

ISSN 1415-6725

Volume 21

Número

60

nov/dez 2021

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA **SBC**

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA



Sociedade
Brasileira de
Cancerologia

Eficácia e tolerabilidade de um regime de radiosensibilização de cisplatina 40 mg/m² semanal modificado para o tratamento radical de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado com quimioradioterapia: A experiência de um hospital universitário

Bruna Bighetti, Tiago Costa Pádua, Michelle Samora de Almeida, Hakaru Tadokoro, Ramon Andrade de Mello

Divergências entre diferentes especialidades médicas em relação a aferir a pressão arterial no lado tratado em pacientes com câncer de mama

Alexandre Alessi, André Vinícius de Oliveira, Annelise de Jesus Oliveira, Julia de Conti Pelanda, Mateus Rodrigues Alessi, Cicero Urban

Risco de hemorragia cerebral em pacientes portadores de gliomas cerebrais e anticoagulados

Rogério Aires, Maria Carla Vieira Pinho, Thiago Salati, Daniel Paz, Rodrigo A. Silva, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Marcos Vinícius Calfat Maldaun

Axillary synovial sarcoma

Alex Guedes, Lucas da Silva Bordoní, Maria Thaine Xavier de O. Lima, Bruno Lutterbach Pires Gomes, Rosana R. B. de B. dos Santos, Lorena Pinto Nascimento, Iguaracyra Barreto de O. Araújo, Bruno Garcia Barreto, Rodrigo Martins de Andrade, Aparecida Aguiar Lima Guedes

Carcinoma de pequenas células de colo uterino: um relato de caso

Kalysta de Oliveira Resende Borges, Bianca Victória Resende e Almeida, Camila Avelino de Paula, Herbert Cristian de Souza, Giulia Manuella Resende e Almeida, Poliana Pezente, Karla Fabiane Oliveira Maia Penalber, Luis Eduardo Werneck de Carvalho

Como os atuais recursos de diagnóstico e acompanhamento cardiovascular tem contribuído para a mudança da história natural da cardiotoxicidade aos quimioterápicos

Heron Rhydan Saad Rached, Roberto Nery Dantas Júnior, Marcelo Dantas Tavares de Melo



Sociedade
Brasileira de
Cancerologia

Diretoria 2018-2021

Presidente

Dr. Ricardo César Pinto Antunes (SP)

Vice-presidentes

Dr. Luis Eduardo Werneck de Carvalho (PA)

Dra. Nise Hitomi Yamaguchi (SP)

Dr. Antonio André Magoulas Perdicaris (SP)

Dr. José Getúlio Martins Segalla (SP)

Dr. Enaldo Melo De Lima (MG)

Secretário geral

Dr. Luiz Antonio Negrão Dias (PR)

Secretários Adjuntos

Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior (SP)

Dr. José Ulisses Manzini Calegaro (DF)

Tesoureiro geral

Dr. Robson Freitas de Moura (BA)

Tesoureira Adjunta

Dra. Virgínia Guimarães Fahel (BA)

CONSELHO SUPERIOR

Conselheiros

Dr. Robson Freitas de Moura (BA)

Dr. Roberto Porto Fonseca (MG)

Secretaria Executiva

Rua Pará, 197 | Pituba

CEP 41830-070 | Salvador | BA

Tel.: (71) 3240-4868

E-mail: socancer@gmail.com

www.sbcancer.org.br

Reconhecida de utilidade pública federal:

Decreto nº 73.729 de 4 de março de 1974

CNPJ: 13.525.266/0001-08

EDITORIAL

A Sociedade Brasileira de Cancerologia foi fundada em 25 de julho de 1946 por luminárias da Cancerologia, que anteviram a importância de uma Sociedade que congregasse todas as áreas da Cancerologia, desde a genética, a biologia molecular, a farmacogenômica, a patologia, à oncologia clínica, cirurgia, radioterapia, medicina nuclear, pediatria oncológica, mastologia, e tantas outras interfaces com o enorme problema do câncer no Brasil e no mundo. Um dos grandes objetivos é que, através do esforço conjunto de estabelecermos diagnósticos precoces e um fluxo rápido dentro do sistema público e suplementar da saúde, possamos permitir que os pacientes se curem.



A Revista Brasileira de Cancerologia, publicação oficial da Sociedade Brasileira de Cancerologia, cumpre o seu papel de trazer informações e desvendar os problemas nascidos do encontro dos limites sociais e de estrutura, tão graves que ainda temos. Mas também, tem a função precípua de encaminhar jovens pesquisadores, hospitais de câncer e de especialidades, para um intercâmbio com cientistas brasileiros e internacionais. As publicações dos nossos dados encontra nesta publicação, um espaço ímpar de divulgação das experiências e capacidades elencadas dos nossos médicos e profissionais de saúde, essenciais para o bom atendimento multidisciplinar do paciente com câncer.

Através do nosso excelente corpo editorial e conselho científico, quero enaltecer a importância das contribuições que recebemos através do envio de artigos científicos. Importante ressaltar também, a nossa busca pela formação de todas as burocracias de ISSN, de BIREME, de CPID, e da Indexação quicã em breve, que se faz através do esforço da nossa editora parceira, a Âmbito, coordenada pelo Sr. Acyr J. Teixeira.

Não mediremos esforços para tornarmos a Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, um instrumento de melhoria da qualidade científica brasileira e dos nossos cientistas, motivo de orgulho no mundo.

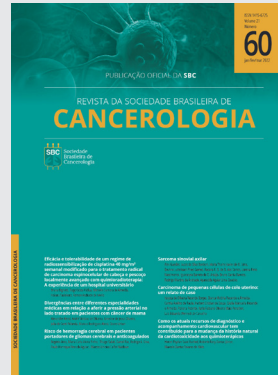
Que possamos usufruir da árdua tarefa que é a escrita, muitas vezes resumindo anos de experiência e milhares de casos tratados nas nossas instituições. Agradecemos a todos os autores e estimulamos que, em cada serviço, haja uma educação continuada para a publicação, tão necessária para o registro adequado dos resultados e das idéias inovadoras.

Com o nosso muito obrigado,

Dra. Nise H. Yamaguchi

Editora-chefe da revista SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Fundada em 25 de julho de 1946, sendo a mais antiga entidade de cancerologia da América Latina e uma das que se mantém em atividade na luta contra o câncer há mais tempo em todo mundo.



**PUBLICAÇÃO OFICIAL DA
SOCIEDADE BRASILEIRA
DE CANCEROLOGIA**

ISSN 1415-6725
Volume 21 | Número 60
nov/dez 2021

Corpo Editorial:

PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Dr. Ricardo Antunes

Cirurgião Oncológico, Pós Graduado em cirurgia Robótica de Cabeça e Pescoço - HIAE/MEC, Member of the Latin American Scientific Advisor Board of the Annals of Surgical Oncology = SSO, Cirurgião Oncológico do Hospital do Servidor Público, Sócio Diretor do Instituto Paulista de Cancerologia - SP, Coordenador de Cirurgia Oncológica do Grupo Leforte - SP

EDITORA CHEFE

Dra. Nise Yamaguchi

Mestrado em Imunologia de Tumores - FM/USP. Doutorado em Biologia Molecular de Tumores - FM/USP. Expert-ESMO - European Society of Medical Oncology and the American Board ECFMGES. Especialista em Oncologia Clínica - AMB/SBOC. Especialista em Imunologia - Brazilian Medical Association and the Brazilian Society of Allergy and Immunology and Brazilian Medical Association (1992). Título de Especialista em Cancerologia (Oncologia Médica TECA) - Sociedade Brasileira de Cancerologia e AMB. - São Paulo - SP

EDITOR PARA AS AMÉRICAS

Dr. Luis Eduardo Werneck de Carvalho MD, PhD

Professor Doutor Associado ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Faculdade de Medicina do ABC, FMABC/SP, Médico Oncologista Especialista pela SBC/AMB - Orientador Senior dos Programas de Mestrado e Doutorado da FMABC/SP, Head do Serviço de Oncologia da Oncologia do Brasil Cancer Center e do Hospital Cidade Oncológica - Belem - PA

EDITOR PARA EUROPA E ASIA

Dr. Ramon de Mello. MD, PhD, FACP

Professor de Oncologia Clínica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil, Pesquisador Sênior da pós-graduação em medicina da Universidade Nove de Julho. São Paulo, Brasil, Professor de Oncologia e Pesquisador da Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

CO-EDITORES

Dr. Antonio André Magoulas Perdicaris

Cirurgião Cancerologista (SBC-AMB), Mestre em Cirurgia pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Pós-doutor em Educação (UNICAMP), Membro Emérito da Academia de Medicina de São Paulo. Santos - SP

Dr. Gustavo Guimarães

Médico Cirurgião Oncológico, professor convidado da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Coordena o Projeto Cirúrgico do Centro de Oncologia do Hospital Beneficência Portuguesa - São Paulo - SP

Dr. José Getúlio Segalla

Curador da Fundação de Biotecnologia Médica de Botucatu, Diretor Administrativo da Associação Brasileira de Registros de Câncer, médico do Hospital Amaral Carvalho e do Centro de Hematologia e Oncologia Jau/Bauru. Bauru - SP

Dr. Luiz Antonio Negrão Dias

Médico Titular do Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba - Membro do Conselho de Administração da Liga Paranaense de Combate ao Câncer (Hospital Erasto Gaertner), professor responsável pela Disciplina de Oncologia e, professor de pós-graduação na Universidade Positivo e Tuiuti do Paraná. Vice-presidente da SBC - Curitiba - PR

Dr. Renato Santos de Oliveira

Diretor clínico do Centro de Prevenção de Câncer "Clínica Prof. Dr. Renato Santos", é membro do Setor de Tumores Cutâneos do Hospital Nove de Julho, Coordenador do Setor de Melanoma e Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP. São Paulo - SP

Dr. Ricardo Caponero

Oncologista Clínico pela Associação Médica Brasileira Médico oncologista do Centro de Oncologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz Presidente do Conselho Científico da FEMAMA Membro do Comitê Científico do Instituto ONCO-GUIA - São Paulo - SP

Dr. Robson Freitas de Moura

Médico da Hospital Aristides Maltez, Médico da Hospital Geral Ana Nery, Presidente do Associação Bahiana de Medicina, Professor Assistente da Universidade Salvador ex Presidente da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Salvador - Bahia

CONSELHO EDITORIAL NACIONAL

Dr. Ademar Lopes

Cirurgião Oncologista. Vice-Presidente do A.C.Camargo Câncer Center. Livre Docente pela Disciplina de Oncologia da FMUSP. Fellow do Colégio Americano de Cirurgiões e da Sociedade Americana de Cirurgia Oncológica. Professor Titular da Disciplina de Oncologia da UMC - São Paulo - SP

Dr. Alberto Goldenberg

Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina - São Paulo - SP

Dra. Allyne Queiróz Carneiro Cagnacc

Oncologista Clínica e sub investigadora de pesquisa clínica no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) . Atualmente com foco em oncogenética, atuando no Departamento de Oncogenética do ICESP-FMUSP e no Departamento de Oncogenética do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (São Paulo) desde 2018 - São Paulo - SP

Dr. Alexandre Ferreira Oliveira

Professor Titular de Cancerologia/Cirurgia Oncológica da Universidade Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora - MG. Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (2019-2021).

Dr. Alberto Wainstein

Professor de Medicina - FCMMG. Diretor Internacional SBCO. Vice Presidente da Melanoma World Society - Belo Horizonte - MG

Dr. Alex Guedes

Professor Associado-Doutor, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia Chefe, Grupo de Oncologia Ortopédica, Hospital Santa Izaabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Chefe, Serviço de Cirurgia do Tecido Ósseo e Conectivo, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer – Salvador - BA

Dra. Ana Laura Soares

Atualmente é membro do Centro de Reabilitação da Universidade Federal do Estado de São Paulo, Mestranda da UNIFESP pelo Departamento de Endocrinologia, atua também no Hospital Israelita Albert Einstein. com ênfase em Oncologia Ondotológica - São Paulo - SP

Dr. André Murad

Professor Adjunto-Doutor Coordenador da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Diretor Executivo da Personal Oncologia de Precisão e Personalizada de Belo Horizonte, MG, Diretor Científico do GBOP - Grupo Brasileiro de Oncologia de Precisão. Pós-Doutor em Genética pela UFMG - Belo Horizonte - MG

Dr. Antonio Bertelli

Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Médico Assistente do Departamento de Cirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Chefe de Equipe do Hospital Samaritano de São Paulo - São Paulo - SP

Dr. Antônio J. Gonsalves

Presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - São Paulo - SP

Dr. Alberto Wainstein

Professor e orientador da Pós-Graduação em Ciências da Saúde Professor de Medicina - FCMMG - Area de concentração, Cancerologia - Belo Horizonte - MG

Dr. Antonio Luiz Frasson

Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da PUCRS, Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) (2017-2019). São Paulo - SP

Dr. Antônio Macedo

Presidente do Comitê de Cirurgia Robótica da Associação Paulista de Medicina, Membro Fundador da Clinical Robotic Surgery Association, Membro da Society for Robotic Surgery, Membro da CSRA Facult, Membro Qualificado da Sociedade Brasileira de Cirurgia Videolaparoscópica, Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

Dr. Auro del Giglio

Professor Titular das Disciplinas de Hematologia e Oncologia da Faculdade do ABC, médico do Hospital Israelita Brasileiro Albert Einstein - São Paulo - SP

Dr. Arthur Accioly Rosa

Presidente da Sociedade Brasileira de Radioterapia – Salvador – BA

Dr. Bruno Santucci

Médico especialista em oncologia pela Sociedade Brasileira de Cancerologia. Especialista em tumores genitourinários e oncogeriatría. ex International fellow de geriatric oncology da University of South Florida - Moffitt Cancer center. Diretor médico do Instituto Hemomede de Oncologia e Hematologia. – São Paulo - SP

Dr. Bruno Yuki

Serviço de Cirurgia Geral e Oncológica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-SP), Membro da Sociedade Brasileira de Cancerologia, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. – São Paulo – SP

Dr. Bruno Zilberstein

Prof. Titular de Cirurgia Digestiva e Coloproctologia da Fac. de Medicina São Leopoldo Mandic. Diretor do Serviço de Cirurgia do Estômago e Intestino Delgado do HC-FMUSP. – São Paulo - SP

Dra. Carla Ismael

Presidente da Sociedade Franco Brasileira de Oncologia - Membro ativo da ESGO, European Society of Gynecological Oncology. Professora-adjunta do Curso de Pós Graduação Carlos Chagas – Rio de Janeiro - BR

Dr. Christian Domenge

Professor de Oncologia na França. Ex chefe do departamento de oncologia do Institut Gustave Roussy Villejuif. Oncologista clínico no Brasil. Vice Presidente da Sociedade Franco Brasileira de Oncologia. – Rio de Janeiro – RJ

Dr. Cicero Urban

Cirurgião Oncológico e Mastologista na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças. Coordenador do Setor de Cirurgia Oncoplástica e Reconstructiva do Centro de Doenças da Mama em Curitiba. Mestre e Doutor em Clínica Cirúrgica pela UFPR. Curitiba - PR

Dr. Daniel Grabarz

Coordenador do serviço de radioterapia Grupo Leforte. Fellowship na Universidade de Toronto. Princess Margaret Hospital. São Paulo - SP

Dr. Eliseo Joji Sekiya

Diretor Científico e de Qualidade das empresas do Sao Lucas Cell Therapy Group, Médico responsável pelo Serviço de Hemoterapia do Hospital Santa Paula, Presidente do Intituto de Ensino e Pesquisas - IEP-São Lucas. T – Santo André - SP

Dr. Enaldo Melo De Lima

Oncologista Clínico, Coordenador Integrado do do Câncer da rede Materdei em Belo Horizonte, membro da Câmara Técnica de Cancerologia do Conselho Regional de Medicina de Belo Horizonte - MG

Dra. Fauzia Naime

Oncologista Clínica - Grupo Leforte Oncologia. Mestre em oncologia clínica- FAP. Preceptora de residência de oncologia clínica do Instituto do Câncer Dr Arnaldo Vieira de Carvalho. Preceptora de residência médica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. São Paulo - SP

Dr. Felipe Coimbra

Diretor do Departamento de Cirurgia Abdominal - Departamento de Cirurgia Oncologica, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. President Américas- Hepato-Pancreato-Biliary Association 2019-20. Presidente Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica 2015-17. – São Paulo - SP

Dr. Francisco Aparecido Belfort

Cirurgião Oncologista dos Hospitais Sirio Libanês, Oswaldo Cruz -mirante. Doutor em Medicina pela UNIFESP. Membro Fundador do Grupo Brasileiro de Melanoma. – São Paulo - SP

Dr. Francisco Farah

Diretor do Serviço de Cirurgia Geral do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE). Professor da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Orientador do programa de mestrado em ciências da Saúde pelo IAMSPE. São Paulo - SP

Dr. Giuliano Noccioli Mendes

Diretor do ICMI – Médico Cirurgião no Hospital Le-Fort – São Paulo - SP

Dr. Helber Salvador de Castro Ribeiro

Titular do Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center, e coordenador do Programa de Educação Continuada em Oncologia Gastrointestinal (PECOGI) – São Paulo - SP

Dr. Heron Rached

Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Especialista em Cardiologia pela SBC e diagnóstico por imagem Cardiovascular pelo D.I.C. Chefe do Núcleo de Cardiologia e Pneumologia dos Hospitais LEFORTE Liberdade e Morumbi. – São Paulo - SP

Dr. Hézio Jadir

Oncologista do Instituto Le-Fort de Oncologia, Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho – São Paulo - SP

Dr. José Cláudio Casali da Rocha

Oncogeneticista e Oncologista Clínico. Head do Departamento de Oncogenética do AC Camargo Cancer Center, São Paulo SP. Professor da Medicina da PUCPR e Universidade Positivo, Curitiba PR.

