioso há 5 anos, aposentado e sem antecedentes oncológicos familiares, apresenta história de traumatismo testicular ocorrido em 2011. Percebeu, a partir de então, nodulação em testículo direito, não dando muita ênfase ao achado.

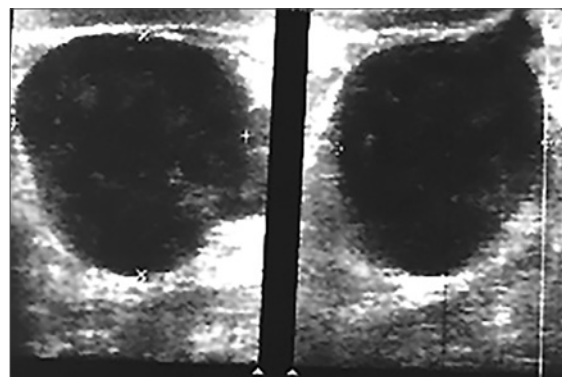
Em abril de 2015, procurou atendimento hospitalar em razão da persistência do quadro clínico, sendo realizada ultrassonografia de bolsa escrotal (Figura 1), caracterizando formação heterogênea lobulada, medindo cerca de 26 x 25 x 22 mm, no terço superior da bolsa hemitesticular direita.

Após suspeita radiológica de malignidade, foi submetido à orquiectomia radical direita. O material

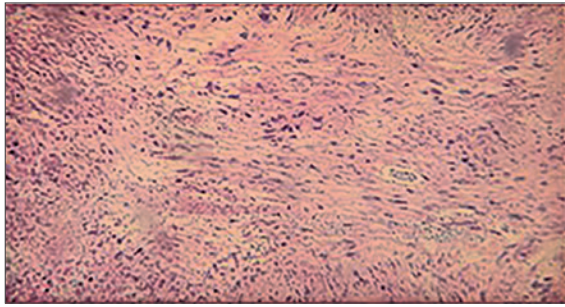
submetido à exérese foi analisado microscopicamente, revelando celularidade atípica e diagnóstico oncológico (Figuras 2 a 4). À imuno-histoquímica (Figura 5), positividade para músculo liso, ainda que fraca; porém, fechando diagnóstico histopatológico de leiomiossarcoma.

O paciente foi encaminhado para avaliação multidisciplinar com equipe da oncologia clínica, na qual foram solicitados exames de estadiamento.

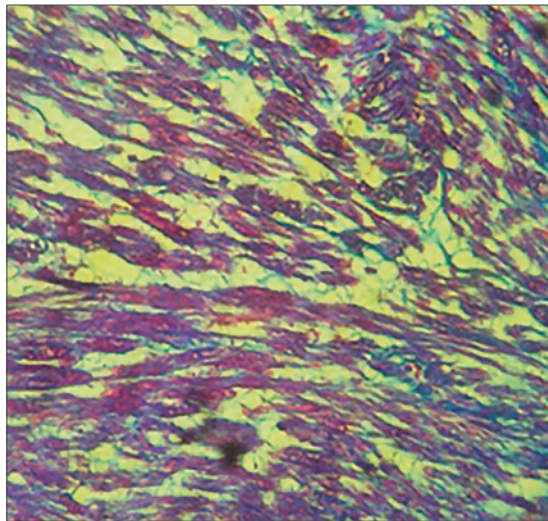
Na tomografia computadorizada de tórax (Figura 6), foi visto um micronódulo de 0,6 cm no segmento posterior do lobo superior direito. Já os exames de imagem de abdome, como tomografia



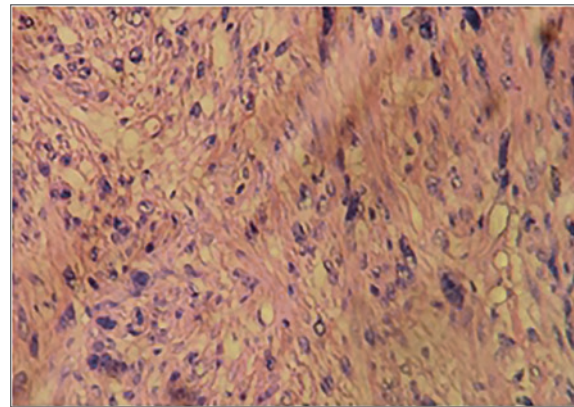
**Figura 1** Ultrassonografia de testículo evidenciando formação heterogênea lobulada.



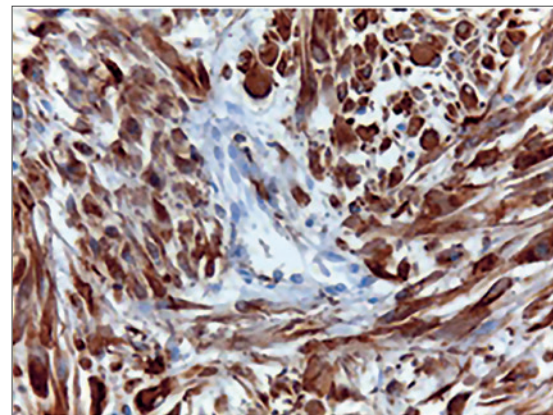
**Figura 2** Coloração de HE – Presença de grande celularidade constituída por células musculares lisas distribuídas irregularmente e atípicas.



**Figura 4** Coloração de tricrômico de Masson – Presença de virtual totalidade do predomínio para células musculares lisas.



**Figura 3** Coloração de HE – Presença de células musculares lisas com núcleos irregulares, bizarros e figuras de mitoses atípicas.



**Figura 5** Actina de músculo liso – Presença de franca positividade em células musculares lisas.

e ressonância nuclear magnética, não mostraram nenhum indício de comprometimento neoplásico secundário.

Por conta do achado tomográfico durante investigação de tórax, solicitou-se tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) para avaliação complementar a fim de descartar presença de tecido neoplásico viável em parênquima pulmonar. Não foram observadas lesões hipermetabólicas indicativas de processo neoplásico (Figura 7), sendo o tênue hipermetabolismo glicolítico na confluência de estrias fibroelásticas no segmento posterior do lobo superior direito possivelmente associado à natureza inflamatória ou cicatricial (Figura 8).

Em virtude da localização restrita da patologia, excluindo-se lesões metastáticas, e ótima condição clínica do paciente, considerou-se o tratamento cirúrgico como curativo, sendo contraindicada quimioterapia adjuvante. Atualmente o paciente encontra-se em seguimento clínico.

## Discussão

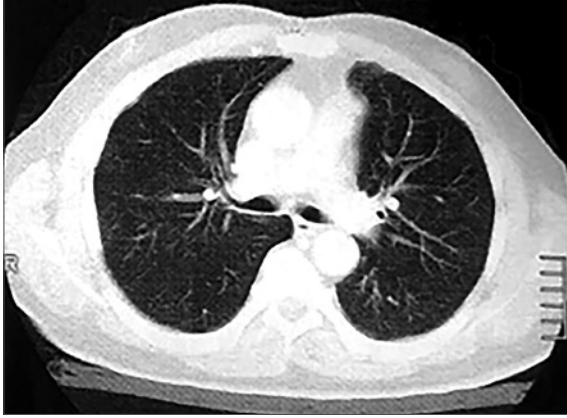
### Origem

As neoplasias malignas de origem primária escrotal ou paratesticular são raras.<sup>2</sup> Leiomiossarcoma é menos frequente que histiocitoma fibroso e lipossarcoma testicular. A localização paratesticular é muito mais comum quando comparada à intratesticular.

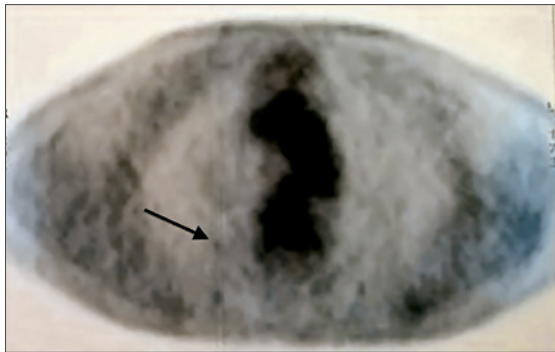
Apesar de o leiomiossarcoma advir das células musculares lisas mesenquimais, a origem propriamente dita desse tumor é controversa, sendo atribuída às células contráteis da túnica própria dos túbulos seminíferos, à camada muscular dos vasos sanguíneos e aos elementos musculares lisos da túnica albugínea.<sup>1</sup>

### Fatores de risco

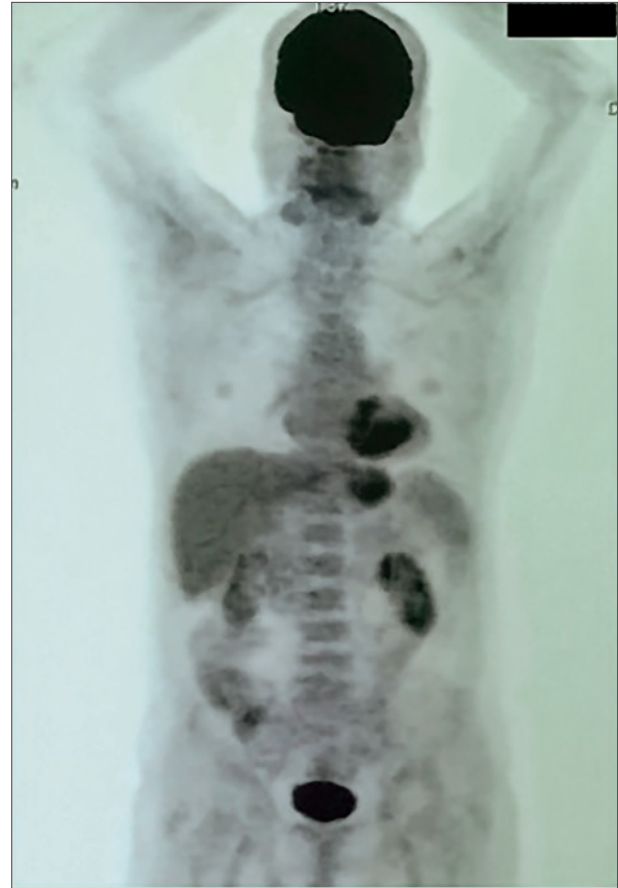
Esteroides anabolizantes em alta dose, inflamação crônica<sup>1</sup> e radioterapia prévia<sup>3</sup> têm sido sugeridos como fatores de risco para esse tipo de tumor testicular. A idade como fator de risco para incidência



**Figura 6** Tomografia de tórax sugerindo micronódulo em segmento posterior do lobo superior direito.



**Figura 8** PET-CT caracterizando nódulo inflamatório ou cicatricial.



**Figura 7** PET-CT sem evidência de lesões hipermetabólicas.

é bastante variável, sendo descritos na literatura pacientes com esse tipo de tumor com idade entre 30 e 76 anos.<sup>3</sup> O testículo direito foi o mais acometido dentre os casos descritos.<sup>3</sup>

### Radiologia

A ultrassonografia testicular pode ajudar na exclusão de lesões paratesticulares e, associada posteriormente à análise imuno-histoquímica, confirma o diagnóstico.<sup>4</sup>

A tomografia de abdome tem importância no estudo de avaliação do comprometimento retroperitoneal,<sup>4</sup> excluindo metástases ganglionares.

No entanto, a via hematogênica é a mais comumente associada à disseminação secundária, sendo indicada a tomografia de tórax para excluir metástases pulmonares.

### Laboratório

Marcadores tumorais como alfafetoproteína (AFP),  $\beta$ -hCG e desidrogenase láctica (DHL) apresentam valores dentro do normal.<sup>3</sup> Apesar de existir relato na literatura de alteração sutil do  $\beta$ -hCG,

os valores, porém, evoluem com normalização após orquiectomia.<sup>3</sup>

### Patologia

Parece não existir um consenso definido para o diagnóstico patológico; porém, considera-se a existência de 5 ou mais mitoses por 10 campos de grande ampliação como indicador de malignidade. A atividade mitótica tumoral é o fator causal mais envolvido na incidência de condição metastática.<sup>2</sup>

A imuno-histoquímica normalmente revela vimentina, desmina e actina do músculo liso positivas. Frequentemente, também podemos observar positividade de citoqueratina, CD34 e S-100.<sup>2</sup>

### Quadro clínico

O comportamento clínico desse tumor é de difícil presunção.<sup>1</sup> Sua sintomatologia pode incluir dor, aumento de volume testicular e até mesmo percepção de nódulo pelo próprio paciente. Sua disseminação pode ocorrer tanto por invasão local quanto por disseminação linfática ou hematogênica,<sup>1</sup> sendo a última a mais comum.<sup>2</sup> Quando ocorre disseminação

por via linfática, as cadeias ganglionares mais acometidas normalmente são a inguinal e a ilíaca.<sup>2</sup>

### Estadiamento

O estadiamento dos sarcomas leva em consideração o grau de diferenciação celular, o tamanho do tumor e o acometimento linfonodal ou de órgãos distantes.

O paciente do caso relatado foi classificado como estágio clínico I por ter lesão de 26 x 25 x 22 mm, ter grau de diferenciação I e não possuir evidência radiológica de envolvimento ganglionar (pT1 N0 M0 Gx).<sup>6</sup>

### Tratamento

Em caso de lesões paratesticulares, a orquiectomia radical está indicada. Já nos casos de lesão de escroto, o procedimento envolvido é a hemiescrotectomia.<sup>2</sup> A linfadenectomia está indicada somente em casos de evidência radiológica de envolvimento ganglionar, sem metástases em outras localizações.<sup>2</sup> A radioterapia adjuvante não tem efetividade perante esse tipo de tumor.<sup>3</sup> A quimioterapia fica reservada aos casos avançados da doença.<sup>3</sup>

Por causa da alta taxa de resposta em leiomiiossarcomas de útero, a associação de gencitabina e docetaxel costuma ser usada no esquema quimioterápico para leiomiiossarcoma testicular.<sup>3,5,7</sup> Outros regimes de quimioterapia podem incluir doxorubicina isolada ou associada à dacarbazina.<sup>8,9</sup> Quimioterapia baseada em ifosfamida teve menor benefício quando comparada com doxorubicina,<sup>10</sup> sendo a ifosfamida mais bem indicada em outros tipos de sarcoma, como o sinovial, e ficando reservada como uma das últimas opções na escolha do tratamento inicial.