Dr. José Jaime do Valle

Prof. da Faculdade Legale na Cadeira de Direito Médico e Saúde. Atualmente Prof. da Faculdade de Ciências da Saúde-FASIG na Cadeira de Legislação em Saúde Pública e Privada. Prof. Presid. Bancas Examinadoras do Curso de Pós Graduação. São Pau - SP

Dr. José Ulises M. Calegari

Médico do Instituto Hospital de Base do DF e diretor do Instituto de Radioisótopos de Brasília, com experiência na área de Medicina, com ênfase em Medicina Nuclear e Cancerologia. Brasília - DF

Dr. Leandro de Paulo Santos Silva

Especialista em Hematologia e Transplante de Medula Óssea pela UNIFESP. Postdoctor Fellow em Onco – Coordenador da Hematologia e Onco – Hematologia da GNDI, unidade Salvas/Penha. Coordenador do serviço de Hematologia / Transplante de Medula óssea do Hospital Le forte Morumbi. São Paulo - SP

Dr. Leonardo Rangel

Coordenador da Cirurgia de Cabeça e Pescoço - UERJ. Coordenador do Curso de TOETVA - Instituto CRISPI. Coordenador do Curso de RFA - UERJ. Comite de novas Tecnologias AHNS. – Rio de Janeiro - RJ

Dr. Limirio Leal da Fonseca Filho

Cirurgião com especialidade em Robótica – São Paulo SP

Dr. Lucas Ribeiro Tenório

Cirurgião de Cabeça e Pescoço, Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Realizou Observership em Cirurgia Endócrina com ênfase em tireoidectomia e paratireoidectomia transoral, no Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço no Johns Hopkins Hospital EUA. Chefe do plantão do serviço de urgência e Emergência do Hospital Samaritano Higienópolis, São Paulo

Dr. Luiz Kowalski

Professor Titular de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMUSP, de 1990 a 2020 foi Diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A.C.Camargo . É vice-chairman do Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) e Diretor do Grupo de Cabeça e Pescoço. – São Paulo - SP

Dra. Marianne Yumi Nakai

Médica especialista em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (SBCCP), médica assistente na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Case de São Paulo

Dr. Odilon de Souza Filho

Cirurgião Oncológico do Instituto Nacional de Câncer lotado no Serviço de Cirurgia Abdominopélvica, membro dos Grupo de Câncer Gástrico e do Grupo de Câncer Colorretal. – Rio de Janeiro - RJ

Dr. Raphael Paulo Di Paula Filho

Cirurgião Oncológico. Coordenador do serviço de fígado vias biliares e pâncreas da BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo. Chefe da cirurgia oncológica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. – São Paulo - SP

Dr. Renan Bezerra Lira

Doutor em Oncologia pela FMUSP. Proctor em Cirurgia Robótica de Cabeça e Pescoço. Cirurgião Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - AC Camargo Center. Vice Coordenador do Programa de Cirurgia Robótica - AC Camargo Center. – São Paulo - SP

Dr. Ricardo Sales dos Santos

Cirurgião pesquisador do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa - IIEP. Retaguarda da Cirurgia Torácica - Hospital Israelita Albert Einstein –São Paulo - SP

Dr. Robson Ferrigno

Coordenador médico dos Serviços de Radioterapia dos Hospitais BP Paulista e BP Mirante. Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo. Ex Presidente da Sociedade Brasileira de Radioterapia. – São Paulo - SP

Dr. Robson Moura

Vice-Presidente da Associação Médica Brasileira (AMB). Especialista em Cirurgia Oncológica. Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral. Professor de Clínica Cirúrgica da UNIFACS. – Salvador - BA

Dr. Roberto Porto Fonseca

Diretor da Oncomed BH e membro da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Belo Horizonte - MG

Dr. Rodrigo Ramella Munhóz Filho

Médico oncologista do Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Universidade de São Paulo (FM-USP – São Paulo -SP

Dr. Rodrigo de Moraes Hanriot

Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do INCA – Rio de Janeiro - RJ

Dr. Rodrigo Santucci

Transplante de Medula Óssea, Oncologia e Hematologia. Atuou em grandes centros, como o Hospital Albert Einstein e Hemomed Oncologia em São Paulo, o Moffit Cancer Center e o MD Anderson Cancer Center, nos EUA.- São Paulo - SP

Ryad Naim Younes

Professor Livre Docente da FMUSP. Diretor Geral do Centro de Oncologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Professor Honorário do Departamento de Cirurgia da University College of London. São Paulo - SP

Dr. Ruffo de Freitas Junior

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, onde coordena o Programa de Mastologia da UFG e médico Titular do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combat, e Preside a Rede Brasileira de Pesquisa em Câncer de mama. Goiania - GO

Dr. Samuel Aguiar Jr.

Médico titular do Hospital A.C. Camargo, da Fundação Antônio Prudente, onde é chefe do Núcleo de Tumores Colorretais. São Paulo - SP

Dra. Tamara Otsuru Agustinho Teixeira

Enfermeira com Graduação em enfermagem Oncológica, com especialização em transplante de células Tronco-Hematopoéticas no Hospital Oswaldo Cruz – São Paulo – SP

Dr. Wesley Pereira Andrade

Coordenador do Comitê de Oncologia Mamária da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica e Médico do Instituto de OncoMastologia.

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL**Dra. Aisling Barry**

Assistant Professor at Princess Margaret Cancer Center and the University of Toronto. CA Radiation Oncologist and Assistant Professor at Princess Margaret Cancer Centre and the University of Toronto.

Dr. Charles Balch

Dr. Charles M. Balch Professor of Surgery, Department of Surgical Oncology, UT MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. He is President of Cancer Expert Now International, and the International Sentinel Node Society.

Dr. Flavio Salazar Onfray

Doctor en Ciencias médicas (PhD) Instituto Karolinska 1998. Bachelor of Sciences Universidad de Uppsala 1992. Profesor titular Facultad de Medicina e la Universidad de Chile 1999. Vicerrector de Investigación Desarrollo e Innovación Universidad de Chile 2014 hasta la fecha.

Vicerrector de Investigación Desarrollo e Inovación Universidad de Chile - Chile

Dr. Joaquim Abreu

Diretor do Instituto Português de Oncologia. - Portugal

Dr. Jonathon Russel

Director of Endoscopic and Robotic Thyroid and Parathyroid Surgery at Johns Hopkins - EUA. Jonathon Russell, MD, FACS is the Director of Endoscopic and Robotic Thyroid and Parathyroid Surgery at Johns Hopkins, and the chair of the Technology Committee for the American Head and Neck Society. In these roles, he encourages innovation in thyroid and parathyroid surgery. He leads the largest series of scarless Transoral thyroidectomy in North America, and was also part of the first team of Head and Neck surgeons to offer Radiofrequency Ablation of thyroid nodules in North America. He has led training on innovative techniques for the American College of Surgeons and other groups, and has edited the first book dedicated to scarless transoral thyroid and parathyroid surgery. He completed medical school at Case Western Reserve University and trained in Otolaryngology-Head and Neck Surgery at the Cleveland Clinic.

Dr. Mário Bruno Felix – Argentina

Presidente da Federação Sul Americana de Cancerologia (FESCAS)

Dr. Mauriciom Cammus

Jefe del Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Cirujano Oncólogo, Profesor Asociado, jefe del Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Director Científico Federación Latinoamericana de Mastología (FLAM). Presidente de la Sociedad Chilena de Mastología 2014-2016. Presidente de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS) (2012-2014). Vicepresidente Sociedad de Cirujanos de Chile (2010-2012). Presidente Sociedad Chilena de Cancerología (2008-2010).

Dr. Ralph Tuffano

Johns Hopkins University School of Medicine EUA
Johns Hopkins University School of Medicine. Charles W. Cummings M.D.
Endowed Professor. Director of the Division of Head and Neck Endocrine Surgery. Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.

Dra. Rebecca Wong

Professor, UTDRO. Vice Chair of Education, UTDRO.
Director Education of Toronto CANADA
Professor, UTDRO. Vice Chair of Education, UTDRO. Director, Education, RMP.

Dr. Richard Schulick

Professor the University of Colorado, School of Medicine EUA
Richard D. Schulick, MD, MBA, is the Aragón/Gonzalez-Gústí Professor and Chair of the Department of Surgery and is a Professor Immunology and Micro-

biology at the University of Colorado, School of Medicine. He also serves as the Director of the University of Colorado Cancer Center. Schulick came from the Johns Hopkins Medical Institution in May of 2012 where he was Chief of the Surgical Oncology Division.

Dr. Rogério Izar Neves

Director Cutaneous Oncology Program, Penn State Cancer Institute - EUA
Professor of Surgery, Pharmacology and Medicine. Department of Surgery, Division of Plastic Surgery. Deputy Director, Penn State Melanoma and Skin Cancer Center. Melanoma and Cutaneous Malignancies Disease Team Leader. Director, Cutaneous Oncology Program. Penn State Cancer Institute.

Dr. Se-Heon Jim, MD. PhD

Professor, Chair & Director, Head & Neck Cancer Center, Yonsei Cancer Hospital, Yonsei University Health System – Seul – Korea

EXPEDIENTE

A RSBC é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Cancerologia. É uma publicação editada e reproduzida pela Esfera Científica Editora e Publicidade Ltda. Os conceitos emitidos nos artigos é de inteira responsabilidade de seus autores. Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que seja mencionada a fonte.

Diretor responsável: Acyr José Teixeira

Diretor comercial: Fábio Lifschitz

Jornalista responsável: Luciana Verissimo

Projeto gráfico e editoração: Alef Editora

Rua Luís Góes, 123 conjunto 1 | Chácara Inglesa | Cep 04043-250 | São Paulo | SP

NOTA: Comunicamos que devido a pandemia em 2021 ter criado uma série de dificuldades, no recebimento dos artigos, deixamos de publicar as edições de abril a outubro.

SUMÁRIO

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

Eficácia e tolerabilidade de um regime de radiosensibilização de cisplatina 40 mg/m² semanal modificado para o tratamento radical de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado com quimiorradioterapia: A experiência de um hospital universitário <i>Efficacy and tolerability of a modified weekly 40 mg/m² cisplatin radiosensitizing regimen for the radical treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma with chemoradiotherapy: A university hospital experience</i> Bruna Bighetti, Tiago Costa Pádua, Michelle Samora de Almeida, Hakaru Tadokoro, Ramon Andrade de Mello.....	10
Divergências entre diferentes especialidades médicas em relação a aferir a pressão arterial no lado tratado em pacientes com câncer de mama <i>Differences between different medical specialties in relation to measuring blood pressure on the treated side in patients with breast cancer</i> Alexandre Alessi, André Vinícius de Oliveira, Annelise de Jesus Oliveira, Julia de Conti Pelanda, Mateus Rodrigues Alessi, Cicero Urban.....	14
Risco de hemorragia cerebral em pacientes portadores de gliomas cerebrais e anticoagulados <i>Cerebral hemorrhage in patients with cerebral and anticoagulated gliomas. São Paulo: Hospital Sírio Libanês, 2020</i> Rogério Aires, Maria Carla Vieira Pinho, Thiago Salati, Daniel Paz, Rodrigo A. Silva, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Marcos Vinicius Calfat Maldaun	20

RELATOS DE CASO | CASE REPORTS

Axillary synovial sarcoma <i>Sarcoma sinovial axilar</i> Alex Guedes, Lucas da Silva Bordonni, Maria Thaine Xavier de O. Lima, Brunno Lutterbach Pires Gomes, Rosana R. B. de B. dos Santos, Lorena Pinto Nascimento, Iguaracyra Barreto de O. Araújo, Bruno Garcia Barreto, Rodrigo Martins de Andrade, Aparecida Aguiar Lima Guedes.....	30
Carcinoma de pequenas células de colo uterino: um relato de caso <i>Neuroendocrine carcinoma of small uterine cervical cells: a case report</i> Kalysta de Oliveira Resende Borges, Bianca Victória Resende e Almeida, Camila Avelino de Paula, Herbert Cristian de Souza, Giulia Manuella Resende e Almeida, Poliana Pezente, Karla Fabiane Oliveira Maia Penalber, Luis Eduardo Werneck de Carvalho	36

ARTIGOS DE REVISÃO | REVIEW ARTICLES

Como os atuais recursos de diagnóstico e acompanhamento cardiovascular tem contribuído para a mudança da história natural da cardiotoxicidade aos quimioterápicos <i>How current cardiovascular diagnostic and monitoring resources have contributed to changing the natural history of Chemotherapy-induced cardiotoxicity</i> Heron Rhydan Saad Rached, Roberto Nery Dantas Júnior, Marcelo Dantas Tavares de Melo	40
---	----

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Eficácia e tolerabilidade de um regime de radiosensibilização de cisplatina 40 mg/m² semanal modificado para o tratamento radical de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado com quimiorradioterapia: A experiência de um hospital universitário

Efficacy and tolerability of a modified weekly 40 mg/m² cisplatin radiosensitizing regimen for the radical treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma with chemoradiotherapy: A university hospital experience

Bruna Bighetti, MD^{1,2}

Tiago Costa Pádua, MD^{1,2}

Michelle Samora de Almeida, MD, PhD^{1,3}

Hakaru Tadokoro, MD, PhD¹

Ramon Andrade de Mello, MD, PhD, FACP^{1,3,4,5*}

¹Division of Medical Oncology, Escola Paulista de Medicina, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

²Américas Centro Integrado de Oncologia, São Paulo, Brazil

³Division of Medical Oncology, Hospital 9 de Julho, São Paulo, Brazil

⁴Post graduation program in Medicine, Nine of July University (UNINOVE), São Paulo, Brazil

⁵Algarve Biomedical Centre, Faculty of Medicine & Biomedical Sciences, University of Algarve, Faro, Portugal

Recebido: 26/08/2021

Aprovado: 10/09/2021

Correspondência:

Ramon Andrade de Mello, MD, PhD, FACP

Serviço de Oncologia Clínica, Centro Médicos de Especialidades Hospital 9 de Julho, Rua Peixoto Gomide, 263, Jardim Paulista, São Paulo-SP

E-mail: ramondemello@gmail.com

Tel.: +55 11 3231-1912 / 11 98984-1934

Conflicts of interest: Prof. De Mello has advisory board for MSD; speaker honoraria for Merck, Pfizer, Astellas, Bayer, Eurofarma, Novartis. The other authors have no conflicts of interest.

DOI: 10.29327/258045.20.60-1

ABSTRACT:

Background: The objective of this study was to assess the efficacy and tolerability of an alternative weekly 40 mg/m² cisplatin-based chemoradiotherapy (CRT) for head-and-neck squamous cell carcinoma.

Methods: We conducted a retrospective study from 2007-2020, including 102 patients treated at a national reference institution.

Results: We divided them into the following two groups for the analysis: group A (41 patients) received a total cisplatin dose less than 240 mg/m², and group B (61 patients) received a cisplatin dose greater than or equal to 240 mg/m². The mean time to disease recurrence was 45.68 months in group A and 60.22 months in group B (p = 0.958). The estimated overall survival was 150 months in group A and 116.4 months in group B (p = 0.443).

Conclusions: Our group suggests that the 240 mg/m² cumulative cisplatin weekly schedule could be a better option for CRT than the classic cisplatin regimen.

Key-words: head and neck cancer, cisplatin, radiotherapy

INTRODUCTION

Head and neck cancer is a group of cancers that affect multiple sites, including the lip, oral cavity, larynx, nasopharynx, oropharynx and hypopharynx, which are grouped together due to their similar risk factors, biology, aggressiveness and anatomical location. Taken together, head and neck cancers account for over 800,000 new cases annually worldwide.¹ Squamous cell carcinoma is the most common histology of these cancers.² The geographic influences that reflect the prevalence of this cancer include tobacco and alcohol consumption and ethnic and genetic differences among populations. Studies have confirmed that human papillomavirus (HPV) is an important oncogenic virus and that infection with HPV is a risk factor for the development of oropharyngeal group of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) among people with no other known risk factors.³ Thus, HNSCC is an extremely prevalent type of cancer in underdeveloped countries and countries with lower economic rates.^{1,3}

Cisplatin-based chemoradiotherapy (CRT) is a well-established regimen used as an adjuvant and/or radical treatment for HNSCC.⁴ The standard protocol for chemoradiotherapy is the administration of 3 cycles of cisplatin 100 mg/m² intravenously (IV) D1 q3-week period.⁵ However, it is also well known the patients are required to be in the best possible clinical condition to be eligible for this regimen and to have a support system to manage the effects of the treatment and its likely toxicities, such as high emetogenic risk, high levels of acute renal injury, loss of clinical performance and slimming due to the reduction of food intake. Here, we conducted a retrospective study from 2007-

2020 with 102 patients treated at a national reference institution in the Brazilian public health care system. All of the patients with head-and-neck squamous cell carcinoma (HNSCC) received concurrent CRT with weekly cisplatin 40 mg/m² EV D1. We investigated the consistency of longer-term results with this fractionated protocol by analyzing the overall survival (OS), local recurrence rate and patient tolerability.

METHODS

Our study was retrospective and based on a medical records review. We evaluated data from 102 patients who were treated at our institution from 2007 to 2020. All of the patients had a confirmed diagnosis of HNSCC and received weekly cisplatin at a 40 mg/m² dose concurrent with radiotherapy. We divided them into the following two groups for the statistical analysis: patients who received a cumulative dose of cisplatin less than 240 mg/m² (group A) and patients who received a cumulative dose greater than or equal to 240 mg/m² (group B). This division was made because 240mg/m² was the median dose of cisplatin that most patients received. We next analyzed the overall survival (OS) and local recurrence rates and the tolerability of the weekly scheme.

Study design and participants

We identified patients attending the Oncology Cancer Unit at the Federal University of São Paulo, Brazil, from 2007 to 2020. We selected patients with HNSCC who had received concurrent CRT with weekly cisplatin 40 mg/m² EV D1. The disease was staged by computed tomography (CT) of the head, neck and chest. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Paulo (Protocol number 4199733) and was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Procedures

The patient inclusion criteria were as follows: confirmed histologic diagnosis of locally advanced HNSCC; age greater than 18 years; candidates for adjuvant/radical chemoradiotherapy (CRT); an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0–2; and adequate haematologic, renal, and hepatic function. No tumour tissue was assessed for EGFR or for human papillomavirus (HPV) expression. Data were collected from clinical records at the participant institution. All patients involved in this study were Brazilians.

Outcomes

The primary endpoint was to analyze OS and evaluate weekly cisplatin as a non-inferior chemoradiotherapy scheme compared to the classic three-week protocol. The secondary endpoint was to determine whether weekly cisplatin was less toxic and, thus, possibly more feasible than classic CRT.

Statistical analysis

The chi-squared and Wilcoxon-Mann-Whitney tests were used to compare the frequency distributions of variables in the study population, including age, sex, tumour site, extent of disease, ECOG performance status, smoking status, histologic type, previous treatment, and tumour node metastasis (TNM) stage classification. We analysed OS and PFS using a Kaplan-Meier curve. All statistical tests were two-sided, and $p < 0.05$ was considered the threshold of statistical significance. All data analyses were performed using IBM® SPSS Statistics, version 21.0 (Chicago, USA).

Role of the funding source

This study was entirely funded with the personal resources of the researchers in a non-profit setting. Therefore, the researchers had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit it for publication.

Results

Data were analyzed from 102 patients from our centre who were enrolled in this study. **Table 1** shows the detailed clinical and pathological characteristics of our patients.

The median cisplatin cumulative dose received by our patients was 240 mg/m². Hence, we divided them into the following two groups for the analysis: group A (41 patients) received a total cisplatin dose less than 240 mg/m², and group B (61 patients) received a cisplatin dose greater than or equal to 240 mg/m². Sex, clinical stage, histological grade and clinical status were equally balanced between both groups. Five patients (12.2%) in group A and 6 (9.8%) patients in group B died. The mean time to disease recurrence was 45.68 months in group A and 60.22 months in group B ($p = 0.958$). The estimated overall survival was 150 months in group A and 116.4 months in group B ($p = 0.443$) (**Figure 1**).

DISCUSSION

HNSCC is still a challenge for physicians worldwide.⁶ The treatment of locally advanced HNSCC should aim to achieve a complete response and high disease-free survival rate to avoid disease progression.⁷ Therefore, until recently, there were few robust data in the literature that supported the weekly cisplatin scheme.^{8,9,10} This lack of evidence was probably because the majority of institutions preferred to maximize the therapy by using cisplatin 100 mg/m² every three weeks, despite its high risk for grade 3-4 toxicities, instead of submitting patients to a cisplatin regimen that has not yet proven equivalent.

The preliminary results of a phase III Japanese trial in 2020 importantly indicated that the weekly cisplatin scheme and the classic three-week scheme were equivalent.¹¹

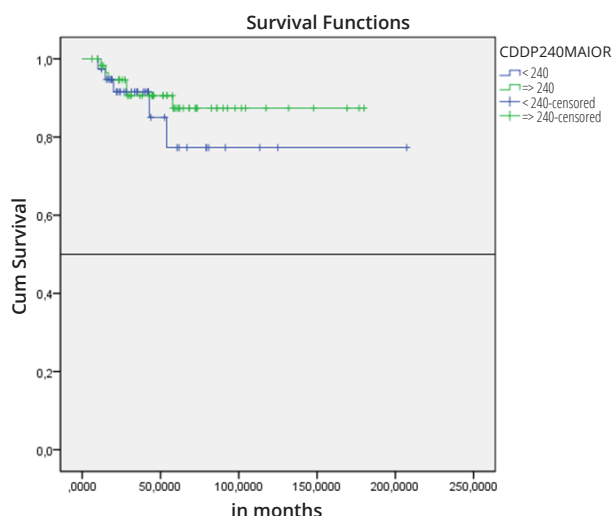
Table 1 – Patient characteristics

	Patients (n=102)
Age, years	58 (39-81)
Sex	
Women	19 (18.6%)
Men	83 (81.3%)
Tumour Histology (Squamous cell)	
Well differentiated	22 (21.5%)
Moderately differentiated	47 (46.0%)
Undifferentiated	24 (23.5%)
NA	9 (8.8%)
Clinical Stage (AJCC*)	
II	4 (3.9%)
III	26 (25.4%)
IV	72 (70.5%)
WHO performance status	
0	9 (8.8%)
1	84 (82.3%)
2	5 (4.9%)
NA	4 (3.9%)
Risk Factors	
Tobacco	76 (74.5%)
Alcohol	51 (50.0%)
Both	49 (48.0%)
Median cumulative cisplatin dose (mg/m ²)	240 (40-400)

Table 1: Baseline characteristics

Our long-term results confirm the initially reported non-inferior benefit of the weekly cisplatin dose. These findings further support the clinical value of this treatment strategy. At a univariate analysis, the overall survival benefit was confirmed for all histological subtypes of HNSCC. Although we could not contact the patients to determine the exact tolerance of this fractionated CRT approach, the majority of the patients were able to reach the median cisplatin dose, which led us to infer that it was not as toxic and difficult to endure as the 3-week scheme.

Figure 1 – Overall Survival: Group A < 240 mg/m² cisplatin; Group B > 240 mg/m²



Our findings are in accordance with the preliminary results of the JCOG 1008 phase III trial that showed for the first time that weekly CRT is non-inferior to 3-weekly CRT and has a favourable toxicity profile.¹¹ Other meta-analyses and single-arm studies corroborate these results.^{12,13}

Moreover, we also documented that a real prognostic survival factor of definitive chemoradiation—the cumulative cisplatin dose at the end of the treatment—was also in accordance with previous data.¹⁴ Another benefit of the weekly scheme is the lower occurrence of side effects, which has a significant impact on the patient's quality of life.¹⁵

Our study has several limitations. Although we had a significant number of patients if we consider one single institution, this was a retrospective, non-randomized trial. This lack of randomization made it impossible to make a multivariate analysis. Also, because of the difficulty to access the HPV testing, we do not have this important prognostic predictor.

The data presented here, provide a framework of discussion. Our study suggest that the choice of treatment regimen could consider a lower cisplatin dose. In conclusion, the weekly cisplatin dose regimen was feasible, less toxic and showed no difference in OS compared with the classic 3-week cisplatin protocol for CRT. Our group suggests that the 240 mg/m² cumulative cisplatin weekly schedule could be a better option than the classic cisplatin regimen for CRT. Definitive results of a phase III clinical trial are warranted to further understand this framework.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN. *CA Cancer J Clin* 2018; 0:3-31.
2. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(2):168.
3. Stelow EB, Jo VY, Stoler MH, Mills SE. Human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol.* 2010 Jul;34(7):e15-24.
4. Geiger, J. L., Lazim, A. F., Walsh, F. J., Foote, R. L., Moore, E. J., Okuno, S. H., ... Price, K. A. R. (2014). Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 50(4), 311–318.
5. Szturz, P., Wouters, K., Kiyota, N., Tahara, M., Prabhaskar, K., Noronha, V., ... Vermorken, J. B. (2019). Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9.
6. De Mello, R. A., Gerós, S., Alves, M. P., Moreira, F., Avezedo, I., & Dinis, J. (2014). Cetuximab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study in a Single Comprehensive European Cancer Institution.
7. Leeman, J. E., Li, J., Pei, X., Venigalla, P., Zumsteg, Z. S., Katsoulakis, E., ... Riaz, N. (2017). Patterns of Treatment Failure and Postrecurrence Outcomes Among Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy Using Modern Radiation Techniques. *JAMA Oncology*, 3(11), 1487.
8. Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park YH, et al. Cisplatin Every 3 Weeks Versus Weekly With Definitive Concurrent Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(5):490-497. doi:10.1093/jnci/djy133
9. Beckmann GK, Hoppe F, Pfreundner L, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in combination with weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27(1):36–43.
10. Medina JA, Rueda A, de Pasos AS, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. *Radiother Oncol.* 2006;79(1):34–38.
11. Naomi Kiyota, Makoto Tahara, et. Cols. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *Journal of Clinical Oncology.* 2020 May; (38, no. 15_suppl)6502-6502.
12. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4.
13. Aguiar, P. N., Tadokoro, H., da Silva, G. F., Landgraf, M. M., Noia Barreto, C. M., Filardi, B. A., ... de Mello, R. A. (2016). Definitive chemoradiotherapy for squamous head and neck cancer: cisplatin versus carboplatin? A meta-analysis. *Future Oncology*, 12(23), 2755–2764.
14. Strojan, P., Vermorken, J. B., Beitler, J. J., Saba, N. F., Hainzenz, M., Bossi, P., ... Ferlito, A. (2015). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head & Neck*, 38(S1), E2151–E2158.
15. Bauml, J. M., Vinnakota, R., Anna Park, Y.-H., Bates, S. E., Fojo, T., Aggarwal, C., ... Sigel, K. (2018). Cisplatin Every 3 Weeks Versus Weekly With Definitive Concurrent Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.*

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Divergências entre diferentes especialidades médicas em relação a aferir a pressão arterial no lado tratado em pacientes com câncer de mama

Differences between different medical specialties in relation to measuring blood pressure on the treated side in patients with breast cancer

Alexandre Alessi¹

André Vinícius de Oliveira¹

Annelise de Jesus Oliveira¹

Julia de Conti Pelanda¹

Mateus Rodrigues Alessi²

Cícero Urban³

¹Departamento de Clínica Médica,
Universidade Federal do Paraná,
Curitiba (PR)

²Curso de Medicina da Universidade
Positivo, Curitiba (PR)

³Centro de Doenças da Mama e
Unidade de Mama do Hospital Nossa
Senhora das Graças, Curitiba (PR)

RESUMO

Introdução: A suposta associação causal entre linfedema e constrição com esfigmomanômetro tem sido base para a contra-indicação da medida da pressão arterial em pacientes sob tratamento de câncer de mama.

Fatores complicadores dessa situação são a alta incidência da neoplasia de mama e a desinformação acerca do tópico, a dizer, ausência de recomendações por parte da Diretriz Brasileira de Hipertensão e American Heart Association. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar divergências entre diferentes especialidades médicas em relação a aferição da pressão arterial no lado tratado em pacientes com câncer de mama.

Métodos: Foi feita uma análise semi-estruturada transversal virtual por meio de uma enquete online, intitulada "Aferição da Pressão Arterial em Pacientes sob Tratamento de Câncer de Mama" com 334 participantes, dentre os quais 206 (61,68%) são mastologistas, 72 (21,56%) cardiologistas e 56 (16,76%) são de outras especialidades. Todas as análises foram feitas por meio do Teste Qui Quadrado.

Resultados: A maioria dos mastologistas indica a aferição da pressão arterial, exceto após esvaziamento axilar ($p < 0.001$). Todas as demais especialidades contra-indicam o procedimento, tanto após esvaziamento axilar, quanto após mastectomia, biópsia de linfonodo sentinela e radioterapia ($p < 0.001$).

Discussão: Dados de estudos observacionais sugerem a não maleficência da aferição da pressão arterial em pacientes sob tratamento de câncer de mama. Sendo assim, conclui-se que os mastologistas possuem maior domínio acerca dos riscos e benefícios da aferição da pressão arterial nesse subgrupo de pacientes.

ABSTRACT

Introduction: The supposed causal association between lymphedema and constriction with a sphygmomanometer has been the basis for the contraindication of blood pressure measurement in patients undergoing treatment for breast cancer.

Complicating factors in this situation are the high incidence of breast cancer and lack of information about the topic, that is, the absence of recommendations by the Brazilian Guidelines on Hypertension and the American Heart Association. Thus, the aim of this study was to assess differences between different medical specialties regarding the measurement of blood pressure on the treated side in patients with breast cancer.

Methods: A semi-structured virtual cross-sectional analysis was performed through an online survey entitled "Blood Pressure Measurement in Patients Under Treatment for Breast Cancer" with 334 participants, among which 206 (61.68%) are breast cancer specialists, 72 (21.56%) cardiologists and 56 (16.76%) are from other specialties. All analyzes were performed using the Chi-Square Test.

Results: Most mastologists indicate blood pressure measurement, except after axillary dissection ($p < 0.001$). All other specialties contraindicate the procedure, both after axillary dissection and after mastectomy, sentinel lymph node biopsy and radiotherapy ($p < 0.001$).

Discussion: Data from observational studies suggest the non-maleficence of blood pressure measurement in patients undergoing treatment for breast cancer. Therefore, it is concluded that mastologists have a greater knowledge of the risks and benefits of measuring blood pressure in this subgroup of patients.