O estudo PALETTE justifica o uso do pazopanibe em regime de segunda linha e parece apresentar significativo aumento de sobrevida global e sobrevida livre de doença em sarcomas, exceto lipossarcoma, sendo este subtipo histológico não incluído no estudo.<sup>11</sup> Pacientes tratados previamente com ifosfamida apresentam pior taxa de resposta se reexpostos à ifosfamida isolada em relação à associação de doxorubicina e ifosfamida. Ifosfamida por 5 dias apresentou taxas de resposta com maior variabilidade em relação ao regime que emprega ifosfamida por 3 dias, ambos esquemas chegando a mais de 35% de taxa de resposta.<sup>12</sup> Dentre os regimes de quimioterapia baseados em gencitabina, doxorubicina lipossomal peguillado e temozolamida, indicados para leiomiiossarcoma em pacientes que malograram quimioterapia anterior, a temozolamida parece apresentar me-

lhor resposta.<sup>13</sup> Outros regimes de quimioterapia podem incluir trabectedina.<sup>14</sup>

Nosso paciente realizou cirurgia de orquiectomia em caráter curativo, e não foi necessária a realização de nenhuma terapia complementar.

Caso o paciente apresentasse metástase a distância, o planejamento terapêutico inicial poderia incluir, portanto, a associação de algumas das drogas citadas anteriormente.

### Prognóstico

Nos casos de tumores paratesticulares, a incidência de metástases ou recidiva pode chegar a 29%,<sup>2</sup> inclusive há relato de caso de paciente com lesões pulmonares secundárias e evolução para óbito 14 meses após orquiectomia.<sup>3</sup> Já nos casos de tumores intratesticulares, o tratamento cirúrgico parece ser definitivo; porém, não há dados na literatura que forneçam informações quanto ao prognóstico desses pacientes.

### Seguimento

Pelo fato de ser um tumor raro, os dados de seguimento são extremamente limitados.<sup>2</sup> Em casos de leiomiiossarcoma testicular com estadiamento I, sugere-se controle radiológico periódico. Portanto, em casos de estadiamentos mais avançados, como II e III, apesar de não haver rica disponibilidade de literatura, a despeito dessas condições,<sup>3</sup> sugere-se controle radiológico com consultas mais frequentes.

O paciente do caso relatado está em seguimento clínico em nosso instituto, desde abril de 2015 até a presente data, realizando exames radiológicos complementares a cada 6 meses e sem evidência de doença na última consulta.

### Conclusão

O leiomiiossarcoma é uma doença rara dentro do espectro oncológico. O tratamento cirúrgico isolado, em casos não metastáticos, está indicado como tratamento padrão, guardando a quimioterapia para tratamentos de primeira linha quando necessária.

O processo inflamatório crônico local, principal fator de risco relatado neste caso, reforça a hipótese de que um evento inflamatório pode ser considerado fator desencadeante de processo neoplásico testicular.

### Referências

1. Borges RP, Vila F, Cavadas V, Oliveira A, Queiroz J, Marcelo F, et al. Leiomiiossarcoma primário testicular: caso clínico. *Rev Int Androl.* 2007; 5(4):396-7.

2. Lourenço M, Carrasquinho E, Graça B, Oliveira M. Leiomiossarcoma do escroto. Caso clínico e revisão da literatura. *Acta Urológica*. 2005; 22(3):29-31.
3. Yoshimine S, Kono H, Nakagawa K, Kikuchi E, Miyajima A, Kameyama K, et al. Primary intratesticular leiomyosarcoma. *Can Urol Assoc J*. 2009; 3(6):E74-6.
4. Singh R, Chandra A, O'Brien TS. Primary intratesticular leiomyosarcoma in a mixed race man: case report. *J Clin Pathol* 2004; 57(12):1319-20.
5. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(12):2824-31.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, FL Greene, Trotti 3rd A, editores. *AJCC cancer staging manual*. 7. ed. Chicago: Springer; 2010.
7. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, Zalupski M, Sondak V, Biermann JS, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(9):1706-12.
8. Bitz U, Pink D, Busemann C, Reichardt C; HELIOS Klinikum Bad Saarow, Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, Bad Saarow, Germany; Internal Medicine C (Haematology and Oncology, Transplant Centre), Ernst-Moritz-Arndt-University, Greifswald, Germany. Doxorubicin (Doxo) and dacarbacin (DTIC) as first-line therapy for patients (pts) with locally advanced or metastatic leiomyosarcoma (LMS) and liposarcoma (LPS). *J ClinOncol*. 2011; 29(suppl; abstr 10094).
9. Karavasili V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008; 112(7):1585-91.
10. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, , Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer*. 2010; 46(1):72-83.
11. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9829):1879-86.
12. Hoiczky M, Kuschel P, Grabellus F, Geffken M, Ahrens M, Schuler MH, et al. Rechallenge with ifosfamide-containing regimen as salvage option for patients with metastatic soft tissue sarcomas progressing after multiple pretreatments. *J Clin Oncol*. 2012; 30(Suppl; abstr 10046).
13. Tallbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, Orrico R, Bagiella E, Troxel AB, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2003; 98(9):1942-6.
14. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009; 27(25):4188-96.

## Tumor de células gigantes localmente avançado ao nível do joelho: tratamento e revisão da literatura

---

### *Giant-cell tumor locally advanced around the knee: Treatment and literature review*

ANA VALERIA BRUNETTI RIGOLINO<sup>1</sup>, THIAGO SANTOS FERNANDO<sup>2</sup>, MARCELLO MARTINS DE SOUZA<sup>3</sup>, MARCOS HAJIME TANAKA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>R5 do Grupo de Oncologia Ortopédica do Serviço de Ortopedia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP.

<sup>2</sup>R3 do Grupo de Oncologia Ortopédica do Serviço de Ortopedia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP.

<sup>3</sup>Médico-assistente do Grupo de Oncologia Ortopédica do Serviço de Ortopedia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP.

### Resumo

Tumor de células gigantes (TCG) é um tumor ósseo benigno com características agressivas. São mais prevalentes na terceira e quarta décadas de vida e localizam-se preferencialmente na região epifisária dos ossos longos. Apresentam altas taxas de recorrência local, a qual depende do tipo de tratamento e da apresentação inicial do tumor. O risco de disseminação sistêmica (metástases pulmonares) é de aproximadamente 3%. Entre outubro de 2010 e agosto de 2014, nove pacientes com diagnóstico de TCG localmente avançados ou com fratura patológica ao nível do joelho foram submetidos a tratamento cirúrgico. O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados decorrentes do tratamento, especialmente com relação à recidiva, e realizar uma revisão da literatura. Houve predominância do sexo masculino (77,7%). A localização mais comum foi o fêmur distal. Quatro pacientes (44%) apresentaram recidiva local no primeiro ano de pós-operatório, sendo três no fêmur distal e um na tíbia proximal. Dos três pacientes que apresentaram fratura patológica no momento do diagnóstico, um deles apresentou recidiva 5 meses após a cirurgia. O tratamento do TCG ainda é um grande desafio. Acreditamos que o melhor método de tratamento para os TCG localmente avançados ao nível do joelho, sob o ponto de vista oncológico, é a ressecção ampla com reconstrução da falha óssea. Os pacientes devem estar cientes e bem orientados quanto às possíveis complicações e aos prejuízos funcionais que podem ocorrer em decorrência do tratamento escolhido e a necessidade de novas intervenções cirúrgicas em médio e longo prazo.

**Palavras-chave:** tumores de células gigantes, neoplasias ósseas, articulação do joelho.

---

Recebido: 15/9/2016

Aprovado: 15/9/2016

Correspondência: Marcello Martins de Souza – Rua Ipiranga, 456, apto. 85-1, Jd. Aeroporto, CEP 04633-000

E-mail: marcello.m.desouza@gmail.com

Conflitos de interesse: não existem



## Abstract

Giant-cell tumor (GCT) is a benign bone tumor with aggressive characteristics. They are more prevalent in the third decade of life and are located preferably in the epiphyseal region of long bones. They have a high local recurrence rate, which depends on the type of treatment and initial tumor presentation. The risk of lung metastases is around 3%. Between October 2010 and August 2014, nine patients diagnosed with locally advanced GCT or with pathological fracture to the knee level underwent surgical treatment. The aim of this study was to evaluate the results of the treatment, particularly with regard to relapse, and conduct a literature review. There was a predominance of males (77.7%). The most common location was the distal femur. Four patients (44%) developed local recurrence in the first year after surgery, three in distal femur and one in proximal tibia. Of the two patients with pathologic fracture at diagnosis, one of them presented recurrence after five months. The treatment of GCT is still a challenge. We believe that the best method of treatment for GCT locally advanced at knee level, from the oncological point of view, is wide resection and reconstruction of bone defects. Patients should be aware and well informed about the possible complications and functional losses that may occur as a result of surgical treatment and the need for further surgery in the medium and long term.

**Keywords:** giant-cell tumors, bone neoplasms, knee joint.

## Introdução

O tumor de células gigantes (TCG) é um tumor ósseo benigno de características agressivas. Representa cerca de 5% dos tumores ósseos primários e 15% dos tumores benignos.<sup>1</sup>

É composto por células gigantes tipo osteoclastos entremeadas por um estroma hiper celular e vascularizado, o que o diferencia de outras lesões tumorais ou pseudotumorais, como condroblastoma, tumor marrom do hiperparatireoidismo e cisto ósseo aneurismático.<sup>2</sup>

São mais prevalentes na terceira e quarta décadas de vida e localizam-se preferencialmente na região epifisária dos ossos longos. Fêmur distal, tibia proximal e rádio distal são as localizações mais frequentes.

Campanacci classificou os TCG em três tipos de acordo com seu comportamento biológico, aspecto radiográfico e grau de destruição óssea (Figura 1). Tumores tipo I são considerados latentes e representados por lesões pequenas e intraósseas. Os tipo II são ativos e radiograficamente maiores, mas preservam o periósteo. Os tipo III são agressivos, estendendo-se através do periósteo e dos tecidos adjacentes.<sup>3-5</sup>

O tratamento geralmente é cirúrgico. O objetivo da cirurgia é a completa ressecção tumoral com preservação da arquitetura óssea e da função articular, com a correção do defeito criado utilizando

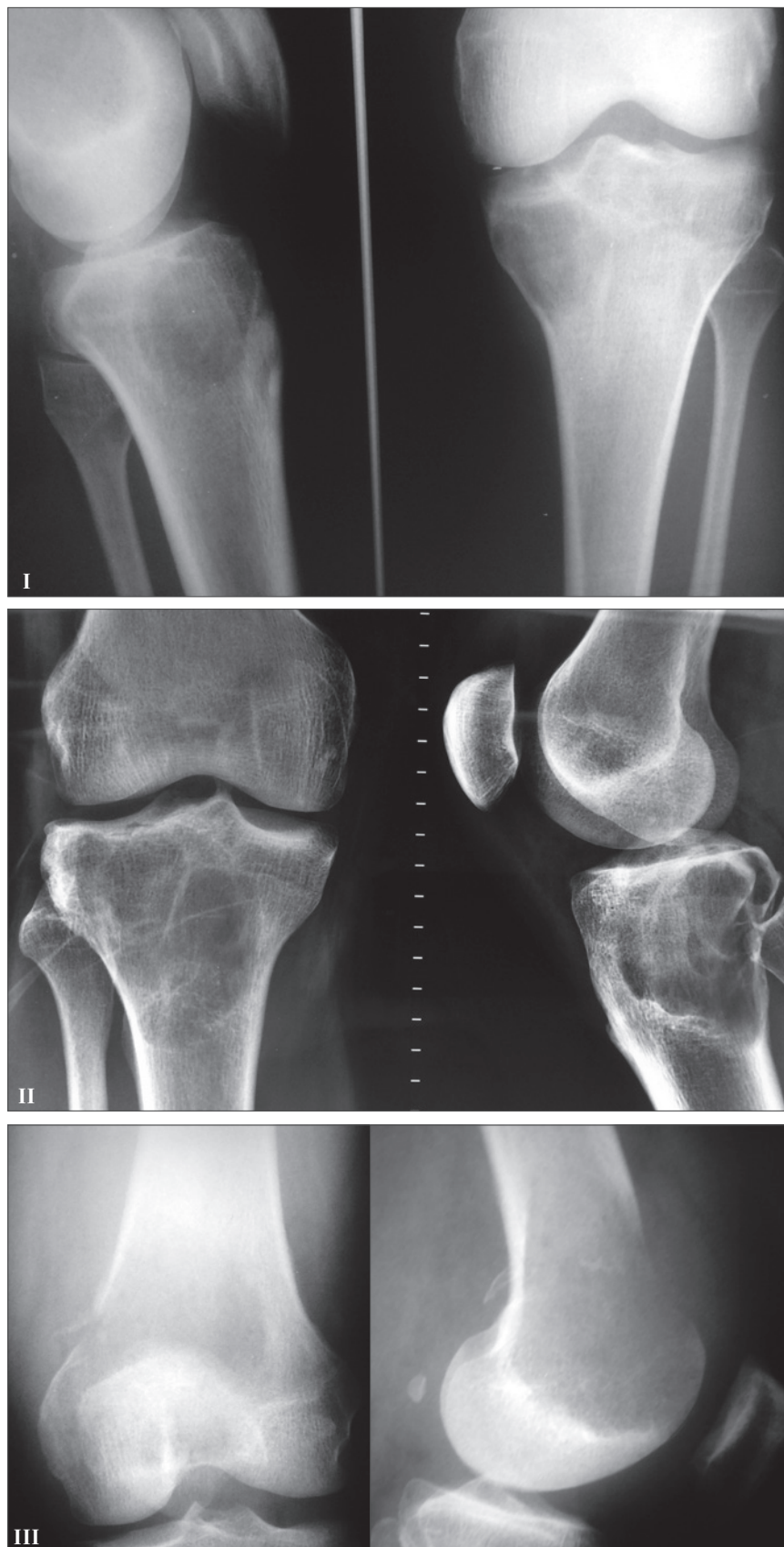
técnicas como auto enxertia, homoenxertia, artrodesse, endopróteses não convencionais e preenchimento com cimento ósseo.<sup>6</sup>

A ressecção intralesional geralmente é o tratamento de escolha para os Campanacci I e II.<sup>1</sup> Ela deve ser acompanhada de um ou mais métodos adjuvantes locais (eletrocauterização, fenol, nitrogênio líquido, cauterização com bisuri de argônio, entre outros) na tentativa de diminuir a chance de recidiva.<sup>2</sup> Os tumores Campanacci III, em virtude de sua extensão e agressividade local, em geral são mais bem abordados por meio de ressecção ampla com correção do defeito.<sup>1,6</sup>

Apresentam altas taxas de recorrência local, a qual depende do tipo de tratamento e da apresentação inicial do tumor. O risco de disseminação sistêmica (metástases pulmonares) é de aproximadamente 3%.<sup>1</sup>

Neste estudo avaliamos nove pacientes com diagnóstico de TCG avançado ao nível do joelho e seu desfecho após um ano de pós-operatório. Foram incluídos os tumores classificados como Campanacci III e os casos com fratura patológica.