Recebido: 27/09/2021

Aprovado: 10/10/2021

Correspondência:

Dr Cícero Urban, Rua Ângelo Domingos
Durigan 1240, Casa 1, Santa Felicidade,
82020452 – Curitiba.

E-mail: cicerourban@hotmail.com

DOI: 10.29327/258045.20.60-2

INTRODUÇÃO

A suposta relação causal entre linfedema e constrição com esfigmomanômetro tem sido base para a contra-indicação da medida da pressão arterial, de forma ampla e generalizada, há décadas para pacientes sob tratamento de câncer de mama¹. A relevância desse assunto se pauta na alta prevalência da neoplasia de mama. De acordo com o Ministério da Saúde, o Câncer de Mama não só representa 30% das neoplasias em mulheres, com 67.000 novos casos no ano de 2020, como também corresponde pela maior mortalidade, com 18000 óbitos por ano (16,4%)².

Dentre os diversos efeitos adversos do tratamento de câncer de mama, o linfedema é a complicação mais temida das sobreviventes dessa situação clínica. Sabe-se que até uma em cada cinco pacientes (20%) com esvaziamento axilar relata como consequência de seu tratamento o aparecimento de linfedema³. O desenvolvimento de linfedema pós-operatório é imprevisível e pode ocorrer, em média, após três anos da cirurgia. Fatores que podem estar relacionados ao seu desenvolvimento são variações significativas do peso corporal e presença de processos inflamatórios e/ou infecciosos relacionados ao local cirúrgico ou membro superior homolateral⁴.

Pacientes com câncer de mama recebem uma lista de precauções e proibições relacionadas ao braço homolateral ao tratamento, as quais incluem desde evitar calor e saunas, atividade física intensa, roupas que causem constrição e manipulação de unhas e cutículas até punção venosa, vacinação e medida da pressão arterial no braço⁵. Infelizmente, muitas dessas recomendações são baseadas em publicações da década de 60^{6,7}. Essas informações são passadas de forma bem-intencionada, porém não são baseadas em estudos com evidência científica, estando já desatualizadas e, portanto, limitadas do ponto de vista científico⁸.

Assim, este trabalho foi realizado com a finalidade de avaliar as divergências entre diferentes especialidades em relação a aferir a pressão arterial no lado tratado em pacientes com câncer de mama, e comparar estes resultados com as evidências na literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um método misto de análise de dados foi usado para avaliar o atual conhecimento por parte da classe médica acerca das indicações de aferição da pressão arterial em pacientes mastectomizadas. Foi realizada uma análise semi-estruturada transversal virtual por meio de uma enquête online além da avaliação retrospectiva dos dados presentes em bancos de dados (PubMed e UpToDate).

A enquête, intitulada "Aferição da Pressão Arterial em Pacientes sob Tratamento de Câncer de Mama", foi desenvolvida por meio da plataforma do Google (Google Forms) e seu *link* foi, então, divulgado em grupos de

Whatsapp de médicos de várias especialidades e, oficialmente, pela Sociedade Brasileira de Mastologia. O público-alvo da pesquisa, em princípio, eram mastologistas e cardiologistas. Entretanto, foram coletadas também respostas de ginecologistas e obstetras, médicos da família, cirurgiões plásticos e clínicos.

Com intuito de manter a aderência dos participantes, a enquête isentava todos os participantes de se identificarem, preservando a confidencialidade da população amostral. A pesquisa foi composta de 5 perguntas, as quais objetivaram avaliar se a aferição da pressão arterial no braço homolateral após 4 modalidades de intervenção em pacientes mastectomizadas era indicada ou não. Assim, o questionário constava:

1. Após mastectomia, por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?
2. Após esvaziamento axilar, por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?
3. Após biópsia de linfonodo sentinela, por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?
4. Após radioterapia, por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?
5. Caso não recomende aferir a pressão em braço homolateral, qual seria o motivo?

Dessas 5 perguntas, as quatro primeiras eram objetivas, com uma única resposta permitida: Sim ou Não. A quinta questão permitia a escolha de uma ou mais alternativas propostas, sendo elas:

- a. Indica uma pressão diferente da correta
- b. Pode causar linfedema
- c. Pode causar dores ao paciente
- d. Recomendação prática consagrada
- e. Recomendação por Medicina Baseada em Evidência

A análise estatística das questões propostas foi feita através de *Chi-Square Test* e *Fisher's Exact Test*, testes não paramétricos que avaliam a independência das variáveis categóricas por meio da análise de tabelas de contingência. Apesar de a amostra avaliada ser relativamente grande e poder compensar pela inexatidão do *Chi-Square Test*, a análise também pelo *Fischer's Exact Test* angaria maior poder de análise, especialmente se os resultados forem convergentes.

As especialidades médicas representam a variável independente, enquanto as respostas às perguntas da enquête são as variáveis dependentes, visto que se correlacionam diretamente ao conhecimento básico de cada especialidade. Assim, para cada pergunta analisa-

da, foi feita a Tabulação Cruzada (*Cross-Tabulation*) dos dados coletados, com os resultados organizados em dois critérios distintos, porém paralelos.

Primeiramente, as especialidades foram divididas em três grandes eixos, de acordo com sua representatividade: mastologia X cardiologia X outras especialidades. Em seguida, resumiu-se a amostragem somente à mastologia e cardiologia, as quais representam 83,24% do total dos dados coletados. Cirurgia plástica, clínica médica, medicina da família e ginecologia e obstetrícia não foram avaliadas individualmente por conta do reduzido número de respostas, o que limita a interpretação dos resultados dos testes não paramétricos, os quais já possuem menor poder estatístico.

Em paralelo, a análise de dados da literatura foi feita de maneira independente por 4 pesquisadores integrantes da equipe. Foram incluídas diretrizes nacionais e internacionais e estudos observacionais ou de intervenção, em Português, Inglês e Francês. Não foi delimitado um ano específico para além do qual as publicações seriam consideradas desatualizadas, visto que o tópico ainda carece de estudos e dados concretos.

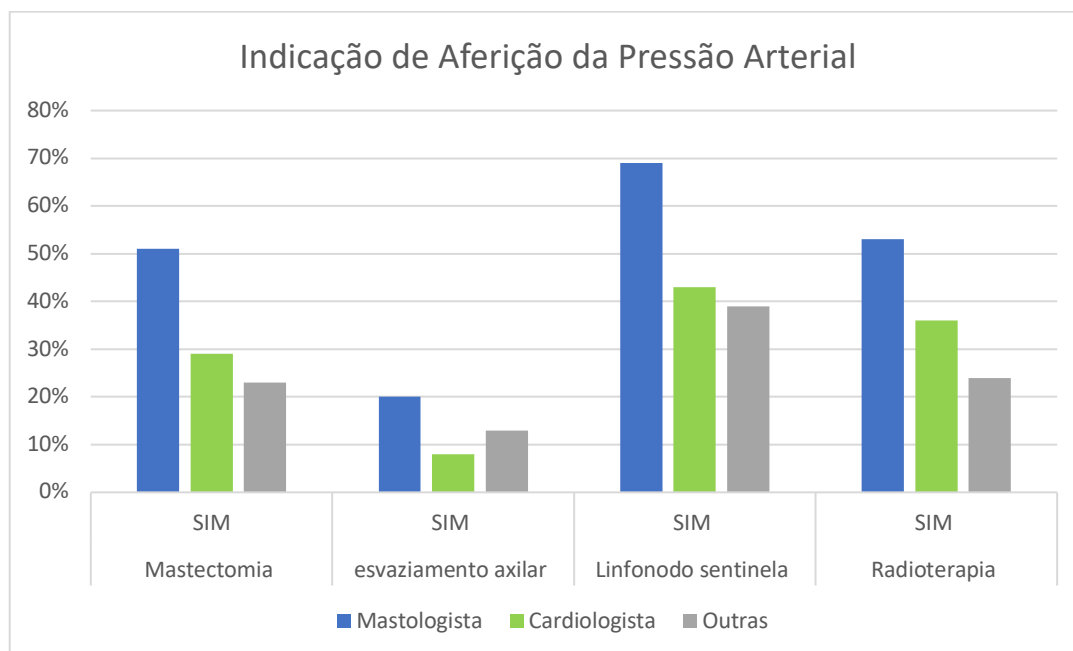
RESULTADOS

O Google Forms ficou aberto de 24 de Abril a 20 de Junho de 2021. No total, foram obtidas 334 respostas, sendo que dessas 206 são de mastologistas, 72 são de cardiologistas, 22 são de ginecologistas e obstetras, 20

são de clínicos médicos, 10 são de cirurgiões plásticos e 4 são de médicos da família. Mastologistas compreendem 61,68% da amostragem, enquanto cardiologistas, 21,56% e os demais especialistas, 16,76%. O predomínio de respostas por mastologistas pode ser explicado pela publicação do link da enquete pela Sociedade Brasileira de Mastologia, ampliando o engajamento desse subgrupo, o que não ocorreu por parte das outras sociedades médicas.

Quanto à primeira pergunta da enquete “Após mastectomia por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?”, a mastologia se destacou como a única especialidade com maioria de votos para recomendação positiva para a aferição da PA no braço homolateral ao procedimento, mesmo que com uma diferença discreta entre os dois grupos (sim/não). A avaliação estatística comparando-se especialidade (cardiologistas X mastologistas X outros) e as respostas para a pergunta 1 (sim X não), obteve P-valor < 0,001 em ambas as análises - *Chi-Square* e *Fischer’s exact*. Sendo assim, pode-se afirmar que existe associação entre as variáveis em questão, rejeitando-se a hipótese nula. Responder “sim” à pergunta 1 está positivamente relacionado a ser mastologista, enquanto responder “não” está associado a ser de outra especialidade. Quando se restringe a população amostral às especialidades mastologia e cardiologia, as análises são estatisticamente significativas, com $p < 0,05$ (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Divergências na indicação da aferição da pressão arterial nas diferentes modalidades de tratamento do câncer de mama em relação a diferentes especialidades



Já para a segunda pergunta, se você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral, não foram obtidos resultados estatisticamente significativos em nenhuma das análises. As respostas coletadas nessa questão se assemelham aos valores esperados, o que indica, portanto, independência entre as variáveis especialidade e recomendação da aferição da PA após esvaziamento axilar. Diferentemente da primeira, a segunda pergunta apresentou resultados estatisticamente relevantes após a exclusão das especialidades compiladas em “outros”, com $p < 0,05$, mesmo que os valores esperados não tenham sido tão divergentes. A conclusão é a mesma: uma recomendação favorável está diretamente relacionada a ser mastologista, enquanto que uma recomendação desfavorável está associada a ser cardiologista.

Para as perguntas 3 “após biópsia de linfonodo sentinela por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?” e 4 “após radioterapia por conta do tratamento do câncer de mama, você recomenda aferir a pressão arterial em braço homolateral (mesmo lado)?”, os resultados foram estatisticamente semelhantes aos da pergunta 1, em que somente a maioria dos mastologistas foi favorável à aferição da PA após biópsia de linfonodo sentinela, enquanto todas as outras especialidades foram contrárias ao procedimento. Em paralelo, a associação entre as variáveis “mastologia” e “sim” e as outras especialidades e “não” é estatisticamente significativa, com $p < 0.001$.

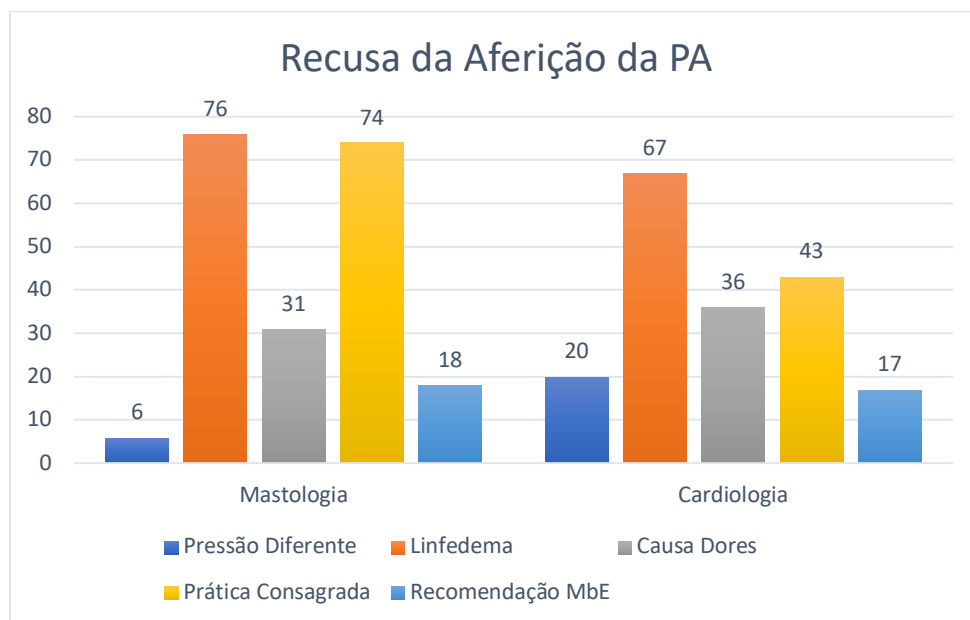
lidades foram contrárias ao procedimento. Em paralelo, a associação entre as variáveis “mastologia” e “sim” e as outras especialidades e “não” é estatisticamente significativa, com $p < 0.001$.

Ao analisar somente mastologistas e cardiologistas, os resultados são equivalentes aos da totalidade da amostragem, com diferenças apenas no que tange o P-valor da questão 4. Uma vez rejeitada a hipótese nula, conclui-se, novamente, que cada resposta encontrada na análise tem associação com a especialidade.

A pergunta 5, sobre o motivo de não medir a pressão arterial por ser de múltipla escolha, foi avaliada somente quanto à frequência de resposta, visto que o número de respostas coletadas para cada combinação foi baixo para que qualquer análise obtivesse relevância estatística. Linfedema foi a opção mais votada em quase todas as especialidades, menos para os Médicos de Família – que marcaram Pressão Diferente da Correta – e Ginecologistas e Obstetras – que votaram em Recomendação Baseada em Evidência. De maneira geral, portanto, “Linfedema” foi a opção com maior número de votos, seguida por “Recomendação Prática Consagrada” e “Pode causar dores ao paciente”.

A distribuição dos votos para cada alternativa foi relativamente variável entre as especialidades entrevistadas, como demonstra o **Gráfico 2**.

Gráfico 2 – Justificativa de não indicar medir a pressão arterial no lado tratado por câncer de mama entre mastologistas e cardiologistas



DISCUSSÃO

Ao cruzarmos os resultados obtidos nessa enquete com a literatura disponível em bases de dados, fica transparente as divergências entre os médicos de diferentes especialidades quanto aos riscos reais da aferição da pressão arterial no braço homolateral das pacientes mastectomizadas. Tomando como pressuposto que a contraindicação desse tipo de procedimento se dá pela ausência de recomendações acerca do tópico (como a não abordagem do tema pela Diretriz Brasileira de Hipertensão⁹, American Heart Association¹⁰ e American College of Cardiology¹⁰), seria esperado que a opção mais assinalada na questão 5 seria “recomendação prática consagrada”. Entretanto, contrariando as expectativas, como o gráfico denota, essa opção representa somente 30% dos votos.

Por conta da escassez dos dados presentes na literatura, a decisão de aferir ou não a PA no lado mastectomizado varia conforme a experiência clínica de cada médico e existem diferenças entre as especialidades em relação ao conhecimento acerca da fisiopatologia do linfedema¹. De um lado, há quem diga que o manguito e a compressão do membro podem provocar lesões ao sistema linfático, comprometendo ainda mais o retorno da linfa. Por outro lado, argumenta-se que não há fundamento científico sobre o possível risco de lesão pela compressão, visto que o uso de roupas compressivas e bombas pneumáticas (40-200 mmHg) fazem parte das medidas terapêuticas contra o linfedema^{11,12}.

Entretanto, no estudo conduzido por Petrek e colaboradores¹³ com 923 mulheres submetidas à mastectomia com esvaziamento axilar para análise de linfedema, após um período de 20 anos de *follow-up*, apenas 13% das pacientes tiveram algum grau de edema detectável no membro. Outro estudo também não encontrou significância estatística entre mudança de volume do braço com a aferição de pressão ou injeções no mesmo membro, dentre os 3041 casos avaliados¹⁴. Ainda, Dawson e colaboradores avaliaram 317 participantes com linfedema que foram submetidas à cirurgia de correção da Síndrome do Túnel do Carpo no quesito piora da doença

de base. Os autores não reportaram nenhum caso de piora do linfedema⁵.

Em linhas gerais, portanto, os dados apresentados ilustram que as recomendações pautadas em medicina baseada em evidência são favoráveis à aferição da pressão no braço homolateral ao procedimento de mastectomia.

Traçando um paralelo entre os dados coletados na enquete e a literatura, portanto, pode-se concluir que a conduta da maior parte dos médicos participantes se pauta em medidas sem embasamento teórico. Em 2019, Dixon e colaboradores⁸ publicaram uma revisão sobre as recomendações usualmente feitas para mulheres que passaram por cirurgia mamária. No que se refere à aferição da PA, é enfatizado que não há evidência de que a estase provocada pelo manguito leve a linfedema prolongado, e que portanto não há motivo para se evitar a aferição nessas pacientes⁸.

Os mastologistas, portanto, possuem maior domínio acerca dos riscos e benefícios da aferição da pressão arterial no braço homolateral em pacientes mastectomizadas. Mastologia foi a única especialidade cuja maioria recomendou a aferição da pressão arterial após procedimentos como biópsia de linfonodo sentinela, radioterapia e a mastectomia em si. O único cenário em que todas as especialidades foram unanimemente contrárias foi em casos de esvaziamento axilar, situação em que existe de fato risco aumentado para linfedema¹⁵.

Tendo em vista que a maioria das especialidades avaliadas contraindica a aferição da pressão arterial no braço homolateral tomando por base dados obsoletos e controversos, corrobora-se o fato de que há uma desinformação generalizada no meio médico acerca dos reais riscos que aferir a pressão traz a esse subgrupo de pacientes. O risco imediato desse tipo de conduta é o repasse de informações equivocadas às pacientes acerca dos riscos – não comprovados – da compressão do manguito durante a aferição da pressão arterial. Essa perpetuação desse tipo de conduta pode dificultar a conduta médica, muitas vezes emergencial, de maneira desnecessária e não fundamentada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Cheng CT, Deitch JM, Haines IE, Porter DJ, Kilbreath SL. Do medical procedures in the arm increase the risk of lymphoedema after axillary surgery? A review. Vol. 84, ANZ Journal of Surgery. Blackwell Publishing; 2014. p. 510-4.
2. Cancer de Mama: INCA-Ministerio da Saude (www.gov.br/ministerio-da-saude 2021)
3. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology [Internet]. 2013;14(6):500-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7)
4. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Objective measurements. Journal of Clinical Oncology. 2008 Nov 10;26(32):5213-9.
5. Dawson WJ, Elenz DR, Winchester DP, Feldman JL. Elective Hand Surgery in the Breast Cancer Patient with Prior Ipsilateral Axillary Dissection. Annals of Surgical Oncology. 1995;2(2):132-7.
6. Britton RC, Nelson PA. Causes and Treatment of Postmastectomy Lymphedema of the Arm Report of 114 Cases Etiologic factors were sought in a study of 114 patients with lymphedema of the. The Journal of the American Medical Association [Internet]. 1962;180(2):95-102. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>

7. J. WILLEME. Apropos of edema of the upper limb following Halsted's operation. *Acta Chir Belg.* 1960;59:510–20.
8. Dixon JM, Elder K, McLaughlin S. Evidence-based advice for patients following axillary surgery. *Breast Cancer Management.* 2018 Aug;7(3):BMT15.
9. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020;116(3):516–658. Available from: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2199–269.
11. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative measures for lymphedema: Separating fact from fiction. Vol. 213, *Journal of the American College of Surgeons.* Elsevier Inc.; 2011. p. 543–51.
12. Cole T. Risks and benefits of needle use in patients after axillary node surgery. *British Journal of Nursing.* 2006;15(18):969–79.
13. Petrek JA, Senie RT, Peter M, Rosen PP. Lymphedema in a Cohort of Breast Carcinoma Survivors 20 Years after Diagnosis. *Cancer.* 2001;92(6):1368–1377.
14. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, et al. Impact of ipsilateral blood draws, injections, blood pressure measurements, and air travel on the risk of lymphedema for patients treated for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 1;34(7):691-8.
15. Bryant JR, Hajjar RT, Lumley C, Chaiyasate K. Clinical Inquiry-In women who have undergone breast cancer surgery, including lymph node removal, do blood pressure measurements taken in the ipsilateral arm increase the risk of lymphedema? *J Okla State Med Assoc.* 2016;109(11):529–31.

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Risco de hemorragia cerebral em pacientes portadores de gliomas cerebrais e anticoagulados*Cerebral hemorrhage in patients with cerebral and anticoagulated gliomas. São Paulo: Hospital Sírio Libanês, 2020***Rogério Aires, MD, PhD¹****Maria Carla Vieira Pinho, MD, MSc, PhD²****Thiago Salati, MD, MSc³****Daniel Paz, MD, MSc⁴****Rodrigo A. Silva, MSc, PhD⁵****Paulo Henrique Pires de Aguiar, MD, PhD⁶****Marcos Vinicius Calfat Maldaun, MD, PhD⁷**¹Neurocirurgia Hospital LeForte Liberdade e Hospital Samaritano Paulista, Universidade Paulista (UNIP)²Professora das Faculdades Metropolitanas Unidas³Neurocirurgia Hospital Leforte Liberdade e Hospital Samaritano Paulista⁴Neurocirurgia Hospital Leforte Liberdade e Hospital Samaritano Paulista⁵Professor da Pós graduação da Universidade Paulista (UNIP)⁶Neurocirurgia Santa Paula, Faculdade de Medicina ABC⁷Neurocirurgia Hospital Sírio Libanês**RESUMO**

INTRODUÇÃO: a população mundial vem apresentando uma melhora na expectativa de vida e associado a este fato está um aumento na prevalência dos tumores em geral, principalmente os cerebrais. Os pacientes com câncer têm maior possibilidade de eventos trombóticos, mas como existe um receio de anticoagular estes pacientes devido à possibilidade de sangramento maciço intracraniano. **OBJETIVOS:** Avaliar a segurança do anticoagulante em pacientes com eventos trombóticos e submetidos a cirurgia para gliomas de alto grau. **MÉTODOS:** foi realizado uma pesquisa no *PUBMED* com as seguintes palavras: "glioma" e "hemorrhage" e "coagulation" não colocando qualquer filtro. Após ler atentamente os artigos, fazendo uso dos critérios de inclusão e exclusão, procedeu-se a análise estatística. **RESULTADOS:** Foram selecionados 30 artigos, mas somente dois foram avaliados. O total de pacientes nos dois artigos era de 669 pacientes portadores de gliomas de alto grau, sendo 523 no primeiro artigo e 146 no segundo; 120 pacientes foram anticoagulados e somente 17 (14,1%) tiveram hemorragia intracraniana. **CONCLUSÃO:** tendo em vista os resultados apresentados nesta pesquisa, o uso de anticoagulantes é seguro para o tratamento de eventos trombóticos em pacientes submetidos a cirurgia de gliomas de alto grau.

Palavras-chave: gliomas, anticoagulação, hemorragia**ABSTRACT**

INTRODUCTION: the world population has been showing an improvement in life expectancy and associated with this fact is an increase in the prevalence of tumors in general, especially brain. Cancer patients are more likely to have thrombotic events, but as there is a fear of anticoagulating these patients due to the possibility of massive intracranial bleeding. **OBJECTIVES:** To evaluate the safety of anticoagulants in patients with thrombotic events and undergoing surgery for high-grade gliomas. **METHODS:** a search was carried out at *PUBMED* with the following words: "glioma" and "hemorrhage" and "coagulation" without placing any filter. After carefully reading the articles, using the inclusion and exclusion criteria, statistical analysis was carried out. **RESULTS:** 30 articles were selected, but only two were evaluated. The total number of patients in both articles was 669 patients with high-grade gliomas, 523 in the first article and 146 in the second; 120 patients were anticoagulated and only 17 (14.1%) had intracranial hemorrhage. **CONCLUSION:** in view of the results presented in this research, the use of anticoagulants is safe for the treatment of thrombotic events in patients undergoing surgery for high-grade gliomas.

Keywords: gliomas, anticoagulation, hemorrhage

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Astrocitoma anaplásico
ETV	Evento tromboembólico venoso
FA	Fibrilação atrial
FVC	Filtro de veia cava
IDH	Isocitrato desidrogenase
GBM	Glioblastoma multiforme
KPS	Karnofsky <i>performance status</i>
MGMT	Metilguanina metiltransferase
OMS	Organização mundial da saúde
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia de crânio
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
SNC	Sistema nervoso central

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida da população mundial vem aumentando com o decorrer dos anos e isto se deve a uma melhora nos serviços de saúde, exames diagnósticos e comprometimento das pessoas com o seu bem estar. Consequentemente, a incidência de tumores e, dentre eles o do Sistema nervoso central (SNC), vem aumentando. Os pacientes portadores de neoplasias são mais susceptíveis a desenvolverem eventos trombóticos, dentre eles a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar. Quando estes pacientes possuem o tumor cerebral associado a evento trombótico, deve-se ter certeza de indicar um anticoagulante e da segurança deste, no que se diz respeito à possibilidade de sangramento em qualquer área corporal, mas principalmente no cérebro. Este projeto trata-se de pesquisar na literatura evidência que suporte o uso seguro dos anticoagulantes.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tumores cerebrais

A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 agrega, além dos critérios histológicos, os parâmetros moleculares (**Tabela 1**). Além disto, ela tem reestruturado os gliomas difusos e outras lesões características moleculares, como por exemplo o glioblastoma IDH selvagem e mutante, gliomas difusos de linha média H3K27M-mutante entre outros (Louis et al, 2016). O fato de ter sido divididos em subgrupos moleculares, colabora nos alvos terapêuticos, melhorando as chances de tratamento e até cura¹¹

Tabela 1: Classificação dos tumores do SNC.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
Other astrocytic tumours	
Pilocytic astrocytoma	9421/1
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Ependymal tumours	
Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Papillary ependymoma	9393/3
Clear cell ependymoma	9391/3
Tanycytic ependymoma	9391/3
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	9396/3*
Anaplastic ependymoma	9392/3
Other gliomas	
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1
Astroblastoma	9430/3
Choroid plexus tumours	
Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1
Choroid plexus carcinoma	9390/3

Neuronal and mixed neuronal-glia tumours	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Paraganglioma	8693/1
Tumours of the pineal region	
Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Embryonal tumours	
Medulloblastomas, genetically defined	
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Medulloblastomas, histologically defined	
Medulloblastoma, classic	9470/3
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Medulloblastoma, NOS	9470/3
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Medulloepithelioma	9501/3
CNS neuroblastoma	9500/3
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Schwannoma	9560/0
Cellular schwannoma	9560/0
Plexiform schwannoma	9560/0

Fonte: Louis DN, 2016.

Nos Estados Unidos, temos 70.000 novos casos de tumores do sistema nervoso central e 14.000 morrem em decorrência da doença ou complicações associadas a ela⁸

Gliomas cerebrais

Epidemiologia

Os gliomas são os tumores primários mais comuns no sistema nervoso central e correspondem a 81% dos tumores malignos cerebrais. Os glioblastomas multiformes respondem a aproximadamente 45% dos gliomas, apresentando alta taxa de morbidade e mortalidade³⁸

Os gliomas surgem do tecido glial e podem ser astrócitos, oligodendrócito ou uma mistura das duas linhagens. Astrocitomas anaplásicos (AA) e glioblastoma multiforme (GBM) têm uma alta incidência em pacientes entre 75 e 84 anos; os oligodendrogliomas e oligoastrocitomas entre 35 e 44 anos. Com relação ao gênero, os gliomas são mais comuns em homens, mas o astrocitoma pilocítico têm uma taxa semelhante de incidência entre homens e mulheres³⁸

No **Gráfico 1**, conseguimos identificar os gliomas dentre os mais diferentes tumores malignos e não malignos do sistema nervoso central (SNC).

Características moleculares

Os glioblastomas foram os primeiros tumores estudados pelo *Cancer Genome Atlas Research Network* que mostrou que eles apresentam 3 caminhos: retinoblastoma, proteína p53, receptor de tirosina quinase. Estudos posteriores demonstraram que os glioblastomas podem ser subclassificados de acordo com a expressão de genes em: subtipo mesenquimal, há uma deleção homocigota do NF1; neural, em que há evidência de que os padrões de expressão neural podem ser contaminados pelos tecidos não malignos; proneural, em que há amplificação e mutação do PDGFRA e mutação no IDH 1 / 2³⁸

Os marcadores de prognóstico favorável são mutações no IDH1 e IDH2, presentes em 70-80% dos gliomas de baixo grau e somente 5 – 10% dos gliomas de alto grau. Outro marcador é a metilação do O⁶-metilguanina-DNAmetiltransferase (MGMT), que quando presente, mostra uma boa resposta do agente alquilante como a temozolomida.

Clinica

Os sinais e sintomas dos gliomas dependem da localização do processo expansivo. Podem cursar com cefaleia, náuseas ou vômitos, confusão ou diminuição da função cerebral, alteração da personalidade, perda da memória, problemas visuais, déficits motores ou alteração de sensibilidade^{24,4}

Características radiológicas

Os gliomas de alto grau costumam ser lesões grandes ao diagnóstico, de forma irregular, com um núcleo necrótico, podendo ter alguns componentes hemorrágicos, com edema vasogênico.

Geralmente o primeiro exame a ser solicitado quando nós pensamos em gliomas é a tomografia compu-

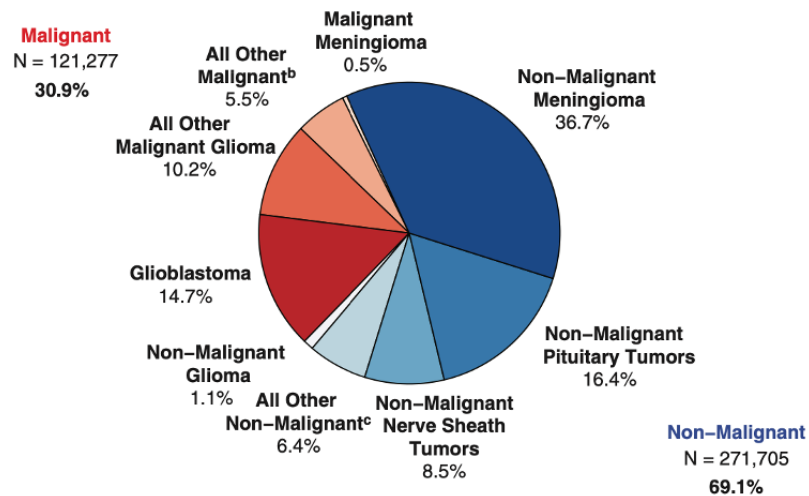


Gráfico 1: Tumores cerebrais malignos e não malignos. Fonte: CBTRUS

tadorizada (TC) de crânio, que evidencia um efeito de massa importante, edema vasogênico, áreas hipocelulares e necróticas, com uma margem hiper celular.