O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados decorrentes do tratamento desses pacientes, especialmente com relação à recidiva, e realizar uma revisão da literatura acerca do tratamento do TCG localmente avançado ao nível do joelho.



**Figura 1** Classificação de Campanacci: I. quiescente/intraósseo; II. ativo com periósteo intacto; III. agressivo com invasão das partes moles.

## Método

Entre outubro de 2010 e agosto de 2014, nove pacientes com diagnóstico de TCG localmente avançado ao nível do joelho (fêmur distal e tíbia proximal) foram submetidos a tratamento cirúrgico. O diagnóstico das lesões sem fratura foi confirmado por meio de biópsia percutânea, com agulha de Jamshidi. Nos casos com fratura patológica, após estadiamento local e cirurgia, o exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de TCG ao nível do joelho Campanacci III ou que se apresentassem com fratura patológica no momento do diagnóstico. A localização predominante foi o fêmur distal, com 87,5% (sete pacientes), e a tíbia proximal, com 13,5% (dois pacientes).

Os pacientes foram divididos de acordo com sexo, idade, localização do tumor, presença de fratura patológica e tipo de tratamento realizado (Tabela 1).

O método de tratamento mais utilizado foi a curetagem da lesão, seguida de método adjuvante com eletrocauterização e cimento ósseo, em sete pacientes. Dois pacientes foram submetidos à ressecção em bloco da lesão e substituição por endoprótese não convencional. Nesses pacientes, havia destruição óssea importante com extensão do tumor para as partes moles vizinhas, o que inviabilizou qualquer outro método mais conservador. Nos casos de fratura patológica do fêmur distal, optamos por abordagem do tumor, curetagem da lesão com eletrocauterização do leito tumoral, redução dos fragmentos desviados com redução anatômica da superfície articular e fixação com placa especial com parafusos de bloqueio e cimentação da lesão. No paciente com fratura patológica da tíbia proximal, foi realizada ressecção ampla com substituição por endoprótese.

A avaliação da destruição óssea, realizada com radiografia e ressonância magnética ou tomografia computadorizada, foi determinante para definir a estratégia cirúrgica. Nos pacientes cuja lesão não permitia a reconstrução anatômica do osso, optou-se por ressecção e substituição por endoprótese, independentemente da presença de fratura patológica.

Os pacientes foram avaliados a cada 15 dias no primeiro mês, retorno mensal até o terceiro mês e retornos a cada 3 meses, até completar 1 ano de cirurgia. Consideramos curados os pacientes que não apresentam recidiva em até 2 anos. No entanto, o acompanhamento é anual por tempo indeterminado.

## Resultados

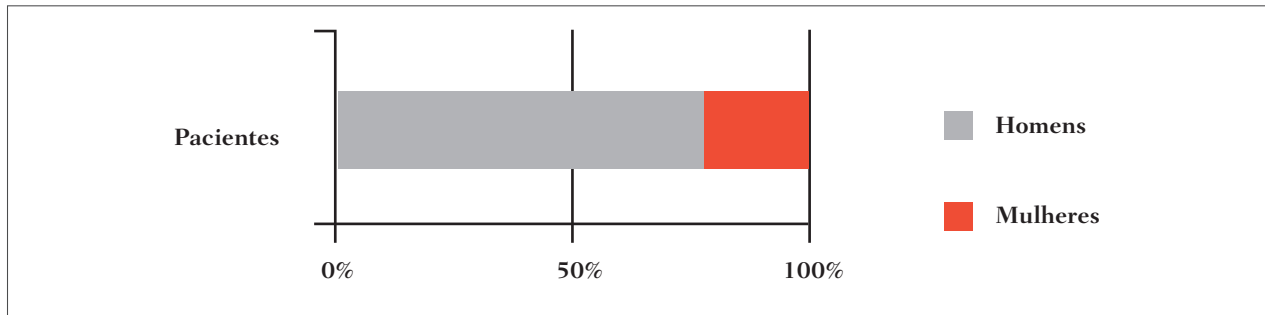
Encontramos predominância do gênero masculino. Dos nove pacientes avaliados, sete eram do gênero masculino (77,7%) e dois do feminino (22,2%) (Figura 2). A faixa etária dos pacientes variou de 26 a 41 anos.

Quatro pacientes (44%) evoluíram com recidiva local (Figura 3) no primeiro ano pós-operatório, sendo três do fêmur distal e um da tíbia proximal (Figura 4). Dos dois pacientes que apresentaram fratura patológica do fêmur distal no momento do diagnóstico, um deles apresentou recidiva 5 meses após a cirurgia. A Figura 5 mostra o caso do paciente 1, submetido a tratamento com curetagem da lesão associado a cimento ósseo no fêmur distal mais fixação com placa. Após 11 meses, apresentou uma falha óssea na cortical posterior em razão do crescimento do tumor.

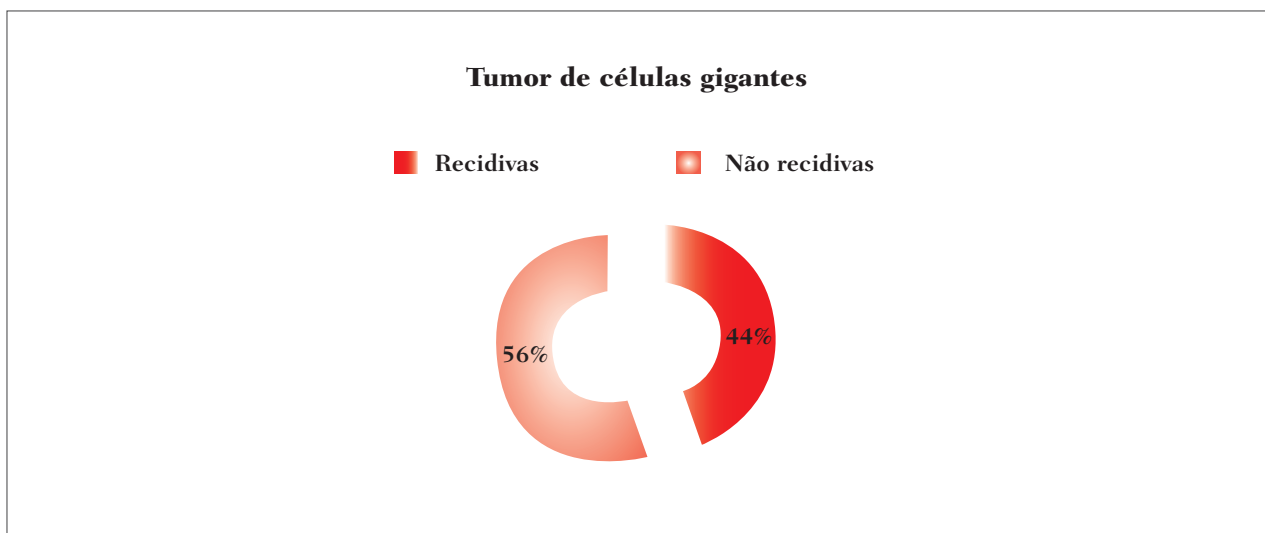
Na presença de recidiva, a principal queixa dos pacientes foi o reaparecimento da dor. Realizamos um novo estadiamento com exames de imagem para confirmação da recidiva. Em um dos pacientes (paciente 3), foram realizadas nova curetagem e cimentação com boa evolução. Nos outros três pacientes, optou-se pela ressecção em bloco com substituição por endoprótese (Tabela 2).

**Tabela 1** Dados dos pacientes selecionados para o estudo.

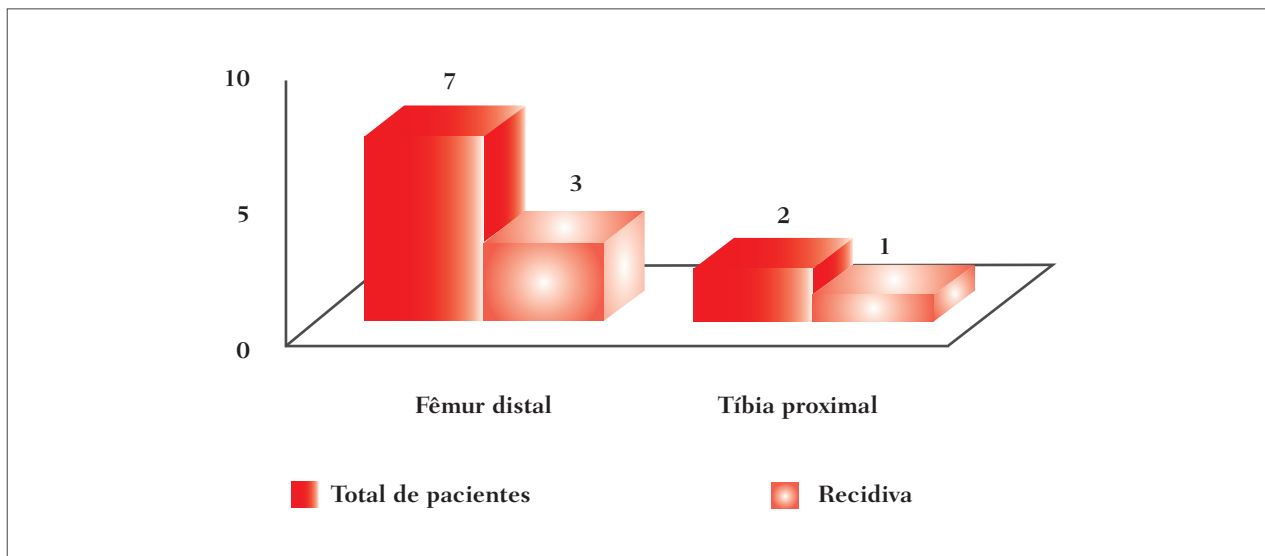
	Sexo	Idade	Localização	Fratura	Tratamento
Paciente 1	Masculino	36	Fêmur distal	Não	Curetagem + cimento
Paciente 2	Masculino	39	Fêmur distal	Não	Curetagem + cimento
Paciente 3	Masculino	29	Fêmur distal	Sim	Curetagem + cimento
Paciente 4	Masculino	32	Fêmur distal	Sim	Curetagem + cimento
Paciente 5	Masculino	35	Fêmur distal	Não	Ressecção + endoprótese
Paciente 6	Masculino	26	Tíbia proximal	Não	Curetagem + cimento
Paciente 7	Feminino	41	Fêmur distal	Não	Curetagem + cimento
Paciente 8	Masculino	34	Fêmur distal	Não	Curetagem + cimento
Paciente 9	Feminino	32	Tíbia proximal	Sim	Ressecção + endoprótese



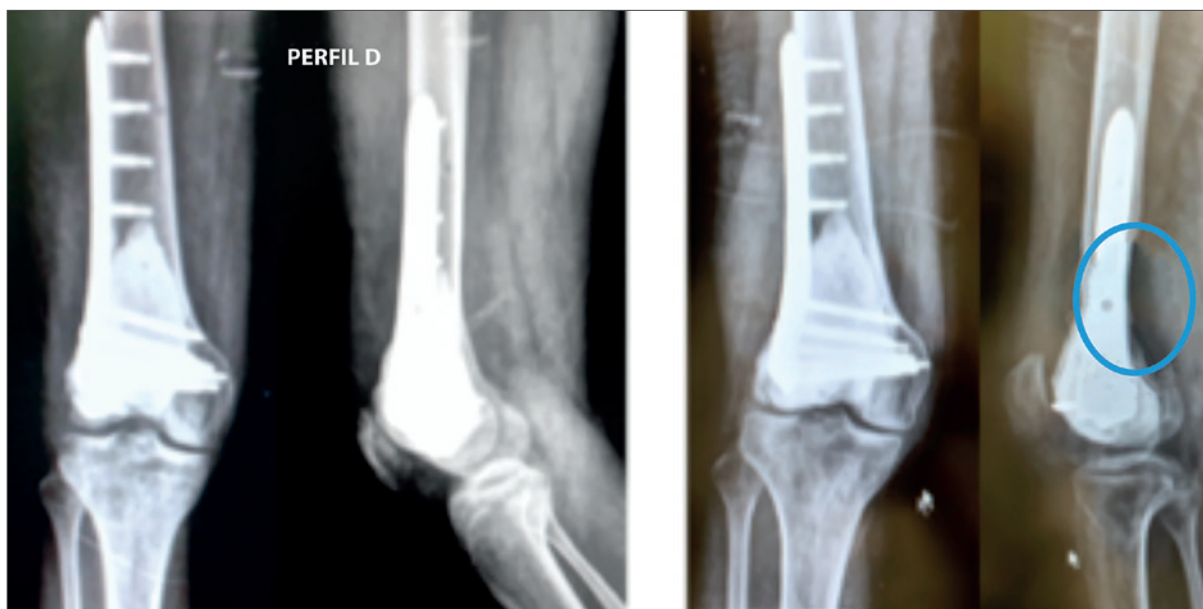
**Figura 2** Porcentagem dos pacientes de acordo com o gênero.