A ressonância magnética de crânio, em sua sequência T1, evidencia uma substância branca hipo/iso intensa, com um centro necrótico ou hemorrágico; em T1 contrastado, temos evidência melhor da lesão, com componentes nodulares irregulares (**Figura 1**); em T2/FLAIR, a lesão é hiperintensa, com edema vasogênico, podendo ter flow voids; em DWI/ADC temos um componente sólido com restrição à difusão e o valor do ADC vai de acordo com a graduação em que ele se encontra segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS); GE/SWI apresenta baixa intensidade nos produtos da degradação do sangue, sendo irregular em até 85% quando presente. Na RM por perfusão, temos um rCDV elevado comparado com os tumores de baixo grau e o cérebro normal e a Espectroscopia apresenta colina, lactato, lipídios aumentados e NAA e mioinositol diminuídos^{23,43}

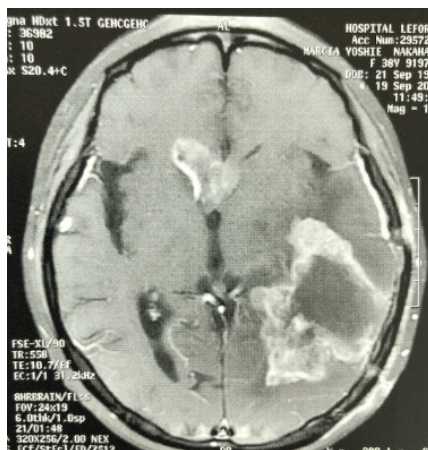


Figura 1: Ressonância magnética de crânio evidenciando glioma de alto grau (Fonte: arquivo pessoal)

Sobrevivência após o diagnóstico

Os maiores fatores de sobrevida pós-diagnóstico de glioblastoma são a extensão da ressecção, idade ao diagnóstico e o Karnofsky pré operatório (LACROIX et al., 2001). Glioblastoma apresenta uma baixa taxa de sobrevivência após o seu diagnóstico ser confirmado em apenas 0,05 – 4,7% de pacientes sobrevivendo após o diagnóstico confirmado⁶.

Gliomas de alto grau

A incidência de gliomas malignos é de aproximadamente 5/100.000 indivíduos, tendo sua predominância maior nos indivíduos do sexo masculino e com pico de incidência entre a 5ª e 6ª décadas de vida⁴². A Organização Mundial de Saúde (OMS) subdivide os tumores segundo as suas células de origem (astrócitos e oligodendrócitos) e a gradação de grau I a IV³¹.

Os gliomas de alto grau correspondem aos graus III ou IV pela classificação da OMS. Os gliomas grau III correspondem ao astrocitoma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico e oligodendroglioma, enquanto o glioblastoma multiforme corresponde à classificação grau IV²⁷.

As mutações no gene 1 e 2 isocitrato de desidrogenase (IDH) é uma marca dos gliomas de baixo grau, mas quando presente no de alto grau, indica que houve uma evolução do baixo grau para o alto grau⁵⁰. Sessenta por cento dos gliomas grau III são mutados e isto indica um bom prognóstico¹⁴.

As alterações no cromossomo 1p/19q, seja codelação ou perda da heterozigose, indicam uma melhor sensibilidade à radioterapia e à quimioterapia¹².

O promotor do gene metil-guanina metil-transferase (MGMT) tem correlação com uma melhor reposta ou benefícios a agentes alquilantes (**Figura 2**). Nos pacientes com tumores de baixo grau IDH mutado, a metilação de MGMT identifica uma subpopulação com um melhor prognóstico à quimioterapia e radioterapia⁴⁹.

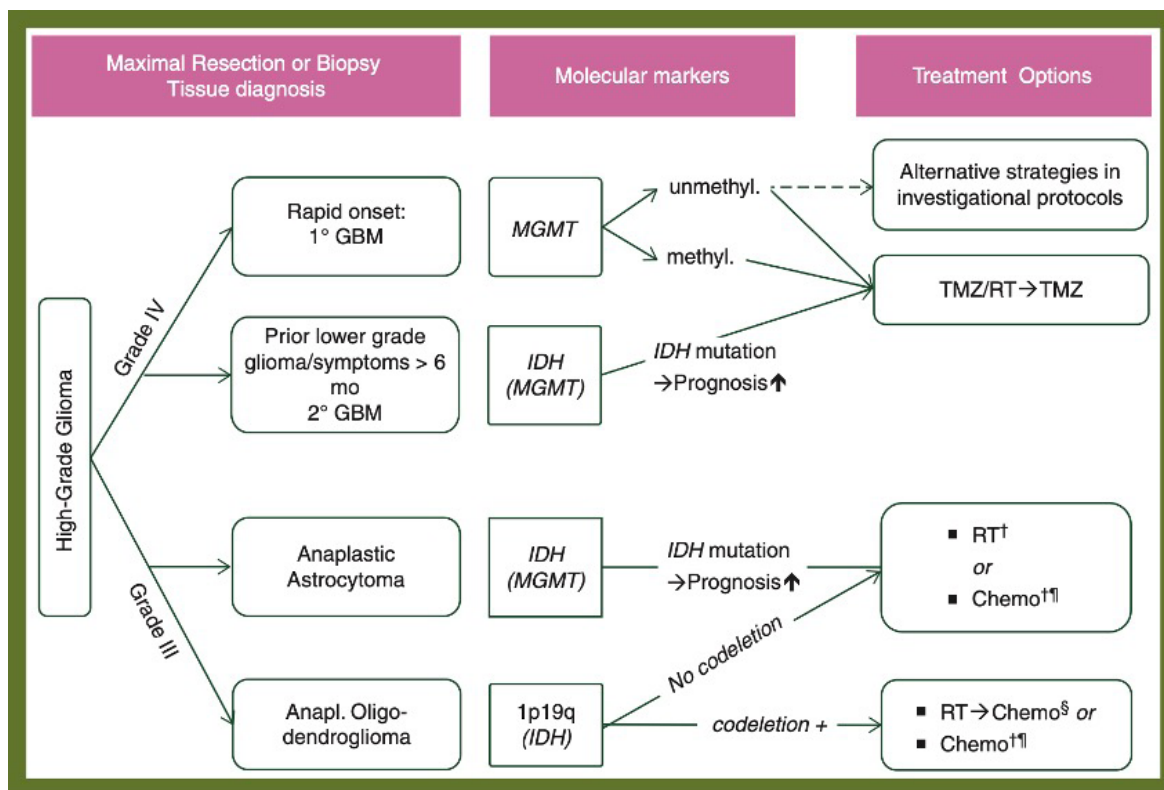


Figura 2: Algoritmo de tratamento de gliomas de alto grau⁴⁹.

Eventos trombóticos

Trombose

Em 1856 Virchow já ensaiava a fisiopatologia da coagulação e trombose, referindo a injúria vascular, a estase sanguínea e o desequilíbrio entre os fatores coagulantes e anti-coagulantes como fatores para os eventos trombogênicos¹.

Paciente com câncer e trombose

Os pacientes com câncer possuem uma elevada taxa de eventos trombóticos, além de possuir ainda uma elevada taxa de sangramento intracraniano mesmo sem o uso de anticoagulante^{51,9}.

Estudos demonstram que cerca de 15% dos pacientes com câncer terão possibilidade de trombose e estudos *pós mortem* indicam aproximadamente 50% e assintomáticos^{19,20}.

O estado trombofílico em pacientes portadores neoplasia se dá por uma interação entre a célula neoplásica e uma alteração na coagulação em que o paciente se encontra. Há um aumento dos fatores pró coagulantes (fator tecidual entre outros) e interleucina-1 e o fator de necrose tecidual; associado a isto, existe a ligação entre as células neoplásicas e as células normais, ativando as células endoteliais, plaquetas e monócitos¹⁶.

Paciente com gliomas e trombose

As opções de tratamento dos pacientes com trombose incluem esteroides e outros agentes potencial-

mente trombogênicos. Os pacientes com gliomas possuem 15-30% de possibilidade de eventos trombóticos e existe uma maior possibilidade de sangramento intracraniano associado ao uso de anticoagulantes (JO et al., 2014; YUST et al., 2015). A própria patogenia dos gliomas conduzem a trombose intratumoral e a liberação de micropartículas sistemicamente que estão associadas com a malignidade e alguns estudos têm demonstrado que aumenta a possibilidade de ETV^{37,45}

Anticoagulação

Papel da anticoagulação

Talvez um dos primeiros anticoagulantes produzidos e comercializados tenha sido a heparina. Crê-se que os primeiros estudos tenham ocorrido nos meados de 1916, entretanto a autorização através da FDA (*Food and Drug Administration*) ocorreu somente em 1935. O papel dela é reduzir a possibilidade de fenômenos tromboembólicos através da ativação da enzima antitrombina III, que inibe a trombina, formadora dos coágulos de trombina. A varfarina é outro anticoagulante e age reduzindo a eficácia dos fatores II, VII, IX X¹⁰.

Riscos da anticoagulação

Os anticoagulantes são considerados medicamentos que podem causar danos aos seus usuários, segundo o *Institute of Safe Medication Practices* (ISMP). Os riscos de sangramentos maciços associados ao uso de varfarina está entre 0,4 a 7,2% e de sangramentos

menores aproximadamente 15% por ano. O local mais comum para o sangramento é o trato gastro-intestinal, o sangramento intracraniano não é tão comum, mas a mortalidade pode chegar a 50% (CONNORS, et al, 2018). As principais complicações relacionadas ao uso de anti-coagulantes são sangramento, presença de doença cardíaca, disfunção renal e hepática, dispepsia e alteração de peso^{18, 22, 15}.

Filtro de veia cava

O filtro de veia cava (FVC) tem sido eleito como uma forma de tratamento dos eventos trombóticos em pacientes com alto risco de sangramento. Entretanto, o FVC não trata os efeitos trombóticos dos tumores, ele evita a embolia, tem risco de complicações que pode chegar a 62%, como trombose no filtro e síndrome pós flebite, e inclui o risco de trombose recorrente^{41, 46}. O risco de hemorragia intratumoral na anticoagulação terapêutica é aproximadamente em 2%⁵⁶.

Tempo de anticoagulação

Mesmo com meias elásticas compressivas, compressão pneumáticas e profilaxia para trombose, este é um evento que pode ocorrer e assim que instalado,

deve ser tratado. Não existe consenso qual o melhor anti-coagulante, nem por quanto tempo, mas é recomendado por um período de aproximadamente 3 meses após o primeiro episódio de evento trombótico^{36, 17}.

Bevacizumab

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), agindo como agente antiangiogênico e tem sido efetivo no tratamento de gliomas em combinação com a quimioterapia em gliomas malignos. O uso dele, bem como a associação com irinotecano, tem aumentado o risco de sangramento intracraniano nos pacientes com ou sem cirurgia³⁷. Apesar do risco aumentado de sangramento com estas medicações existe um consenso de que uma doença já instalada (evento trombótico) deve ser tratada; o sangramento é algo que pode ocorrer.

MÉTODOS

Para esta pesquisa foram pesquisados artigos no PUBMED com as palavras chaves “glioma” e “hemorragia” e “coagulation” sem qualquer filtro de data, tipo de artigo e pacientes pesquisados (**Figura 3**).

The image shows a screenshot of the PubMed search interface. At the top, the search query is "glioma AND hemorrhage AND anticoagulation". Below the search bar, there are options for "Format: Summary", "Sort by: Most Recent", and "Per page: 20". On the left side, there are filters for "Article types", "Text availability", "Publication dates", and "Species". The main content area displays "Best matches for glioma AND hemorrhage AND anticoagulation:" followed by three search results:

- [A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation.](#)
Zwicker JI et al. *J Thromb Haemost.* (2016)
- [Anticoagulation in the Setting of Primary and Metastatic Brain Tumors.](#)
Mantia C et al. *Cancer Treat Res.* (2019)
- [Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin.](#)
Mantia C et al. *Blood.* (2017)

At the bottom of the search results, there is a button that says "Switch to our new best match sort order". Below the search results, it says "Search results" and "Items: 1 to 20 of 30". At the bottom right, there are navigation buttons: "<< First", "< Prev", "Page 1 of 2", "Next >", and "Last >>".

Figura 3: Palavras chaves com o operador booleano (pesquisa no PubMed em 23/04/2019)

A pesquisa resultou em 30 artigos, que foram lidos na sua totalidade. Indicou-se como fator de inclusão para estes, os artigos em língua inglesa, operados de gliomas de alto grau, tratados com anti-coagulantes e que tiveram sangramento intracraniano (hemorragia intraparenquimatosa ou intratumoral ou subdural ou subaracnóide). Os critérios de exclusão foram artigos evidenciando série de caso, relato de caso, artigos que

não tinham comparação entre grupos, outros tumores cerebrais que sangraram (metástases e demais etiologias primárias), tumores em outras regiões e ausência de hematoma cerebral.

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi obtida com frequência simples.

RESULTADOS

A leitura dos 30 artigos resultantes da pesquisa no PUBMED levou à exclusão de 28 artigos, sendo 5 relacionados à tumor em coluna, 1 relato de caso, 4 séries de caso, 4 sem hemorragia, 8 tumores que não eram gliomas de alto grau e 6 sem pacientes com anticoagulação (Figura 4).

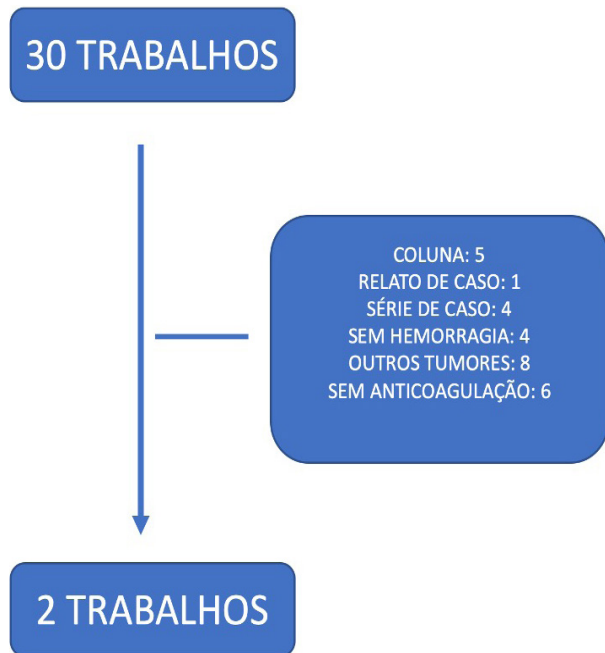


Figura 4: Flow chart mostrando o resultado da pesquisa

O resultado da pesquisa mostrou 2 artigos (Figuras 5 e Figura 6):



Figura 5: Artigo 1: Khoury et al., 2015.

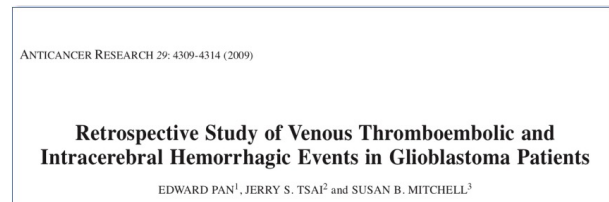


Figura 6: Artigo 2: Pan et al., 2009

O artigo 01 teve 523 pacientes, sendo que 173 tiveram eventos trombóticos, com idade média de 65 anos e 117 eram do sexo masculino, 138 tiveram trombose venosa profunda (TVP) e 14 com tromboembolismo pulmonar (TEP).

O artigo 02 teve 146 pacientes, sendo que 41 tiveram eventos trombóticos, com idade média de 59 anos e 11 eram do sexo masculino, não sendo avaliado quais pacientes tinham TVP ou TEP. Os resultados dos dois artigos são listados na tabela 2.

Artigo	Pacientes	Homens	Idade média	TEV	TVP	TEP	H.I.C
Khoury et al (2015)	523	107	65	173	138	14	14
Pan et al (2009)	146	11	59	41	NA	NA	3
Total	669	118	62	214	-	-	17

Tabela 2: Características dos pacientes. TEV: tromboembolismo venoso, TVP: trombose venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar, H.I.C: hemorragia cerebral

A anticoagulação foi realizada e comparada entre warfarina e heparina de baixo peso molecular. No trabalho de Khoury et al (2015), foram anticoagulados 26 pacientes com warfarin e somente 3 tiveram sangramento intracraniano, enquanto o grupo com heparina de baixo peso molecular (69 pessoas) teve 11 pacientes com sangramento; Pan et al (2009), anticoagularam 2 pacientes

com warfarin e 23 com heparina de baixo peso molecular, apresentando 1 sangramento no primeiro grupo e 2 pacientes no segundo grupo. Nos pacientes não anticoagulados, tivemos 76 pacientes no primeiro artigo, com dois sangramentos e no segundo, 14 pacientes com nenhum sangramento (Tabela 3).