**Figura 3** Porcentagem de recidivas encontradas no estudo após um ano.



**Figura 4** Localização do tumor e número de recidivas.



**Figura 5** Paciente 1 no pós-operatório imediato e na recidiva com 11 meses.

**Tabela 2** Dados dos pacientes que apresentaram recidiva.

	Localização	Idade	Sexo	Meses até recidiva	Tratamento
Paciente 1	Fêmur distal	36	Masculino	11	Endoprótese
Paciente 2	Fêmur distal	39	Masculino	9	Endoprótese
Paciente 3	Fêmur distal	29	Masculino	6	Nova curetagem
Paciente 4	Tíbia proximal	26	Masculino	8	Endoprótese

## Discussão

O TCG é considerado uma lesão benigna, apesar do seu potencial de agressividade local, recorrência e ocasionais metástases pulmonares.<sup>7</sup> A frequência dessas metástases é de aproximadamente 1 a 3%, podendo ser maior nos casos que apresentam recidiva local, principalmente quando presente nas partes moles.<sup>8</sup>

É um tumor que não permanece latente. Uma lesão pequena tende a evoluir levando à progressiva destruição do osso afetado.<sup>9</sup> Portanto, o tratamento cirúrgico deve ser indicado e realizado o mais precocemente possível.

Curetagem associada a método adjuvante tem sido definida como tratamento preferencial para a maioria dos TCG.<sup>1,10,11</sup> Ela apresenta um resultado funcional melhor; porém, está associada a uma maior chance de recidiva como mostram alguns estudos.<sup>6,7,12</sup> A ressecção ampla oferece a vantagem de menor chance de recidiva, uma vez que remove o tumor por inteiro. Geralmente é reservada para casos de grande destruição óssea, na qual a reconstrução da articulação é inviável.<sup>1,13</sup> Vários estudos pre-

nizam o uso dessa técnica nos tumores Campanacci III, com a intenção de reduzir o risco de recorrência e falha biomecânica.<sup>5,6</sup> A ressecção completa de um osso também pode ser realizada em alguns casos sem prejuízo funcional acentuado ao paciente, como a ulna, a fíbula e pequenos ossos da mão e do pé.<sup>1,2,9</sup>

No entanto, os pacientes acometidos por esse tipo de tumor são jovens e há uma preocupação em preservar a superfície articular, evitando uma possível artroplastia precoce. A substituição da articulação por endoprótese não convencional traz algumas desvantagens, como a necessidade de revisão e o risco de sucessivas trocas. Alguns estudos mostram a preferência em utilizar métodos de reconstrução mais conservadores no tratamento dessas lesões, na esperança de que essa reconstrução seja definitiva. A utilização do cimento ósseo é um método consagrado, mostrando bons resultados tanto oncológicos quanto funcionais em longo prazo. Com relação à possibilidade de artrose secundária à utilização do cimento ósseo, Baptista et al.<sup>4</sup> publicaram um estudo retrospectivo com 46 casos de TCG

submetidos a curetagem e cimentação e concluíram que a distância do cimento até o osso subcondral tem relação prognóstica com o desenvolvimento da osteoartrose, mas isso não implica no resultado funcional final do paciente.

A incidência de recidiva do TCG varia na literatura. Dalian et al.<sup>14</sup> publicaram um estudo clássico na Clínica Mayo com 60% de recidiva local de TCG submetido a curetagem e enxertia, recomendando uma ressecção mais agressiva para seu controle local. O uso do metilmetacrilato associado à cauterização da cavidade como adjuvantes locais no tratamento do TCG diminuiu consideravelmente a porcentagem de recidiva.<sup>5</sup> Zehn et al.,<sup>15</sup> em uma revisão de estudos, mostrou diferentes taxas de recidiva, variando de 12 a 54% em até 7 anos de acompanhamento (Tabela 3). Klenke et al.<sup>13</sup> citam em seu estudo recidivas de 0 a 65%, dependendo do método cirúrgico utilizado. No presente estudo, encontramos 44% de recidivas no primeiro ano de pós-operatório, período em que a frequência de recidiva é maior. No entanto, diferentemente dos estudos citados, aqui analisamos apenas os tumores localmente agressivos, Campanacci III.

**Tabela 3** Porcentagem de recorrência nos estudos analisados por Zehn.

Autor	Nº de pacientes	Recorrência (%)
Dahlin, Crupps e Johnson	37	41
Goldenberg, Campbell e Bonfiglio	136	54
Larsson, Lorentzon e Boquist	30	47
Marcove et al.	52	23
Sung et al.	34	41
McDonald et al.	85	34
Jacobs e Clemency	12	17
Campanacci et al.	151	27
Waldram e Sneath	19	37
O'Donnell et al.	60	25
Blackley et al.	59	12

Baptista<sup>11</sup> cita que, na presença de fratura com desvio importante, deformidade acentuada ou acometimento importante de três faces da cortical, o procedimento mais seguro é a ressecção do segmento, tanto do ponto de vista oncológico quanto de diminuição da morbidade. O mesmo autor ainda con-

clui que o volume aproximado do tumor, a presença de acometimento da cortical, a porcentagem da largura afetada da epífise e a distância entre o limite da lesão e a superfície articular constituíram parâmetros radiográficos estatisticamente significativos para a indicação e/ou prognóstico do tratamento com curetagem associada a eletrocauterização da parede da lesão e preenchimento com enxerto ósseo, técnica avaliada por ele nesse estudo. O prognóstico do tumor está diretamente ligado à qualidade da técnica de curetagem e/ou ressecção utilizada, e não só ao método de reconstrução ou preenchimento.<sup>5,6,9</sup>

A presença de fratura patológica e extensão do tumor para partes moles é um tema controverso na literatura.<sup>1,6</sup> McDonald et al.<sup>16</sup> concluíram que a fratura patológica não aumenta a probabilidade de recorrência do tumor; porém, os autores não encontraram significância estatística nessa relação. O'Donnell et al.<sup>12</sup> relataram em seu estudo que três (50%) entre seis pacientes que apresentaram fraturas patológicas evoluíram com recidiva da lesão tumoral. Concluíram haver correlação entre ocorrência de fraturas patológicas e recidiva tumoral. Jesus-Garcia et al.<sup>6</sup> comentaram que a fratura patológica pode ser um fator de importância na relação com as recidivas, uma vez que, na sua presença, a dificuldade para realizar a curetagem efetiva é maior. Dos oito pacientes que apresentaram recidiva no seu trabalho, 50% apresentavam fratura patológica.

No presente estudo, não pudemos concluir que a chance de recidiva tumoral está diretamente relacionada à presença de fratura patológica. No entanto, acreditamos que a contaminação das partes moles pelo tumor, como nos casos Campanacci III e fratura patológica, constitui fator de risco para a recidiva tumoral.<sup>6</sup>

O uso de denosumab tem mostrado bons resultados para o tratamento de TCG. Esse medicamento inibe a atuação do ligante RANK, diminuindo assim a atividade osteoclástica do tumor.<sup>17</sup> Estudos mostram melhora clínica e radiológica do tumor após o tratamento com denosumab subcutâneo, na dose de 120 mg mensais, com doses adicionais no 8º e 15º dia de tratamento.<sup>17,18</sup> Com isso, abre-se um novo horizonte no tratamento desse tumor. A possibilidade de controle da doença após o uso da medicação nos possibilitaria realizar cirurgias mais conservadoras e com menores chances de recidiva.

Como limitações neste estudo citamos o pequeno número de pacientes. O TCG é um tumor raro, totalizando em média 5% de todos os tumores benignos primários do osso.<sup>15</sup> Incluímos aqui apenas

os pacientes com TCG Campanacci III e aqueles que apresentavam fratura patológica ao diagnóstico, o que limitou ainda mais a seleção dos casos. Contudo, encontramos na literatura poucos estudos multicêntricos, com grande número de pacientes. Os métodos de tratamento e as análises estatísticas diferiram e faltam estudos prospectivos randomizados.

### Considerações finais

O tratamento do TCG (especialmente os tumores grau III de Campanacci) ainda é um grande desafio. Acreditamos que o melhor método de tratamento para os TCG localmente avançados ao nível do joelho, sob o ponto de vista oncológico, é a ressecção ampla com reconstrução da falha óssea. Apesar da melhora das técnicas de ressecção intralesional associadas aos métodos adjuvantes intraoperatórios, o risco de recidiva permanece alto. Em virtude da complexidade do tratamento e de suas consequências, o paciente deve estar ciente e bem orientado quanto a possíveis complicações e prejuízos funcionais que podem ocorrer em decorrência do tratamento escolhido, e a necessidade de novas intervenções cirúrgicas em médio e longo prazo.

### Referências

1. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(2):591-9.
2. Mello GP, Sonehara HA, Neto MA. Endoprótese não cimentada no tratamento de tumor de células gigantes de tibia, 18 anos de evolução. *Rev Bras Ortop.* 2010; 45(6):612-7.
3. Campanacci M, Gluntini A, Olim R. Giant-cell tumours of bone: a study of 209 cases with long term follow up in 130. *Ital J Orthop Traumatol.* 1975; 1:249-77.
4. Baptista AM, Camargo AFF, Caiero MT, Rebolledo DCS, Correia LFM, Camargo OP. TCG: o que aconteceu após 10 anos de curetagem e cimentação? Estudo retrospectivo de 46 casos. *Acta Ortop Bras.* 2014; 22(6):308-11.
5. Camargo OP. O estado da arte no diagnóstico e tratamento do tumor de células gigantes. *Rev Bras Ortop.* 2002; 37(10):424-9.
6. Jesus-Garcia R, Wajchenberg M, Justino MAF, Korukian M, Yshihara HI, da Ponte FM. Tumor de células gigantes, análise da invasão articular, fratura patológica, recidiva local e metástase para o pulmão. *Rev Bras Ortop.* 1997; 32(11):849-56.
7. Jesus-Garcia R. Diagnóstico e tratamento de tumores ósseos. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
8. Lackman RD, Crawford EA, King JJ, Ogilvie CM. Conservative treatment of Campanacci grade III proximal humerus giant cell tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467(5):1355-9.
9. Szendrői M. Giant-cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(1):5-12.
10. Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren, Becker WT, Dohle J, Bernd L, Braun A, Cserhati M, et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(5):1060-7.
11. Baptista PPR. Tratamento do tumor de células gigantes por curetagem, cauterização pela eletrotermia, regularização com broca e enxerto ósseo autólogo. *Rev Bras Ortop.* 1995; 30(11/12):819-27.
12. O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, Ready JE, Gebhardt MC, Mankin HJ. Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76(12):1827-33.
13. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Recurrent giant cell tumor of long bones: analysis of surgical management. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(4):1181-7.
14. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer.* 1970; 25(5):1061-70.
15. Zhen W, Yaotian H, Songjian L, Ge L, Qingliang W. Giant-cell tumour of bone. The long-term results of treatment by curettage and bone graft. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(2):212-6.
16. McDonald DJ, Sim FH, McLeod RA, Dahlin DC. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1986; 68(2):235-42.
17. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(3):275-80.
18. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(16):4415-24.

## Ocorrência de segundo tumor em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide: revisão de 247 casos

---

### *Occurrence of a second tumor in patients with papillary thyroid carcinoma: A review of 247 cases*

JOSÉ ULISSES MANZZINI CALEGARO<sup>1</sup>, GABRIELA EL HAGE LOBO<sup>2</sup>, PAULA SANTINI FERREIRA HUNGRIA<sup>3</sup>, SUNG HOON BAE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Nuclear e Cancerologista. Gerência de Ensino e Pesquisa, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF.

<sup>2</sup>Médica Nuclear. Home Medicina Nuclear, Brasília, DF.

<sup>3</sup>Médica. CliniSer, Brasília, DF.

<sup>4</sup>Médico Nuclear. Núcleo de Medicina Nuclear, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF.

### Resumo

**Objetivo:** verificar a ocorrência de tumores sincrônicos e metacrônicos em pacientes portadores de carcinoma papilar de tireoide. **Método:** uma revisão de 247 casos de pacientes com carcinoma papilar de tireoide, submetidos à radioiodoterapia no Hospital de Base do Distrito Federal entre 1986 e 2011, foi realizada com foco na ocorrência de segundo tumor primário. Foram analisadas variáveis como sexo, faixa etária, estadiamento e tempo entre o surgimento dos tumores. **Resultados:** todas as pacientes eram do sexo feminino com idade média de 53,4 anos. Em cinco pacientes (2% do global), o tumor de mama foi carcinoma intraductal. Três casos estavam relacionados a tumores sincrônicos e os outros dois, a metacrônicos. Em um caso, o tumor de mama ocorreu primeiro; nos outros, o de tireoide. O estadiamento inicial foi utilizado como referência em todas as pacientes. A evolução dos casos foi satisfatória no período de acompanhamento. **Conclusão:** este levantamento, bem como a literatura atual, mostra que a relação entre câncer de mama e de tireoide é uma ocorrência frequente. Admitimos que esse fato esteja mais relacionado ao genoma tumoral do que a outras causas intercorrentes.