Artigo	Nº de Pacientes	Anticoagulados			Não anticoagulados	
		Warfarin	HBPM	H.I.C.	Pacientes	H.I.C.
Khoury et al (2015)		26	69	14	76	2
Pan et al (2009)		2	23	3	14	0
	Total	28	122	17	90	2

Tabela 3: Apresentação de cada artigo, com os respectivos números de pacientes, uso de anticoagulantes ou não, e a presença de sangramento.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de eventos trombóticos (EVT), como trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) ou fibrilação atrial (FA) são eventos potencialmente fatais. Em pacientes com câncer, o risco destes eventos ocorrerem e com possibilidade de sangramento são maiores. Nos portadores de gliomas cerebrais, mais especificamente gliomas de alto grau, a possibilidade de eventos vasculares é ainda maior, podendo atingir um terço dos pacientes, conduzindo a uma alta taxa de morbi-mortalidade. Um evento muito comum é o paciente com glioma de alto grau ter um evento trombótico, com necessidade de anticoagulação e existem poucos estudos na literatura que evidenciam como os fatores tumorais, tais como a metilação (ou não), a presença do IDH e outros fatores influenciam no sangramento intracraniano em pacientes com gliomas de alto grau submetidos a cirurgia.

A incidência de EVT em pacientes portadores de gliomas cerebrais podem chegar até 72%, mas a média encontra-se entre 20-30% e o período de maior risco está no pós operatório. Enquanto o paciente estiver em vigência de tratamento da doença, o risco de trombose é 1,5 – 2% por mês⁴¹. Estudos têm demonstrado que a cirurgia pode liberar micropartículas na circulação e a biologia tumoral e o imobilismo pós operatório contribuem para a trombose^{25, 47, 41}.

Chaichana et al. (2013) indicam que os pacientes com maior risco de TVP e TEP são aqueles que são admitidos com Karnofsky performance scale (KPS), gliomas de alto grau, idade maior ou igual a 60 anos, déficit motor e hipertensão arterial (HA), o que corresponde a grande maioria dos pacientes no presente trabalho.

Estudos discutindo a anticoagulação de eventos trombóticos em metástases cerebrais referem que não há risco de hemorragia intracraniana⁹, mas outros estudos demonstraram que o risco é pequeno⁵⁴. De acordo com (54) não houve aumento do risco de sangramento após anticoagulação em pacientes com tumores metastáticos, mas tinha 3 vezes mais chance de sangramento quando eram gliomas, concluindo que o risco de sangramento está diretamente associado ao tipo tumoral. Em nossa pesquisa outros processos expansivos cerebrais foram excluídos, sendo objetivados somente os gliomas de alto grau. Nos resultados, encontrados no trabalho 1 (26), dos 26 pacientes anticoagulados com warfarin, 3 (11,5%) tiveram hemorragia cerebral, enquanto os que receberam heparina de baixo peso molecular, 11 (15,9%) tiveram hemorragia cerebral. Somente 2 pacientes (2,63%) em um total de 76 com eventos trombóticos e sem uso de anticoagulantes tiveram sangramento intracraniano. No trabalho número 2 da pesquisa, o estudo de Pan et al (2009), foi identificado 2 pacientes em uso de warfarina e 1 (50%) teve hemorragia intracerebral; naqueles que faziam uso de heparina de baixo peso molecular, um total de 23, somente 2

pacientes (8,69%) tiveram hemorragia intracerebral. Nos pacientes estudados por eles que não fizeram uso de anticoagulantes, nenhum teve sangramento intracraniano. Em uma coorte³⁴ comparando pacientes portadores de gliomas cerebrais de alto grau e tromboembolismo venoso, aqueles que foram anticoagulados com heparina de baixo peso molecular, tiveram 3 vezes mais chance de sangramento intracraniano, do que aqueles que não receberam anticoagulação (14,7% x 2,5%). Rosand et al (2004), comparando os efeitos da warfarina e a intensidade da anticoagulação na evolução dos pacientes com hemorragia intracerebral, tiveram como resultado 52% de mortalidade em 3 meses no grupo que usaram warfarina, comparado a 25,8% no grupo sem anticoagulação (Rosand J, Eckman MH, Knudsen Ka et al., The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med 2004;164(8):880-884).

Segundo³⁴ a sobrevida em pacientes com sangramento intracraniano pós anticoagulação em evento tromboembólico em gliomas de alto grau e anticoagulados foi de 3,3 meses, comparado com 10,2 meses em pacientes sem anticoagulação.

Apesar de haver um risco de hemorragia, o risco de trombose recorrente é 3 vezes maior, justificando a necessidade de anticoagulação).

Comparativamente com outros grupos de pacientes anticoagulados, aqueles com fibrilação atrial, por exemplo, o risco de sangramento intracraniano nestes pacientes é de 0,5%, comparado com 10-30% dos que possuem gliomas intracranianos.

O sangramento espontâneo pode ocorrer em pacientes com gliomas e oligodendrogliomas³⁰. Uma revisão em pacientes com 10,598 pacientes em 57 ensaios clínicos do uso de anti-VEGF mostrou que o risco de sangramento intracraniano é menor que 1%³.

Em estudo realizado por³⁵, foram estudados 569 pacientes com gliomas, sendo que 73 (13,3%) pacientes desenvolveram eventos trombóticos e 70 pacientes foram tratados anticoagulação plena e 14/70 tiveram sangramento sendo 11 intracraniano. A indicação para a anticoagulação foram 40 pacientes com trombose venosa profunda (TVP), 16 pacientes com tromboembolismo pulmonar (TEP), 19 pacientes com TVP e TEP. Dos 70 anticoagulados (AC) 56 tiveram a AC como método único e em 14 pacientes, eles tiveram AC associado a filtro de veia cava (FVC).

CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados apresentados nesta pesquisa, o uso de anticoagulantes é seguro para o tratamento de eventos trombóticos em pacientes submetidos a cirurgia de gliomas de alto grau.

REFERÊNCIAS

- BLANN AD, LIP GY. Virchow's triad revisited: The importance of soluble coagulation factors, the endothelium and platelets. *Thromb Res* 2001;101(4):323-27.
- CHAICHANA KL, PENDLETON C, JACKSON C et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neuro Res* 2013;35(2):206-211
- CARDEN CP, LARKIN JM, ROSENTHAL MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol* 2008;10(4):624-630.
- COMELLI I, LIPPI G, CAMPANA V, SERVADEI F, CERVELLIN G. Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the Emergency Department: a 10-year, single center retrospective study. *Ann Transl Med* 2017;5(13):269. doi: 10.21037/atm.2017.06.12.
- CONNORS JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood*. 2018 Nov 08;132(19):2009-2015.
- CROCETTI E, TRAMA A, STILLER C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumors in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1532-1542.
- DANO K, BEHRENDT N, HEYER-HANSEN G, JOHNSEN M, LUND LR, PLOUG M, et al. Plasminogen activation and cancer. *Thromb Haemost*. 2005;93(4):676-81.
- DOLECEK TA, PROPP JM, STROUP NE, KRUCHKO C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncol* 2012;14(Suppl 5):v1-v49).
- DONATO J, CAMPIGOTTO F, UHLMANN EJ et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015;126:494-499.
- FRANCO RF. Overview of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. *Medicina Ribeirão Preto* 2001;34:229-237
- FULLER CE, JONES DT, KIERAN MW. New classification for central nervous system tumors: implications for diagnosis and therapy. *ASCO educational book* 2017;753-763.
- JENKINS RB, BLAIR H, BALLMAN KV et al. A t + (1;19) (q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66: 9852-9861.
- JO JT, SCHIFF D, PERRY JR. Thrombosis in brain tumors. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:325-331
- HARTMANN C, HENTSCHEL B, WICK W et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 707-718.
- IMBERTI D, BECATTINI C, BERNARDI E, CAMPORESE G, CUCCIA C, DENTALI F, PARETTI D. Multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a consensus on diagnosis, traditional therapy and therapy with rivaroxaban. *Intern Emerg Med*. 2018 Oct;13(7):1037-1049
- GALE AJ, GORDON SG. Update on tumor cell pro coagulant factors. *Acta Haematol*. 2001;106(1-2):25-32.
- GEERTS WH, BERGQVIST D, PINEO GF et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133 (Suppl 6):381-453).
- HARDER EM, DESAI O, MARSHALL PS. Clinical Probability Tools for Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Bleeding. *Clin. Chest Med*. 2018 Sep;39(3):473-482.
- HILLEN HE. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol*. 2001;11(suppl 3):273-276).
- HOFFMAN R, HAIM N, BRENNER B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev*. 2001;15(2):61-67
- HYLEK EM, SINGER DE. Risk factors for intracerebral hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902
- JAANKOLA S, KIVINIEMI TO, AIRAKSINEN KEJ. Cardioversion for atrial fibrillation - how to prevent thromboembolic complications? *Ann. Med*. 2018 Nov;50(7):549-555.
- KANG Y, CHOI SH, KIM YJ, et al. Gliomas: histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps with standard- or high-b-value diffusion-weighted MR imaging—correlation with tumor grade. *Radiology* 2011;261:882-90.
- KERKHOF M, VECHT CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013;54(Suppl 9):12-17).
- KNOVICH MA, LESSER GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Current Treat Options Oncol* 2004;5:511-7.
- KHOURY MN, MISSIOS S, EDWIN N et al., Intracranial hemorrhage in setting of glioblastoma with venous thromboembolism. *Neuro Oncol Pract* 2015;2(2):87-96..
- KROS JM, GORLIA T, KOUWENHOVEN MC et al. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 545-551).
- LACROIX M, ABI-SAID D, FOURNEY DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-198
- LEE AI, LEVINE MN, BAKER RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153.
- LEE YY, VAN TASSEL P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(2):361-369.
- LOUIS DN, OHGAKI H, WIESTLER O et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th Edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007).
- LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, VON DEIMLING A, FIGARELLA-BRANGER D, CAVENEE WK, OHGAKI H, WIESTLER OD, KLEIHEUS P, ELLISON DW. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016. DOI 10.1007/S00401-01601545-1.
- MAGNUS N, D'ASTI E, GARNIER D. et al. Brain neoplasms and coagulation. *Semin. Thrombosis Hemost* 2013;39:881-895
- MANTIA C, UHLMANN EJ, PULIGANDLA M, WEBER GM, NEUBERG D, ZWICKER JI. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood* 2017;129(25):3379-3385.
- MEGREN MA, WIT CD, QAHTANI MA, GAL GL, CARRIER M. Management of venous thromboembolism in patients with glioma. *Thromb Res* 2017;105-108.
- NGHIEMPHU PL, GREEN RM, POPE WB et al. Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2008;10:355-60
- NGUYEN T, ABREY L. Intracranial hemorrhage in patients treated with bevacizumab and low-molecular weight heparin. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007;5:378-379
- OSTROM QT, GITTLEMAN H, FARAH P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncol*. 2013;15(sup 6): ii1 - 56.

39. OSTROM QT, BOUCHET L, DAVIS FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology* 2014;16(9):896-913.
40. PAN E, TSAI JS, MITCHELL SB. Retrospective study of venous thromboembolic and intracerebral hemorrhagic events in glioblastoma patients. *Anticancer Res* 2009;29:4309-4314.
41. PERRY JR. Thromboembolic disease in patients with high grade glioma. *Neuro Oncol* 2012;4:73-80.
42. POPE WB, LAI A, NGHUEMPBU P et al. MRI in patients with high grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology*. 2006;66:1258-1260
43. PREUSSER M, DE RIBAUPIERRE S, WOHRER A et al. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol* 2011;70:9-21
44. RAJA R, SINHA N, SAINI J, et al. Assessment of tissue heterogeneity using diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging for grading gliomas. *Neuroradiology* 2016;58:1217-31.
45. RUFF RL, POSNER JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983;13:344-346.
46. SARTORI MT, PUPPA AD, BALLIN A et al. Prothrombotic state in glioblastoma multiforme: an evaluation of the procoagulant activity of circulating microparticles. *J Neuro Oncol* 2011;104:225-231).
47. SCHUNN C, SCHUNN GB, HOBBS G et al. Inferior vena cava filter placement in late-stage cancer. *Vasc Endovasc Surg* 2006;40:287-94
48. SIMANEK R, VORMITTAG R, HASSLER M et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007;9:89-95
49. SPYRONPOULOS AC, BROTMAN DJ, AMIN NA et al. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleve Clin J Med* 2008;3(Supplem 3):17-26.
50. STUPP R, BRADA M, VAN DEN BENT MJ et al. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*;2014;(suppl 3); doi:10.1093/annonc/mdu050.
51. STURM D, WITT H, HOVESTADT V et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 425-437.
52. WAKAI S, YAMAKAWA S, TAKAHURA K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 1982;10:437-444.
53. WEN PY, SCHIFF D, KESARI S et al. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006;80:313-32
54. YUST-KATZ S, MANDEL JJ, WU J et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol* 2015;124:87-94).
55. ZWICKER JI, KARP LEAF R, CARRIER M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Hameost* 2016;14(9):1736-1740

RELATO DE CASO | CASE REPORT

Axillary synovial sarcoma*Sarcoma sinovial axilar***Alex Guedes¹****Lucas da Silva Bordoni****Maria Thaine Xavier de O. Lima²****Brunno Lutterbach Pires Gomes²****Rosana R. B. de B. dos Santos³****Lorena Pinto Nascimento⁴****Iguaracyra Barreto de O. Araújo⁵****Bruno Garcia Barreto¹****Rodrigo Martins de Andrade¹****Aparecida Aguiar Lima Guedes⁶**

¹Serviço de Cirurgia do Tecido Ósseo e Conectivo, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer, Salvador, Bahia, Brasil

²Programa de Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

³Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer, Salvador, Bahia, Brasil

⁴Serviço de Radioterapia, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer, Salvador, Bahia, Brasil

⁵Serviço de Patologia, Hospital Aristides Maltez, Liga Bahiana Contra o Câncer, Salvador, Bahia, Brasil

⁶Curso de Graduação em Medicina, Universidade Salvador, Salvador, Bahia, Brasil

Recebido: 17/08/2021**Aprovado:** 15/09/2021**Correspondência:**

Av. Visconde de Sousa Franco, 570

Belem - PA - Cep : 66053-000

Email: dreduardocarvalho@

concologicado.brasil.com.br

Conflitos de interesse: não existe**DOI:** 10.29327/258045.20.60-4**RESUMO:**

Sarcoma sinovial (SS) é um sarcoma de células fusiformes com diferenciação epitelial variável, classificado como bifásico, monofásico ou variante pouco diferenciada, dependendo da proporção e diferenciação dos componentes epiteliais e fusocelulares. O SS é raro, apresentando incidência anual de 0,5-0,7 por milhão. Possui distribuição semelhante entre os gêneros, podendo ocorrer em qualquer idade, porém afeta mais frequentemente adolescentes ou adultos jovens. Apesar do nome, o SS raramente é intrarticular, sendo que a maioria (70%) dos casos surge nos tecidos moles profundos das extremidades, muitas vezes em sítios justarticulares. O objetivo deste trabalho é relatar raríssimo caso de SS acometendo o cavo axilar de adolescente de 16 anos de idade, tratada mediante ressecção ampla e adjuvância com radioterapia e quimioterapia.

Palavras-chave: Axila; Neoplasias de Tecido Conjuntivo e de Tecidos Moles; Neoplasias de Tecidos Moles; Sarcoma; Sarcoma Sinovial.

ABSTRACT:

Synovial sarcoma (SS) is a spindle cell sarcoma with variable epithelial differentiation, classified as biphasic, monophasic or little differentiated variant, depending on the proportion and differentiation of epithelial and spindle components. SS is rare, with an annual incidence of 0.5-0.7 per million. It has a similar distribution between genders, and may occur at any age, but most often affects adolescents or young adults. Despite the name, SS is rarely intrarticular, and most (70%) cases appear in the deep soft tissues of the extremities, often in juxta-articular sites. The objective of this work is to report a very rare case of SS affecting the axillary cavus of a 16-year-old adolescent, treated by wide resection and adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

Keywords: Axilla; Neoplasms, Connective and Soft Tissue; Soft Tissue Neoplasms; Sarcoma; Sarcoma, Synovial.