**Palavras-chave:** câncer de tireoide, câncer de mama, segundo tumor primário.

---

Recebido: 4/1/2018

Aprovado: 4/1/2018

Correspondência: José Ulisses Manzzini Calegari – AOS 06, Bloco D, apto. 604, Brasília – DF, CEP 70660-064

E-mail: jum.calegari@gmail.com



## Abstract

**Objective:** To verify the occurrence of synchronous and metachronous tumors in patients with papillary thyroid carcinoma. **Method:** A review of 247 cases of patients with papillary thyroid carcinoma subjected to radioactive iodine therapy at Hospital de Base do Distrito Federal between 1986 and 2011 was carried out focusing on the occurrence of a second primary tumor. Variables such as sex, age, origin, staging and time between the onset of the tumors were analyzed. **Results:** All patients were females at the mean age of 53.4 years. In five patients (2% of the total), the breast tumor was an intraductal carcinoma. Three cases were related to synchronous tumors and two with metachronous tumors. In only one case the breast tumor was the first to appear; in the others, the thyroid tumor occurred first. Initial staging was used as the baseline for all patients. The progression of the cases was satisfactory in the follow-up period. **Conclusion:** This survey and the current literature show that the relationship between breast and thyroid cancer occurs frequently. We admit that this fact is more connected with the tumor genome than with other intercurrent causes.

**Keywords:** thyroid cancer, breast cancer, second primary tumor.

## Introdução

A ocorrência de segundo tumor primário em pacientes com câncer tem sido assinalada com frequência gradativamente crescente na literatura médica. Alguns motivos têm sido apontados, como maior ocorrência de diagnóstico precoce, aumento na sobrevivência dos pacientes tratados e disponibilidade de métodos diagnósticos mais acurados no acompanhamento da doença nessas últimas décadas.

Segundo uma avaliação efetuada na América do Norte, 18% na incidência de câncer é decorrente do segundo tumor primário, o que tem agregado piora na qualidade de sobrevivência e aumento na mortalidade dos pacientes já tratados.<sup>1</sup> O presente estudo enfatiza a relação entre o carcinoma papilífero de tireoide e o câncer de mama, que incidem preferencialmente na população feminina.

## Método

Foi efetuada revisão retrospectiva dos pacientes com câncer diferenciado da tireoide tratados com <sup>131</sup>I-iodeto de sódio, no Núcleo de Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal, nosocômio de atenção terciária da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal. Entre os anos de 1986 e 2011, 1.113 pacientes com carcinoma papilífero e folicular foram submetidos ao tratamento

complementar com <sup>131</sup>I, em diferentes estágios da doença. Foi prestada atenção aos casos de estágio localizado do carcinoma papilífero, o mais frequente, com estágios T1-T4, N0, M0, resultando em 247 pacientes com avaliação adequada.

Nessa população, constataram-se cinco pacientes com segundo tumor primário, no caso o carcinoma mamário. Foram considerados como sincrônicos os tumores que ocorreram até 2 anos após o diagnóstico do primeiro e metacrônicos aqueles que ocorreram após.

## Resultados

Todas as pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 54,3 anos. Em quatro delas o primeiro tumor foi o de tireoide; no caso remanescente, foi o de mama, correspondendo a 2% da amostra. A seguir, relatamos o detalhamento de cada caso, com três tumores sincrônicos e dois metacrônicos.

## Caso 1

ECS, sexo feminino, 49 anos, foi submetida à tireoidectomia total em março de 2006 por carcinoma papilífero de tireoide, variante oxifílica, estágio T1N0M0. À época, recebeu 150 mCi de radioiodo para complementação terapêutica. No mesmo período, em 2006, realizou mamografia que eviden-

ciou dois nódulos em quadrante superior da mama direita, realizando biópsias sucessivas, com diagnóstico de carcinoma intraductal infiltrante em 25/03/2008. A paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante com ciclofosfamida e adriamicina. Posteriormente, realizou a mastectomia radical modificada com esvaziamento axilar e radioterapia no plastrão e na região supraclavicular em 2009. Estádio T2N0M0. Acompanhada até 2015 com estabilidade de ambas as doenças. Sincrônico.

### Caso 2

MMPC, sexo feminino, 57 anos, portadora de carcinoma papilífero de tireoide estágio T1N1M0, submetida à tireoidectomia total em julho de 2007. Em outubro de 2008 foi submetida à mastectomia radical da mama esquerda por carcinoma ductal infiltrante, estágio T2N0M0. O padrão histoquímico do tumor consistia em: RE+, RP++ e C-Agb2++. Em 2009, recebeu 150 mCi para ablação de restos tireoideanos e foi acompanhada durante 7 anos, mantendo-se livre de doença. Em associação, fez tratamento adjuvante com tamoxifeno para o câncer de mama e permaneceu livre de doença até 2014. Sincrônico.

### Caso 3

SMC, sexo feminino, 51 anos, submetida à mastectomia radical e esvaziamento axilar em 2002 por carcinoma intraductal infiltrante de mama esquerda grau II, estágio T1N1M0; radioterapia complementar no plastrão e na região supraclavicular. Perfil histoquímico do tumor: expressão de oncoproteína Cerb B2, intensa neoformação vascular, ausência do gene P53 e catepsina D. Submetida a seis ciclos de hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno. Em 2007, descobriu-se carcinoma papilífero de tireoide, estágio T1N0M0, tratado com tireoidectomia total e radioiodoterapia com 150 mCi de <sup>131</sup>I. Acompanhada até 2014, livre da doença. Metacrônico.

### Caso 4

MCL, sexo feminino, 57 anos, portadora de carcinoma papilífero de tireoide, submetida à tireoidectomia total em 2007, estágio T2N0M0, com ablação de restos tireoideanos em 2008. Em 2011, submetida a mastectomia radical e esvaziamento ganglionar por carcinoma intraductal infiltrante em mama direita, estadiamento T2N0M0. Perfil histoquímico do tumor: receptores positivos para progesterona e negativos para estrogênio. Submetida à radioterapia complementar e hormonioterapia

com tamoxifeno por seis ciclos. Acompanhada até 2014, livre de doença. Metacrônico.

### Caso 5

LN, sexo feminino, 48 anos, submetida à tireoidectomia total em fevereiro de 2009 por carcinoma papilífero de tireoide com ablação de remanescentes em janeiro de 2010 (150 mCi de <sup>131</sup>I). Estadiamento tumoral T1N0M0. Como fator de risco, apresentava no anatomopatológico invasão de tecidos moles do istmo. No acompanhamento, evidenciou-se carcinoma ductal infiltrante de mama direita. Submetida a mastectomia e esvaziamento axilar em janeiro de 2011. Estadiamento tumoral T2N0M0. Realizaram-se radioterapia do plastrão e posterior hormonioterapia adjuvante com seis ciclos de tamoxifeno. Acompanhada até 2014, livre de doença. Sincrônico.

### Discussão

Um dos critérios adotados por Warren e Gates para segundo tumor sincrônico foi detectá-lo até 6 meses após o diagnóstico do primeiro tumor.<sup>2</sup> Desde sua publicação em 1933, muitos aspectos da biologia em câncer foram modificados, como a ocorrência do carcinoma *in situ* com pouca expressão clínica e outros, o que nos levou a adotar 2 anos como intervalo de tempo mais apropriado, aspecto já aventado por outros autores.<sup>3</sup> O caso 1 desta amostra é representativo do argumento em questão, pois desde o diagnóstico do câncer de tireoide havia dois nódulos mamários; entretanto, a constatação do tumor mamário só ocorreu 24 meses após. É possível que o material colhido anteriormente não tenha sido representativo ou tenha sido de área não comprometida.

Recente metanálise mostrou que a incidência do câncer de tireoide tem aumentado nas últimas décadas, possivelmente pela maior disponibilidade diagnóstica, e que o câncer de mama está sendo diagnosticado em etapas mais precoces, sendo o tumor mais comum na população feminina. Além disso, existe uma maior possibilidade de desenvolver um segundo tumor maligno, seja a partir da tireoide, seja a partir da mama.<sup>4</sup> As causas para essa estreita associação ainda não são claras, embora várias especulações tenham sido levantadas.<sup>5</sup>

Segundo Joseph et al.,<sup>6</sup> o risco de desenvolver câncer de mama após tratamento de câncer de tireoide em uma população de 223.782 pacientes foi calculado em 1,24 (com IC95% e p=0,005). Se considerarmos que a cirurgia e o tratamento hormonal substitutivo para o tumor de tireoide não constituem

fatores de risco para essa maior ocorrência, a alternativa remanescente será o frequente tratamento complementar com  $^{131}\text{I}$ -iodeto de sódio. Entretanto, há vários trabalhos contra essa suposição, mesmo considerando que o paciente tenha se submetido a retratamentos,<sup>7-11</sup> porque o nível de irradiação ionizante para a mama é baixo e baixos níveis não podem ser considerados carcinogênicos.<sup>12</sup> Embora o número de casos aqui apresentados seja reduzido, mas observando a literatura referida, é mais razoável supor que o segundo tumor após tratamento do câncer de tireoide esteja mais vinculado aos defeitos do genoma celular desses pacientes, tanto nos de caráter sincrônico quanto metacrônico, do que a outras eventuais causas ambientais intercorrentes.<sup>13</sup>

O risco de desenvolver câncer de tireoide após câncer de mama foi calculado em 1,42 (com IC95% e  $p \geq 0,01$ ), valor superior àquele encontrado para segundo tumor primário de mama;<sup>6</sup> outros autores ratificam essa associação.<sup>14-16</sup> Portanto, além da alteração genômica, outros fatores devem influir nessa ocorrência. Aqueles tumores de natureza sincrônica possivelmente não estão relacionados ao tratamento anterior, mas os metacrônicos devem ter alguma relação. O tratamento radioterápico poderia ser um deles, embora não haja irradiação direta da glândula; a irradiação tem sido responsabilizada quando incide diretamente no leito tireoideano<sup>17</sup> e não por efeito dispersivo.<sup>4</sup> Entretanto, o uso de quimioterápico tem sido postulado como um agente com significância estatística na indução desse segundo tumor, visto ter ação sistêmica.<sup>14</sup>

De qualquer maneira, o risco de desenvolver câncer de mama ou tireoide como segundo tumor maligno após o diagnóstico de um deles é maior que com outros tumores.<sup>4,6</sup> O médico deve estar atento para essa correlação, a qual poderá ter impacto na qualidade e na taxa de sobrevida dos pacientes.<sup>18-20</sup> É essa correlação parece ainda não ter sido enfatizada no nosso meio médico.

## Referências

- Oeffinger KC, Baxi SS, Friedman DN, Moskowitz CS. Solid tumor second primary neoplasms: who are at risk, what can we do? *Semin Oncol.* 2013; 40(6):676-89.
- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of literature and a statistical study. *Cancer.* 1932; 16:1358-414.
- Zafon C, Obiols G, Mesa J. Second primary cancer in patients with papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res.* 2013; 33(1):337-40.
- Nielsen SM, White MG, Hong S, Asschebrook-kilfooy B, Kaplan EL, Angelos P, et al. The breast-thyroid cancer link: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(2):231-8.
- An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, Keam B, Lee KE, Han W, et al. A possible association between thyroid cancer and breast cancer. *Thyroid.* 2015; 25(12):1330-8.
- Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152(1):173-81.
- Verkooijen RBT, Smit JWA, Romijn JA, Stokkel MPM. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:801-6.
- Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zeda I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009; 19(5):451-7.
- Fallabi B, Adabi K, Majidi M, Fard-Esfahani A, Heshmat R, Larjani B, et al. Incidence of second primary malignancy during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(4):277-82.
- Gandhi S, Abhyankar A, Basu S. Dual malignancies in the setting of differentiated thyroid carcinoma: their synchronous or metachronous nature, impact of radioiodine treatment on occurrence of second malignancy and other associated variables. *Nucl Med Commun.* 2014; 35(2):205-9.
- Zhang Y, Liang J, Li H, Cong H, Lin Y. Risk of second primary breast cancer after radioactive iodine treatment in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(2):110-5.
- Calegari JUM. Baixos níveis de radiação ionizante causam câncer? *Radiol Bras.* 2007; 40(4):IX-X.
- Lu CH, Lee KD, Chen PT, Chen CC, Kuan FC, Huang CE, et al. Second primary malignancies following thyroid cancer: a population-based study in Taiwan. *Eur J Endocrin.* 2013; 169(5):577-85.
- Marcheselli R, Maecheselli L, Cortesi L, Bari A, Cirilli C, Pozzi S, et al. Risk of second primary malignancy in breast cancer survivors: a nested population-based case-control study. *J Breast Cancer.* 2015; 18(4):378-85.
- Kim JY, Song HS. Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2015; 47(1):64-71.
- Lee J, Park S, Kim S, Kim J, Ryu J, Park HS, et al. Characteristics of survival of breast cancer patients with multiple synchronous and metachronous primary cancers. *Yonsei Med J.* 2016; 56(5):1213-20.
- Finke I, Scholz-Kreidel P, Hernnewig U, Blettner M, Spix C. Radiotherapy and subsequent thyroid cancer in German childhood cancer survivors: a nested case-control study. *Radiat Oncol.* 2015; 10:219.

18. Park CM, Lee YD, Oh EM, Kim KI, Park HK, Ko HP, et al. The prognosis and treatment of primary thyroid tumor cancer occurred in breast cancer patients: comparison with ordinary thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2014; 86(4):169-76.
19. Al-Qahtani KH, Al-Asid M, Tunio MA, Aliohani NJ, Bayoumi Y, Al-Hussain H, et al. Prevalence and treatment outcomes of secondary primary malignancies in Saudi patients with differentiated thyroid cancer. *Saudi Med.* 2015; 36(4):442-8.
20. Lou MJ, Tsang NM, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Therapeutic outcome of second primary malignancies in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2016; 9570171.

## **Doença metastática de sítio primário desconhecido com relato de caso**

---

### *Metastatic disease of unknown primary site with case report*

ANA PATRÍCIA MOURA TOLENTINO<sup>1</sup>, FERNANDO DE ALMEIDA WERNECK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Pró-Reitoria de Ciências Médicas, Vassouras, RJ.

<sup>2</sup>Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Pró-Reitoria de Ciências Médicas, Vassouras, RJ.

### **Resumo**

**Introdução:** o câncer de sítio primário desconhecido (CSPD) representa cerca de 3 a 5% dos carcinomas. O CSPD é definido pelo diagnóstico anatomopatológico de câncer metastático no qual anamnese, exame físico, radiografias e tomografias são incapazes de determinar o foco primário da neoplasia. **Objetivo:** relatar um caso de CSPD com evolução atípica e sem o diagnóstico do tumor primário. **Relato de caso:** paciente do sexo masculino, apresentando quadro de oftalmoplegia bilateral, hipoacusia à direita, associado à linfonodomegalia cervical direita. Foi internado na clínica médica, submetido a uma tomografia computadorizada do crânio, que evidenciou formação hipercaptante intrasselar. Como conduta, foi indicado o rastreamento do tumor primário, realizadas radiografias de abdome e tórax e dosagem dos marcadores tumorais, todos os exames com resultados dentro dos padrões da normalidade. Sem a descoberta do tumor primário, paciente foi encaminhado ao Serviço de Oncologia, responsivo à terapêutica quimioterápica empírica com Ganzis e CDDP. **Conclusão:** os pacientes com CSPD apresentam-se comumente com neoplasias associadas a metástases, fator desfavorável ao prognóstico. Este estudo destaca a importância de um diagnóstico preciso do tumor primário e do uso de todas as ferramentas atualmente disponíveis para que possa ser oferecido aos pacientes o melhor tratamento. Visto que um pequeno subgrupo com CSPD possui um prognóstico favorável, com tratamento específico e sobrevida maior, ressalta-se a importância da detecção e do tratamento precoce. Em virtude da escassez de artigos científicos e pesquisas sobre o tema, este estudo torna-se relevante para que novas possibilidades terapêuticas e diagnósticas sejam utilizadas.

**Palavras-chave:** doença metastática para o sistema nervoso central, metástase com primário oculto, relato de caso, revisão de literatura.

---

Recebido: 25/9/2016

Aprovado: 28/9/2016

Correspondência: Ana Patrícia Moura Tolentino – Av. Ovídio de Abreu, 357, Centro, Montes Claros – MG, CEP 39400-068

E-mail: anapaty.moc@hotmail.com

Conflitos de interesse: não existem

Sem fontes de financiamento

## Abstract

**Introduction:** Cancers of unknown primary site (CUPs) comprise about 3 to 5% of all cancers. CUP is defined by the pathological diagnosis of metastatic cancer in which the history, physical examination, X-rays and CT scans are unable to establish the primary focus of the tumor. **Objective:** To report a case of CUP with atypical evolution and without diagnosis of the primary tumor. **Case report:** Male patient, 53 years old, with bilateral ophthalmoplegia, hearing loss in the right ear, associated with cervical lymph node enlargement on the right side was admitted to our medical clinic and underwent a CT scan of the head, which showed increased intrasellar uptake of contrast agent. The indicated medical conduct was the screening of the primary tumor, radiographs of the abdomen and thorax, and dosage of the tumor markers, all the tests with results within the norms of normality. Since it was not possible to find a primary tumor, the patient was referred to the oncology service, responsive to empirical chemotherapy with Ganxis and CDDP. **Conclusion:** Patients with CUPs commonly present with neoplasias associated with metastases, a factor unfavorable to their prognosis. Our study highlights the importance of accurate diagnosis of the primary tumor and the use of all currently available tools so that patients can be offered the best treatment. Since a small subset of patients with CUPs has a favorable prognosis, with specific treatment and longer survival, we emphasize the importance of early detection and treatment. Due to the scarcity of scientific articles and research on the subject, our study is relevant while pointing out new therapeutic and diagnostic possibilities to be used.

**Keywords:** metastatic disease to the central nervous system of unknown primary site, metastases with unknown primary, case report, literature review.

## Introdução

O câncer é um problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de 6 milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte mundiais. Embora as maiores taxas de incidência de câncer estejam presentes em países desenvolvidos, dos 10 milhões de casos novos anuais, 5,5 milhões são diagnosticados nos países em desenvolvimento. A incidência de câncer no mundo cresceu 20% na última década.<sup>2</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou para o ano 2030 27 milhões de casos novos de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas portadoras de câncer, anualmente, com maiores taxas de incidência nos países de baixa e média rendas.<sup>3</sup> Enquanto 13 milhões de casos de câncer são diagnosticados anualmente no mundo, a tendência é de um aumento de 50% no número de novos casos até 2020.<sup>4</sup>

No Brasil, a situação do câncer pode ser considerada mais preocupante, pois enquanto nos países desenvolvidos o paciente tem sobrevida média de 12 a 16 anos, no Brasil esse número situa-se entre 2 e 4 anos.<sup>2</sup> O câncer é a terceira causa de mortes no país, atrás apenas das doenças cardiovasculares e das mortes por causas externas (morte por violência, acidente de trânsito, etc.).<sup>5</sup> Em mulhe-

res, o câncer de mama é o segundo mais incidente e a segunda causa de morte, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Em 2012, os cânceres mais comumente diagnosticados em homens eram os de pulmão, próstata, cólon e reto, respectivamente.<sup>2</sup>

Em 2012, foram registrados 8,2 milhões de novos casos de câncer,<sup>6</sup> sendo o principal responsável pelos óbitos em homens e mulheres. A distribuição epidemiológica do câncer no Brasil sugere uma transição em andamento, envolvendo um aumento entre os tipos de câncer associados a alto *status* socioeconômico – câncer de mama, próstata, cólon e reto – e a presença de taxas persistentemente elevadas de incidência de tumores geralmente associados à baixa renda – câncer de colo de útero, pênis, estômago e cavidade oral.<sup>7</sup>

Vários termos são utilizados para descrever um paciente com câncer de sítio primário oculto, como “cancro oculto”, “carcinoma ou adenocarcinoma de origem desconhecida”, “metástases de tumores primários desconhecidos” e “tumor de origem não identificada”. O termo mais empregado é câncer de sítio primário desconhecido (CSPD). Os CSPD constituem um grupo heterogêneo de tumores metastáticos cujo sítio de origem não pode ser descoberto no momento do diagnóstico. Os CSPD apresentam baixa incidência, representando cerca de 3

a 5% de todas as malignidades.<sup>5</sup> A incidência correta dessa neoplasia é pouco conhecida, uma vez que muitas são classificadas erroneamente em outros tipos de câncer, por meio das características clínicas, radiológicas ou laboratoriais, não existindo assim um número de registros oncológicos precisos.<sup>8,9</sup> Em países europeus e nos Estados Unidos, os CSPD representam 2 a 7% dos diagnósticos de neoplasia maligna. O sítio primário na maioria dos casos permanece oculto apesar de história e exame clínicos completos, avaliação bioquímica, radiografia do tórax, tomografia computadorizada (TC) do tórax e do abdome, mamografias, além de exames adicionais. Uma grande parcela dos pacientes apresenta-se com neoplasias em locais habitualmente associados a implantes tumorais. Os sítios primários mais comumente encontrados são pulmões (30%) e pâncreas (20%).<sup>9</sup> Dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (período de 2000 a 2004) incluem o CSPD na categoria “outros tumores”, correspondendo a 7,3% dos cânceres em mulheres e 6,2% em homens.<sup>5</sup>

Os CSPD são classificados histologicamente em cinco grupos: a) adenocarcinomas bem ou moderadamente diferenciados (60%); b) adenocarcinomas ou carcinomas mal ou pouco diferenciados (29%); c) neoplasias malignas indiferenciadas (5%); d) carcinoma espinocelular (células escamosas) (5%); e) carcinoma neuroendócrino (1%), cada um com suas particularidades.<sup>9</sup> Apresentam prognóstico desfavorável: 1. adenocarcinoma metastático no fígado; 2. ascite maligna não papilar (adenocarcinoma); 3. múltiplas metástases cerebrais (adenocarcinoma ou carcinoma escamoso); 4. múltiplas metástases pulmonares/pleurais (adenocarcinoma); 5. múltiplas metástases ósseas (adenocarcinoma). Cerca de 60% dos CSPD na microscopia óptica são adenocarcinomas.<sup>10</sup> O prognóstico e o tratamento das neoplasias malignas levam em consideração o local do tumor primário e o seu tipo histológico, assim, nos CSPD a ausência de um tumor primário gera grandes incertezas diagnósticas, prognósticas e terapêuticas ao médico. Cerca de 80% dos CSPD são resistentes à quimioterapia sistêmica de largo espectro; grande número de casos tem um prognóstico desfavorável, com uma expectativa de vida média de 6 a 9 meses.<sup>4</sup> Mesmo com os avanços na imuno-histoquímica, nos exames de imagem de alta resolução e no surgimento de novas drogas antineoplásicas, a maioria dos pacientes com CSPD é resistente ao tratamento sistêmico e possui uma pequena sobrevida. A metastatização precoce, a ausência clínica de um tumor primário, a imprevisibilidade do padrão metastático e a agressividade

constituem as características principais desses tumores.<sup>11,12</sup> Após a realização da necropsia, 20 a 50% permanecem sem identificação do sítio primário. Em 30% dos casos inicialmente ocultos, o sítio é encontrado; 50% dos pacientes apresentam vários locais com implantes tumorais ao diagnóstico.<sup>5</sup> A metastatização é um indicador de agressividade biológica, mas é a presença de doença regional avançada que sinaliza o mau prognóstico no CSPD.<sup>5</sup> Tumor pouco diferenciado com distribuição em linha média, mulheres com adenocarcinoma papilar em cavidade peritoneal, mulheres com adenocarcinoma em linfonodos axilares; carcinoma de células escamosas em linfonodos cervicais e linfonodomegalia inguinal isolada (CEC) são fatores favoráveis ao diagnóstico.<sup>5</sup>

Este estudo é um relato de caso de um paciente internado na clínica médica do Hospital Universitário Sul Fluminense (HUSF) com metástase cervical e alterações neurológicas, exames de imagem sugerindo tumor cerebral, com sítio primário desconhecido, de prognóstico bastante limitado, visto a dificuldade terapêutica e o comprometimento neurológico. A incerteza da descoberta do sítio primário eleva a ansiedade e os danos psicológicos ao paciente, além de causar grande preocupação ao médico e limitar o tratamento. O objetivo deste artigo é relatar o caso de um paciente com comprometimento neurológico, linfadenomegalia cervical, oftalmoplegia bilateral e hipoacusia à direita, associado à ausência de um tumor primário, apesar da realização de anamnese minuciosa, exames clínicos completos, exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais. O paciente apresentou evolução prognóstica favorável e responsiva ao tratamento quimioterápico empírico.

## Relato de caso

Paciente procurou atendimento no HUSF relatando que, desde janeiro de 2015, vinha apresentando zumbido em ambos os ouvidos, associado ao surgimento de linfonodomegalia cervical à direita. Procurou então nessa época o Serviço de Otorrinolaringologia, que o encaminhou para o Serviço de Neurologia, em razão do quadro de estrabismo divergente. Em agosto, evoluiu com cefaleia intensa, holocraniana, que o impedia de dormir, intensidade 8 em uma escala de 0 a 10 de intensidade, sem fatores agravantes ou de melhora, sem fatores desencadeantes, contínua, associada a oftalmoplegia bilateral, hipoacusia e escarro sanguinolento. Foi internado na clínica médica do HUSF em 15/07/2015

para investigação do quadro. Foi então submetido a alguns exames clínicos e laboratoriais para investigação diagnóstica.

Paciente relatou ter tido caxumba, varicela e sarampo quando criança. Hipertenso de longa data em uso de hidroclotiazida e clopidogrel, diabético. Negou cirurgias anteriores e alergias medicamentosas. Nascido de parto normal, desenvolvimento neuropsicomotor adequado para idade. Pai, portador de hipertensão, faleceu de câncer de próstata. Mãe faleceu de câncer de colo de útero. Residia em casa própria de alvenaria, arejada, ventilada, com água e esgoto encanados e tratados, com um cachorro de estimação. Fumou por 13 anos, etilista social.

Durante o exame físico: paciente lúcido e orientado em tempo e espaço. Corado, hidratado, anictérico, acianótico e afebril. PA: 120 x 80 mmHg; FC: 75 bpm; FR: 18 irpm. Exame neurológico: na inspeção geral, paciente encontrava-se lúcido e orientado em tempo e espaço. Fácies atípica, Glasgow 15. Apresentava oftalmoplegia bilateral e hipoacusia à direita; coordenação e equilíbrio: prova Romberg negativa, prova index nariz sem alterações e prova supinação-pronação da mão sem alterações; a marcha era atípica; avaliação da força pelas provas de contrarresistência sem alterações, aperto de mão com força simétrica e manobra de Mingazzini sem alterações; tônus muscular sem alterações; reflexos superficiais não apresentaram alterações; reflexo profundo não apresentou alterações; sensibilidade superficial: sensibilidade tátil, térmica e dolorosa sem alterações; sensibilidade profunda: sensibilidade vibratória, propriocepção e sensibilidade barestésica sem alterações dignas de nota. Nervos cranianos: do I ao XII sem alterações, com exceção do II óptico estrabismo e do VII vestibulococlear; hipoacusia à direita.

Os seguintes exames foram solicitados durante a internação: radiografia de abdome, que não mostrou alterações; TC do pescoço supra-hioide, que mostrou linfonodomegalia no espaço carotídeo bilateralmente; por TC do pescoço, espaço infra-hioide apresentou linfonodomegalia no espaço carotídeo direito; TC de crânio revelou formação hipercaptante da substância de contraste venoso intrasselar. Todos os exames descritos foram realizados em 22/07/2015.

Levantou-se a hipótese de tumor cerebral por causa de alterações neurológicas. Prosseguiu-se então a investigação diagnóstica e a retirada de material para histopatológico de linfonodo cervical direito em 19/08, cujo resultado evidenciou carcinoma pouco diferenciado infiltrando tecido fibroso, apre-

sentando áreas formando faixas ou grupos sólidos e outras contendo material com aspecto de mucina, sugerindo adenocarcinoma pouco diferenciado. TC de crânio realizada em 28/08 revelou formação expansiva intrasselar estendendo a região adjacente ao seio cavernoso, cisterna pontina e seio esfenoidal. Dosagem dos marcadores tumorais CEA, CA 19-9, alfafetoproteína, PSA, FSH, LH, prolactina, T3, T4 L, T4 total, TSH: todos com resultado dentro dos limites da normalidade.

Foi solicitada imuno-histoquímica da biópsia do linfonodo cervical em 14/10. O resultado revelou que o perfil de imunexpressão associado aos achados morfológicos era compatível com carcinoma de células escamosas pouco diferenciado. Não houve melhora do quadro, permanecendo a dúvida diagnóstica, mas com TC sugerindo tumor cerebral, o qual, na maioria das vezes, é secundário. O paciente foi encaminhado para o Serviço de Oncologia. Foi solicitada uma ressonância nuclear magnética, realizada em dezembro de 2015, que não mostrou alterações. Iniciado tratamento quimioterápico em 18/9/2016, esquema para carcinoma de sítio primário indefinido com gencitabina e cisplatina. Paciente apresentou excelente resposta clínica, com melhora do estrabismo bilateralmente e da hipoacusia à direita. Encontrava-se no 4º ciclo em 06/11: esquema quimioterápico com gencitabina e cisplatina.

Com imagem sugestiva de metástase cerebral, o local do tumor primário do paciente não foi descoberto, apesar do exame histopatológico e das investigações clínica, patológica e imagiológica. Paciente apresentou boa resposta à quimioterapia empírica e foi encaminhado para o setor de neurologia para prosseguimento do tratamento.

## Discussão

O paciente em estudo, previamente hígido, apresentou um período clínico assintomático com queixas inespecíficas: anorexia, cefaleia, vômito em jato, estrabismo divergente sem causa oftálmica conhecida e hipoacusia progressiva, alteração da marcha, alterações súbitas da memória, descartadas outras causas clínicas e associado à imagem de tomografia computadorizada de crânio, revelando formação expansiva intrasselar, estendendo-se à região adjacente ao seio cavernoso, cisterna pontina e seio esfenoidal. Entretanto, o diagnóstico do tumor cerebral como sítio primário não foi confirmado. Ao ser internado na clínica médica desse hospital, o paciente foi submetido a uma avaliação clínica minuciosa e submetido a exames de imagem – TC de



abdome e de tórax – e dosagem dos marcadores tumorais na busca do sítio primário, sem sucesso. O quadro clínico apresentado pelo paciente com CSPD é variável conforme o sítio acometido.<sup>5</sup>

Sem a identificação do câncer primário, apresentando alterações neurológicas associadas à imagem sugestiva de tumor cerebral, optou-se por encaminhá-lo ao Serviço de Oncologia para prosseguimento do tratamento, sendo iniciada quimioterapia empírica com gencitabina e cisplatina. O paciente evoluiu com boa resposta quimioterápica e terminou o 4º ciclo do esquema para CSPD, com diminuição da linfonomegalia cervical à direita, melhora do estrabismo bilateralmente e da hipoacusia à direita. Na literatura, a maioria dos CSPD (cerca de 80%) apresenta um prognóstico desfavorável e não responsivo à quimioterapia empírica, em razão da resistência rápida à terapia citotóxica disponível. Muitos desses pacientes têm adenocarcinomas com múltiplas metástases em fígado, pulmões, cérebro e ossos ao diagnóstico.<sup>9,11,12</sup>

Apesar de ser pouco prevalente na oncologia, o CSPD gera ansiedade ao médico e ao paciente, decorrente, sobretudo, da escassez de meios que possibilitem o diagnóstico preciso, bem como de terapias mais específicas. A busca exaustiva pela neoplasia primária é questão de discussão na literatura, já que essa busca do tumor primário raramente apresenta sucesso e, na maioria das vezes, não muda a evolução da doença em curso.

O CSPD representa histologicamente um tumor maligno que não é semelhante a uma neoplasia primária na área da biópsia, e que tem uma origem ainda não conhecida, apesar da história clínica, do exame físico completo, dos exames de imagem e da dosagem dos marcadores bioquímicos tumorais.<sup>10</sup> Os pacientes com CSPD geralmente possuem queixas gerais e inespecíficas, ausência clínica do tumor primário, disseminação precoce, agressividade, e não se conhece o padrão metastático de evolução. A sobrevida média, na maioria dos casos, é de 3 a 4 meses, dependendo da classificação histológica do tumor e outros fatores de pior prognóstico.<sup>1</sup>

Existem poucos dados científicos sobre adenocarcinomas de origem desconhecida que se apresentam ao exame com linfadenopatia.<sup>11</sup> Os pacientes com CSPD encontram-se com tumores em locais comumente associados a metástases. No entanto, após o diagnóstico histológico das metástases e apesar de abrangente investigação clínica, patológica e imagiológica, o local do tumor primário não é descoberto.<sup>9</sup> No paciente em estudo não foi possível

identificar o sítio primário do tumor, apesar de grandes esforços. Diferentes abordagens têm sido utilizadas para o tratamento do CSPD; em uma abordagem, a cirurgia é a melhor forma de tratamento, enquanto, em outra, utiliza-se quimioterapia com o uso de platina, com os tempos de sobrevida de 38 e 30 meses, respectivamente.<sup>9</sup>

Todavia, certas apresentações clínicas tumorais estão associadas a um melhor prognóstico.<sup>11</sup> Estudos patológicos específicos para CSPD podem identificar esse subgrupo de pacientes com tipos de tumores que são mais sensíveis à quimioterapia e possuem melhor resposta, o que aumenta a sobrevida. O tratamento individualizado para esse grupo específico de pacientes é benéfico, pois eleva a possibilidade de se alcançar melhores taxas de resposta quimioterápica.

Os conhecimentos sobre o CSPD têm aumentado nos últimos anos com base nos avanços diagnósticos e em terapêuticas mais sofisticadas. Uma terapêutica que consiga conciliar as manifestações clínicas do paciente, os exames de imagem e histopatológico com imuno-histoquímica dirigida e a análise do perfil molecular de pacientes selecionados favorecerá a determinação do melhor tratamento a ser utilizado.<sup>4</sup>

## Conclusão

O CSPD é um desafio que faz parte da prática clínica do clínico geral e do oncologista clínico. Direcionar a investigação a partir dos dados clínicos, do exame físico e de exames complementares permite melhores possibilidades diagnósticas. Atualmente, não há consenso sobre até onde a investigação é suficiente antes que se confirme a lesão como oculta. O tratamento desses pacientes também não possui uma padronização.

O diagnóstico preciso, aliado à compreensão do prognóstico para os diferentes grupos histológicos, permite individualizar o tratamento, possibilitando melhora clínica e sobrevida do paciente. O paciente em estudo respondeu muito bem à quimioterapia com Caelyxy e gencitabina. Houve diminuição da linfonomegalia cervical e melhora da acuidade auditiva, mas persistência da oftalmoplegia direita. O último pulso quimioterápico, 4º pulso, realizado em 18/12/2016, está aguardando parecer/avaliação da neurologista para prosseguimento no tratamento.

## Referências

1. World Health Organization. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. Rev Panam Salud Publica. 2002; 12(5):366-70.

2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [acesso em 14 fev 2016]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. International Union Against Cancer. Introduction UICC Global Cancer Control. Geneve: UICC; 2005.
4. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
5. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
6. Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(3):227-34.
7. Briasoulis E, Pavlidis N, Felip E. Causes of unknown primary site: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20(suppl 4):iv154-5.
8. Varadhachary GR, Abbruzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer.* 2004; 100(9):1776-85.
9. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita TV, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
10. Cabrich AF. Câncer metastático de sítio primário oculto. 2009. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1933>.
11. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol.* 2007; 46(5):592-601.
12. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003; 39(14):1990-2005.

## Melanoma de vulva: relato de caso

---

### *Melanoma of the vulva: Case report*

ALEXANDRE FERREIRA OLIVEIRA<sup>1</sup>, POLIANA GRACIELE DE SOUZA SILVA<sup>2</sup>, ROBERTO HELENO LOPES<sup>3</sup>, JOÃO BAPTISTA DE PAULA FRAGA<sup>4</sup>,  
FREDERICO AUGUSTUS MARTINS DE RESENDE<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Chefe do Serviço de Oncologia, Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG.

<sup>2</sup>Estudante de Medicina, UFJF, Juiz de Fora, MG.

<sup>3</sup>Cirurgião Oncológico, Instituto Oncológico, Juiz de Fora, MG.

<sup>4</sup>Coloproctologista do Instituto Oncológico, Hospital 9 de Julho, Juiz de Fora, MG.

<sup>5</sup>Cirurgião Oncológico do Instituto Oncológico, Hospital 9 de Julho, Juiz de Fora, MG.

### Resumo

**Introdução:** o melanoma vulvar (MV) é um dos tipos raros de tumores malignos de mucosa, acometendo uma em cada 1.000.000 de mulheres. É o segundo câncer vulvar mais comum, com incidência após a sexta década de vida. O diagnóstico geralmente ocorre de maneira tardia em virtude da baixa suspeição clínica e de sintomas inespecíficos. A ressecção cirúrgica é o tratamento mais indicado atualmente, associada à linfadenectomia radioguiada (pesquisa de linfonodo sentinela).

**Relato de caso:** descreveu-se o caso de uma paciente de 62 anos de idade, com lesão melanocítica em vulva, pruriginosa e discrômica, cuja biópsia revelou melanoma vulvar microinvasivo, de subtipo extensivo superficial. Foi submetida à vulvectomia radical e pesquisa de linfonodo sentinela, com diagnóstico anatomopatológico de melanoma maligno vulvar de espalhamento superficial. **Conclusão:** a raridade da doença e a sintomatologia inespecífica podem explicar o prognóstico ruim da patologia. Nesse cenário, a suspeição clínica e o exame físico minucioso podem contribuir para aumento da sobrevida e cura dessas pacientes.

**Palavras-chave:** câncer vulvar, melanoma, mulheres, relato de casos.

---

Recebido: 19/4/2017

Aprovado: 24/6/2017

Correspondência: Alexandre Ferreira Oliveira – Rua Padre Café, 472, apto. 801, Juiz de Fora – MG, CEP 36016-415

E-mail: alexfer.oliveira@ig.com.br

Conflitos de interesse: não existem

## Abstract

**Introduction:** Vulvar melanoma (VM) is one of the types of malignant tumors of the mucosa, rare, affecting 1 in every 1,000,000 women. It is the second most common vulvar cancer, with incidence after the 6<sup>th</sup> decade of life. Diagnosis usually occurs late due to low clinical suspicion and unspecific symptoms. Surgical resection is currently the treatment most often indicated, in association with radioguided lymphadenectomy (sentinel lymph node). **Case report:** We describe the case of a 62-year old patient with a melanocytic lesion on the vulva, itchy and also discolored. Biopsy results revealed invasive micro vulvar melanoma of superficial spreading subtype. She underwent radical vulvectomy and sentinel lymph node investigation, with anatomopathological diagnosis of superficially spreading malignant melanoma of the vulva. **Conclusion:** The rarity of the disease and unspecific symptoms may explain the poor prognosis of the disease. In this case, clinical suspicion and physical examination can contribute to increased survival and cure among these patients.

**Keywords:** vulvar cancer, melanoma, women, case reports.

## Introdução

O melanoma primário de mucosa é uma patologia rara, representando cerca de 1% de todos os melanomas, agressivo, com alta incidência de recorrência local e desenvolvimento de metástase a distância.<sup>1</sup> Quando comparado ao melanoma cutâneo, as taxas de sobrevida são cerca de 3 vezes menores.<sup>2,3</sup> Apresenta etiologia ainda pouco compreendida e preditores prognósticos inconclusivos segundo a literatura.<sup>4</sup>

Embora os tipos mais frequentes de melanomas primários de mucosa sejam o de cabeça e pescoço, anorretal, vulvovaginal e do trato urinário,<sup>5</sup> as mulheres são mais comumente afetadas pelo melanoma vulvovaginal.<sup>2</sup> Diante disso, é importante nas consultas fazer uma avaliação mais minuciosa em busca de pequenos sinais da patologia e, se presente, solicitar diagnóstico diferencial de mácula melanocítica genital, a qual é um processo benigno.

O melanoma vulvar (MV) é uma afecção rara (um caso a cada 1.000.000 de mulheres),<sup>4</sup> representando 3 a 5% dos cânceres vulvares; porém, é o segundo tumor primário mais comum da vulva.<sup>2,6,7</sup> Acomete principalmente caucasianas, cerca de 3 vezes mais do que em afrodescendentes.<sup>4</sup> Embora a incidência ocorra principalmente entre 60 e 70 anos de idade, há casos isolados em jovens e, diferentemente do melanoma cutâneo, não há relação com a exposição solar.<sup>6,8</sup>

As regiões mais acometidas pelo MV são o clitóris e pequenos lábios, sendo importantes a detecção precoce e o diagnóstico diferencial de lesões pigmentares.<sup>1,9</sup> Trata-se de uma patologia de prognóstico reservado e, em razão de seu diagnóstico tardio, apresenta sobrevida de 5 anos inferior a 50%.<sup>4,8</sup>

Os exames disponíveis são o físico detalhado e a biópsia, quando detectada alteração local. A ressecção cirúrgica com margens livres é o tratamento mais adequado, que pode ser complementado com a linfadenectomia radioguiada (pesquisa de linfonodo sentinela), indicada para pacientes que não apresentam linfonodos clinicamente detectáveis ao exame físico ou de imagem.<sup>2</sup>

O presente estudo teve como objetivo descrever o caso de uma paciente com melanoma vulvar. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sob o parecer 1.661.667.

## Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 62 anos de idade, procurou auxílio médico com queixa de prurido em região vulvar. Ao exame físico, notou-se lesão macular discrômica com bordas irregulares, pardacenta em pequenos lábios, vestibulo e introito vaginal (Figura 1). A paciente foi submetida a uma biópsia, e os resultados dos marcadores imuno-histoquímicos HMB-45 e A103 foram positivos, conclusivos com

melanoma maligno vulvar microinvasivo, do subtipo extensivo superficial, considerado estágio T1.

A paciente foi submetida à vulvectomia, da qual se obteve uma peça cirúrgica de 5,5 x 3,5 x 1,0 cm de dimensão, com resultado anatomopatológico conclusivo com melanoma maligno de espalhamento superficial em fase vertical de crescimento, CLARK III, BRESLOW 1,2 mm, 01 mitose no componente dérmico, margens laterais comprometidas com melanoma *in situ* e margens profundas livres. A cirurgia foi complementada com linfadenectomia inguinal bilateral radioguiada para pesquisa do linfonodo sentinela (Figura 2), cujo laudo ao estudo de hematoxilina-eosina (HE) foi negativo para metástases. Foram enviados para a imunohistoquímica dois linfonodos à direita e um à esquerda, os quais não mostraram micrometástases. A paciente apresentou boa recuperação pós-operatória e recebeu alta hospitalar após 2 dias.

Em virtude das margens laterais comprometidas, a paciente foi submetida à ampliação das margens, retirando-se um fragmento com característica enegrecida em uretra anterior e outro em parede vaginal posterior, que mostrou tratar-se de melanoma residual, com margens livres. No momento, a paciente encontra-se em acompanhamento clínico, sem evidências de doença.

## Discussão

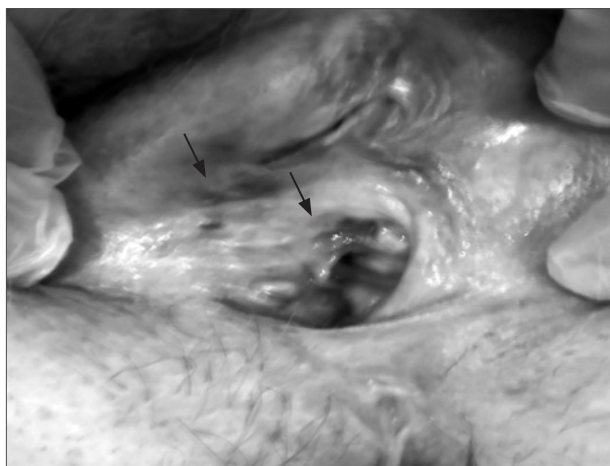
Em geral, sabe-se pouco da etiologia e dos fatores de risco para o MV, mas há indícios de que surja do mecanismo *de novo*, ou seja, de uma transformação maligna originária de um melanócito juncional *in situ* ou por mutações ativadoras do gene *c-KIT*. Acredita-se

que haja alguma relação genética, o que explicaria a incidência cerca de 3 vezes maior em caucasianas do que em afrodescendentes.<sup>4</sup> Um estudo recente mostra que a história familiar de melanoma de mucosa é um fator de risco a ser considerado.<sup>5</sup>

O MV origina-se de melanócitos presentes no epitélio da mucosa vulvar, em áreas de melanose ou hiperplasia melanocítica atípica.<sup>6</sup> A lesão pode apresentar-se como uma mácula lisa de pigmentação variada (preta, marrom, cinza ou azulada), com irregularidade de cor e/ou bordas e presença de vasos atípicos.<sup>6,8</sup> Nas fases iniciais, podem ser pruriginosas e/ou descamativas, simulando uma dermatite crônica, ou ainda de forma parcial ou totalmente amelanocítica, resultando em uma variante acrômica errônea.<sup>6,8</sup>

Agrupado nos tipos acrolentiginoso, superficial e nodular,<sup>8</sup> o MV localiza-se principalmente nos pequenos lábios e no clitóris, mas também podem estar presentes nos grandes lábios, na área periuretral e no introito vaginal. As características clinicopatológicas do MV diferem do melanoma cutâneo, não havendo relação com a exposição solar e acomete principalmente mulheres após a sexta década de vida. Apresenta-se clinicamente com prurido, sangramento vaginal, tumoração ou ainda pode ser assintomático.<sup>6</sup>

A dermatoscopia é uma ferramenta útil para melhor precisão do diagnóstico quando comparada à avaliação a olho nu e permite detectar melanomas em fases mais iniciais.<sup>10,11</sup> Para melhor caracterização dermatoscópica, ainda são necessários mais estudos. O que se sabe é que os melanomas de mucosa revelam um padrão com múltiplos componentes, sendo a alteração da coloração da lesão o recurso



**Figura 1** Melanoma vulvar, lesões com coloração alterada e bordas irregulares.



**Figura 2** Pesquisa de linfonodo sentinela bilateral.

que apresenta maior sensibilidade e especificidade para distinguir melanoma de não melanoma.<sup>10</sup> A presença de coloração azul, branca ou cinza dentro da lesão infere maior probabilidade de malignidade.<sup>10,12</sup> Lesões que apresentam uma das cores mencionadas e três estruturas não discerníveis possuem sensibilidade de 100% e especificidade de 82% para melanoma de mucosa.<sup>10,12</sup>

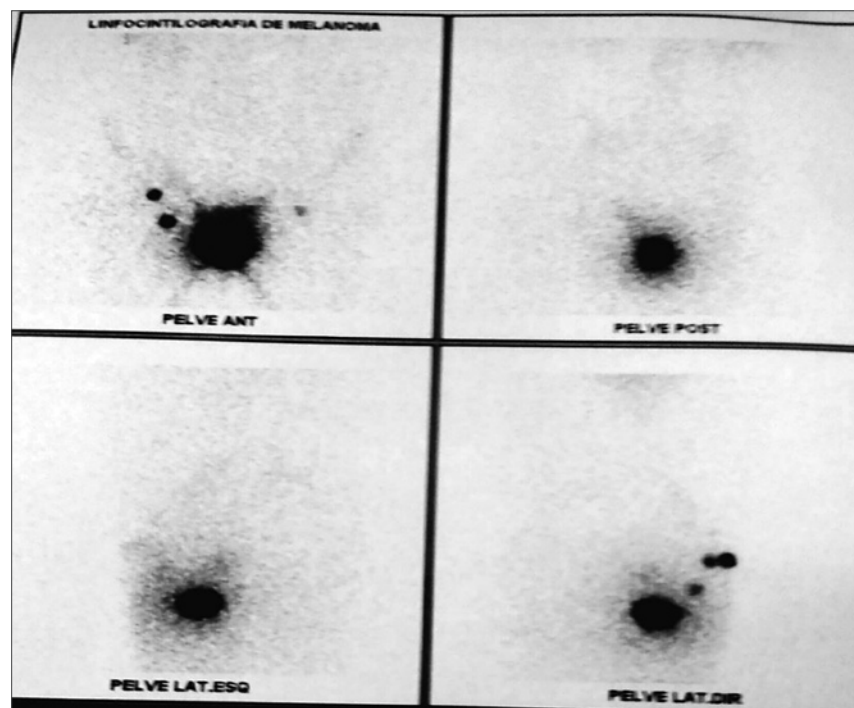
Quanto à sobrevida do MV, alguns trabalhos descrevem como preditores o Breslow, presença de ulceração e taxa mitótica.<sup>13</sup> Entretanto, um estudo clínico-patológico prospectivo realizado pelo Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG) mostrou que a classificação elaborada pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) correlacionava apenas o estadiamento com a sobrevida para o melanoma de vulva e vagina.<sup>14</sup> Desde então, a AJCC reviu seu sistema de estadiamento incluindo outros fatores, como presença de ulceração, comprometimento linfonodal, presença de metástases e nível de lactato desidrogenase (LDH).<sup>14</sup>

Apesar de não haver um consenso, estudos mostram forte relação da ativação do gene *c-KIT* e Breslow com o melanoma vulvar. O conhecimento da relação do gene *c-KIT* é importante para o desenvolvimento de novas terapias, como o imatinibe, que mostrou resultados positivos em pacientes com ativação desse gene.<sup>2</sup> O Breslow considera a profundidade da lesão, de modo que lesões mais pro-

fundas estão relacionadas a uma menor taxa de sobrevivência.<sup>4</sup> A presença de células epitelioides<sup>4</sup> é um fator de bom prognóstico do MV, cuja disseminação pode ocorrer pela via linfática ou hematogênica, sendo os locais mais comuns de metástase a distância o fígado e o pulmão.<sup>4,6</sup>

O tratamento mais aceito atualmente para aumento da sobrevida é o cirúrgico.<sup>3,8,13</sup> Para fins de margens livres, consideram-se adequadas bordas excepcionais (laterais e profundas) de 0,5 cm para melanomas *in situ*, 1 cm para tumores com espessura de até 2 mm e margens livres de 2 cm em tumores mais espessos.<sup>8</sup> Estudos mostram que a abordagem cirúrgica conservadora obtém taxas de sobrevida semelhantes quando comparadas a cirurgias radicais.<sup>11</sup>

A cirurgia pode ser complementada com a pesquisa de linfonodo sentinela através da linfocintilografia no pré-operatório (Figura 3), que permite avaliar a necessidade de disseções profiláticas e de tratamento adjuvante.<sup>6</sup> Ao contrário do melanoma cutâneo, a imunoterapia e a quimioterapia sistêmica adjuvante não apresentaram benefícios aos pacientes com essa patologia, exceto nos casos avançados, com metástases ou inoperáveis.<sup>7,8,15</sup> A radioterapia adjuvante também não apresenta uma função bem definida, sendo utilizada em casos de margens exíguas e no auxílio da palição de tumores inoperáveis.<sup>13</sup>



**Figura 3** Linfocintilografia.

## Conclusão

O presente caso mostra uma patologia rara que, associada à sintomatologia inespecífica e baixa suspeição clínica, contribui para o atraso do diagnóstico, que resulta em um impacto negativo para a evolução da doença.

Deve-se considerar a possibilidade, principalmente em mulheres com mais de 60 anos, com queixas ginecológicas. Para isso, é preciso estabelecer mais critérios no exame físico, como identificação de máculas lisas com pigmentação variada, com bordas ou coloração irregular e presença de vasos atípicos. Caso haja suspeita, deve-se solicitar a biópsia. Exige-se como conduta obrigatória fazer diagnóstico diferencial com a mácula melanocítica, que se trata de um processo benigno.

Considerando o estadiamento, são necessários mais estudos, uma vez que, no presente momento, não há um consenso. Há trabalhos que descrevem relação direta da sobrevida com o Breslow; porém, o estudo que melhor correlaciona o estágio da doença com a sobrevida é o estabelecido pela AJCC, que considera sistema TNM, espessura tumoral, ulceração e LDH.

O tratamento que oferece mais chances de sobrevida e cura para alguns pacientes é o cirúrgico, que pode ser complementado com linfadenectomia radioguiada. É necessário o acompanhamento regular desses pacientes, com exame ginecológico, tomografia computadorizada de abdome e tórax, com monitoração de metástases a distância.

## Referências

1. Lemańska A, Banach P, Magnowska M, Frankowski A, Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Vulvar melanoma with urethral invasion and bladder metastases – a case report and review of the literature. *Arch Med Sci*. 2015; 11(1):240-52.
2. Ballester-Sánchez R, de Unamuno-Bustos B, Navarro-Mira MÁ, Botella-Estrada R. Mucosal melanoma: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(2):96-103.
3. Mehra T, Grozinger G, Mann S, Guenova E, Moos R, Röcken M, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One*. 2014; 9(11):e112535.
4. Heinzelmann-Schwarz VA, Nixdorf S, Valadan M, Diczbalis M, Olivier J, Otton G, et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker. *Int J Mol Med*. 2014; 33(4):784-94.
5. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2):366-75.
6. Bas Esteve E, Díaz-Caneja Planell MC, Peiró Marqués FM. Melanoma maligno de las mucosas: melanoma vaginal a propósito de un caso. *Clin Invest Gin Obst*. 2015; 42(4):189-92
7. Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE, Abernethy AP, Nelson KC. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(4):598-605.
8. Chokoeva AA, Tchernev G, Castelli E, Orlando E, Verma SB, Grebe M, et al. Vulvar cancer: a review for dermatologists. *Wien Med Wochenschr*. 2015; 165(7-8):164-77.
9. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015; 7:305-13.
10. Jaimes N, Marghoob AA. The morphologic universe of melanoma. *Dermatol Clin*. 2013; 31(4):599-613.
11. Paštar Z, Lipozenčić J. Significance of dermatoscopy in genital dermatoses. *Clin Dermatol*. 2014; 32(2):315-8.
12. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011; 147(10):1181-7.
13. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Oncol Surg*. 2015; 22(6):1959-66.
14. Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, et al. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol*. 2011; 122(3):612-7.
15. Piura, B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol*. 2008; 9(10):973-81.