INTRODUCTION

Synovial sarcoma (SS) is a blue monomorphic spindle cell sarcoma with variable epithelial differentiation,¹ characterized by single chromosomal translocation t(x; 18) (p11.2; q11.2),^{2,3,4} observed in more than 90% of cases,^{2,4,5} which results in the formation of the specific fusion gene SS18-SSX1/2/4.^{1,2,4} It is characterized by local invasion and propensity to metastases, affecting pediatric, adolescent, and adult populations.⁴ There are no known predisposing factors. Exceptionally, SS may be associated with a history of radiotherapy.¹

SS can be classified as biphasic or monophasic^{1,6-8} depending on the proportion of epithelial and spindle cell components - the monophasic type is the most frequent in

adults.^{6,7} In some cases, especially in the elderly, poorly differentiated variants can be found, with greater cellular mobility, greater nuclear atypia, and high mitotic activity, composed of fascicular spindle cells, small round hyperchromatic tumor cells or epithelioid cells.¹

SS is rare and represents 5-8% of all soft tissue sarcomas,^{5,7} having an annual incidence rate of 0.5-0.7 per million.⁴ It can occur at any age,^{1,9} and is distributed equally between genders.¹ More than half of the patients are adolescents or young adults^{1-3,6,7} – 30% of cases occur before 20 years of age⁴ and 77% occur before 50 years,^{1,9} with peak incidence observed in the third decade of life.⁴ The relative frequency of SS compared to other soft tissue sarcomas is age-dependent, ranging from 15% in patients aged 10 to 18 years to 1.6% in patients aged > 50 years.¹

Despite the name, SS is rarely intrarticular.^{4,6} Most (70%) appear in the deep soft tissues of the extremities,^{1,3,4,6,7-9} often in juxta-articular sites.^{1,4,6,10} About 15% appear in the trunk and 7% in the head and neck region.¹ Unusual sites include male and female external reproductive organs, kidneys, adrenal glands, retroperitoneum, stomach, small intestine, lung, heart, mediastinum, bones, central nervous system, and peripheral nerves.¹

Plain radiographs are often the first-line examination in the evaluation of SS. In 50% of patients, radiographic findings are interpreted as normal.⁴ Radiographs may eventually reveal a well-defined, round or lobulate soft tissue tumor.⁴ Calcifications in the tumor matrix constitute known radiographic findings of the SS,^{8,9,11,12} occurring in 30-50% of the cases,^{4,8} and may be focal or disseminated throughout most of the tumor, presenting a tenuous, dotted, or opaque appearance.⁴ Other findings include the presence of homogeneous mass in soft tissues, adjacent bone erosion, and, less commonly, bone invasion.⁹

Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are useful in the evaluation of bone, muscle, and vascular invasion, as well as in the evaluation of tumor margins.^{9,11,12}

CT is less useful in the evaluation of soft tissue tumors. However, SS is generally well defined by this methodology, and may occasionally appear infiltrative or, in the case of minor lesions, present homogeneous improvement.⁴ Alternatively, in the presence of hemorrhage or necrosis, the lesion may be multiloculated, presenting heterogeneous increase.⁴

MRI is the modality of choice, due to the excellent tissue contrast and ability to portray the lesion in multiple planes, allowing adequate evaluation of tumor extension.⁴ Approximately 91% of patients present well-defined lesion, with rounded or smoothly lobulated margins.⁴ The tumor usually causes displacement of adjacent structures, rather than invasion or destruction.⁴ Most tumors have heterogeneous intermediate signal

intensity in T1-weighted sequences.⁴ Lesions <5 cm are more likely to have predominantly homogeneous signal intensity similar to that of adjacent muscles.⁴ Larger lesions are generally heterogeneous, comprising extensive areas of hemorrhage and necrosis.⁴ On T2-weighted images, lesions are usually hyperintense, with signal intensity similar to or higher than adipose tissue.⁴ Considerable heterogeneity is demonstrated in 82% of the lesions, with the presence of cystic components in 77% of all SS. Cystic components with fluid-fluid levels are demonstrated in 18% of tumors.⁴ Gadolinium-enhanced MRI not only assists in the definition of tumor margins, but is also useful in the evaluation of tumor necrosis.⁸

SS usually presents as a local volume increase, which can be painful.^{1,9} At first, growth is usually slow – small, circumscribed tumors can be confused with benign lesions on physical examination and imaging.^{1,3,4,7,10} A small percentage of patients may present erythema in the cutaneous projection of the lesion.⁹ Differently to other sarcomas, in 10-20% of cases the SS can invade the neighboring bone.¹⁰

Although SSs in children and adults appear clinically and radiographically identical, treatment modalities may differ according to the patient's age.⁴ Traditional SS treatment is usually a combination of wide resection^{2,5-7,9} and adjuvant or neoadjuvant radiotherapy;^{6,7,9} advanced tumors are usually treated by surgery, radiotherapy, and chemotherapy.^{6,7} The effect of chemotherapy in pediatric patients is well defined and known to have a high response rate^{2,4} – SS is more chemosensitive than other soft tissue sarcomas,⁶ however, in adults, the data are insufficient and the effect of chemotherapy is controversial,^{2,4-6,9} and SS is defined as little chemosensitive in this group of patients.^{2,4,6}

The upper extremities are rarely affected by SS.^{6,7} In our literature review, we detected only 10 previously published cases of SS located in axilla (**Table 1**).^{5-10,13-16} The objective of this study is to report a very rare case of SS affecting axilla in a 16-year-old female adolescent, treated by wide resection and adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

CASE REPORT

A 16-year-old brown-skinned female patient reported the appearance of a tumor in the left axilla for two months, associated with mild pain, evolving with rapid and progressive growth, with no associated functional deficit. She had no history of associated trauma or physical exertion. He denied fever, weight loss or personal and family history of cancer or other comorbidities.

On physical examination, she presented visible and palpable tumor in the left axilla (**Figure 1A**), measuring 12.0 x 8.5 x 6.0 cm, fibroelastic consistency, associated with the presence of white skin striae, painful on palpation, with palpable ganglia, however without an increase that suggested pathology.

Table 1. Previously published cases of SS located in axilla (english language, PubMed).

Case	Reference	Origin	Histologic type	Number of cases	Age	Gender	Side
1	Dische FE, Darby AJ, Howard ER. Malignant synovioma: Electron microscopical findings in three patients and review of the literature. <i>J Pathol.</i> 1978;124(3):149–155.	Primary	Monophasic	01	16 y. o.	Female	L
2	Roth JA, Sugarbaker PH, Baker AR. Radical forequarter amputation with chest wall resection. <i>Ann Thorac Surg.</i> 1984;37(5):423-427.	Secondary (Radiotherapy)	III Grade	01	27 y. o.	Male	R
3	Paciorek M, Ross G, Stewart B. Case of the season. Synovial sarcoma. <i>Semin Roentgenol.</i> 1998;33:3–5.	Primary	Not Mentioned	01	13 y. o.	Male	L
4	Winnepenninckx V, De Vos R, Debiec-Rychter M, et al. Calcifying/ossifying synovial sarcoma shows t(X;18) with SSX2 involvement and mitochondrial calcifications. <i>Histopathology.</i> 2001;38:141–145.	Primary	Biphasic	01	20 y. o.	Male	R
5	Karplus G, Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, et al. Retrospective study of the surgical management and outcome of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of the groin and axilla in children. <i>J Pediatr Surg.</i> 2009;44:1972–1976.	Primary	Not Mentioned	01	14 y. o.	Male	R
6	Marinescu S, Giuglea C, Mihai R, Oporanu A, Manea S, Florescu IP. Forequarter amputation (upper limb and shoulder girdle) in a synovial sarcoma case-case report. <i>J Med Life.</i> 2010;3:444–448.	Primary	Low Grade	01	33 y. o.	Female	L
7	Zanardi E, Maruzzo M, Montesco MC, Roma A, Rastrelli M, Basso U. Response to trabectedin in a patient with advanced synovial sarcoma with lung metastases. <i>Anticancer Drugs.</i> 2014;25:3–6.	Primary	Biphasic	01	37 y. o.	Male	Not Mentioned
8	Díaz Del Arco C, Fernández Aceñero MJ. Biphasic axillary synovial sarcoma diagnosed by preoperative fine-needle aspiration cytology. <i>Diagn Cytopathol.</i> 2017 Sep;45(9):857-860.	Primary	Biphasic	01	48 y. o.	Female	Not Mentioned
9	Mohaidat ZM, Saleh AA, Al-Gharaibeh S, Yousef IR. Case report: synovial sarcoma of the axilla with brachial plexus involvement. <i>World J Surg Oncol.</i> 2018;16(1):166.	Primary	Monophasic	01	48 y. o.	Female	L
10	Atici SD, Yeşilyurt D, Dikmeer E, Salimoğlu S, Ayaz D, Aydın C. Biphasic synovial sarcoma: A rare cause of axillary mass. <i>J Surg Med.</i> 2019;3(7):533–535.	Primary	Biphasic	01	68 y. o.	Female	R

On the left arm magnetic resonance imaging (carried out on 12/05/2019) (**Figure 2**), brought by the patient at the first visit (performed on 01/15/2020), a large, hydrated and heterogeneous solid expansive formation was evidenced, oval-like, lobulated contours and well-defined boundaries, exhibiting internal septation, located in the middle of the fibers of the muscular wombs of the coracobrachialis and short head of the biceps brachii muscle, about 1.5 cm of its origins in the coracoid process, measuring approximately 9.1 × 8.2 × 5.3 cm, respectively in the longitudinal, lateral-lateral and anteroposterior axes. The lesion presented hypersignal in the STIR sequence

and intermediate/low signal at T1 that, after intravenous injection of paramagnetic contrast exhibited intense enhancement, with areas of permeate hypo uptake and may be related to necrosis/liquefaction. There was also mild soft tissue edema only adjacent to the lower aspect of the lesion, with tenuous enhancement to gadolinium, with an inflammatory/reactional aspect. The tumor had a mass effect on the adjacent soft tissues, initially pushing the pectoralis major muscle belly and, later, part of the teres major, with no clear signs of infiltration of these muscles. It also presented a thin fat interface, separating the lesion from the axillary neurovascular bundle in the



Figure 1. A 16-year-old female patient with SS in the left axilla, treated with extensive resection associated with adjuvant chemotherapy and radiotherapy. **(A)** Preoperative aspect. **(B-G)** Cosmetic and functional aspect in the postoperative period of one year and nine months.

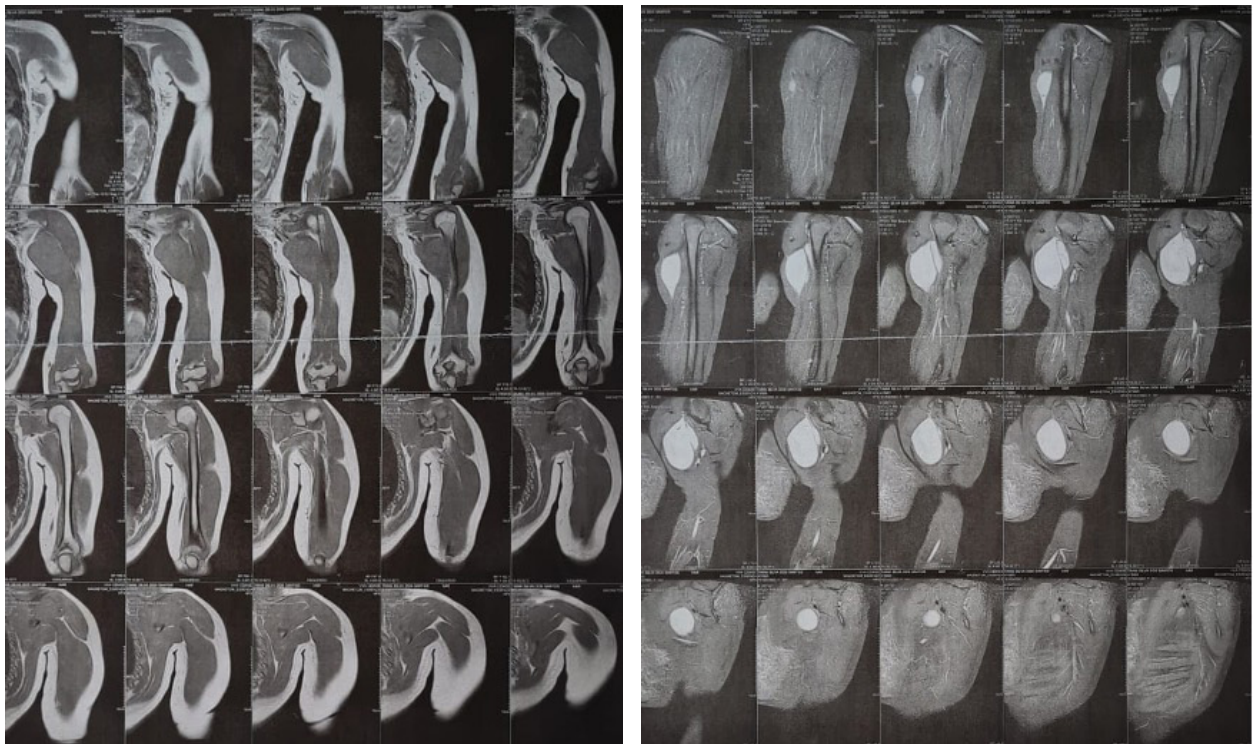


Figure 2. Magnetic resonance imaging findings

proximal aspect of the arm. More inferiorly there were muscular bundles of the coracobrachialis and short head of the biceps brachii muscle, interfacing between the described expansive formation and the neurovascular axillary bundle. The lesion approached the anterior cortical of the proximal humerus without contacting with it, identifying a plan of myo-adipose cleavage between the structures. The other muscular and tendinous planes of the arm presented habitual morphology and the bone structures had normal morphology and signal intensity. There were small lymph nodes in the axillary region, with usual characteristics, measuring up to 1.3 x 0.7 cm.

Chest and humerus x-rays showed no alterations, as well as the laboratory tests.

Considering the context of probable soft tissue sarcoma, corroborated by the clinical history, physical examination and MRI, and the fact that it is possible to perform resection of this lesion, with oncological margins, through previous dissection of the axillary vascular-nervous bundle, we opted for tumor resection without previous biopsy, under an emergency regimen. The surgery was performed the day after the consultation with complete resection of the soft tissue tumor requiring sacrifice of the musculocutaneous nerve. There were no intraoperative or immediate postoperative complications.

In the pathological study of the surgical specimen, macroscopy showed an irregular section of dark brown tissue with adhered adipose and muscular tissues, measuring 9.0 x 7.5 x 5.7 cm, partially covered by skin, measuring 8.1 x 2.0 cm. At the sections, brown tumor, compact and well delimited, measuring 5.6 x 5.0 cm, closer margin with 0.1 cm distance. Microscopy concluded that it was a spindle-cell sarcoma to be clarified, free but small margins.

Immunohistochemistry showed negative markers for myogenic sarcoma (desmin, HHHF35), neurogenic sarcoma (S-100 protein) and solitary fibrous tumor (CD34) and presented focal positivity for keratins (AE1/AE3 and CK7), in concomitance with EMA, vimentin, Bcl2, CD56 (focal) and proliferative index of about 20%, suggesting the diagnosis of single-phase spindle synovial sarcoma.

In view of the results, the patient was submitted to the treatment with adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Radiotherapy was performed with a dose of 41.4Gy, distributed in 23 applications of 180 cGy. The chemotherapy regimen included 19 treatment cycles including ifosfamide, later associated with doxorubicin. The patient has been doing the oncological follow-up adequately, with restaging every three months, with no evidence of local recurrence or metastases.

The patient progressed well in the early postoperative period, with no significant clinical changes, presenting a trophic surgical scar, with no signs of dehiscence or infection. The patient is in the postoperative period of one year and nine months, having evolved with recovery

of joint amplitude and muscle strength that presented before the first symptoms (**Figure 1B-G**).

DISCUSSION

SS has a variable prognosis.¹ Metastatic disease is identified in 5.8% of cases⁴ and usually occurs in the lungs^{1,4,9-12} (85% of cases),⁴ bones,^{1,9-12} regional lymph nodes,^{1,4,9-12} liver,¹⁰ and, less commonly, mediastinum, skin, peritoneum, and adrenal glands.⁹ Most relapses develop within a few years after the initial diagnosis, but there are records of late relapses, which occur even after 10 years,^{1,3} while metastatic-free survival may decrease to 75% at 15 years,³ justifying the need for long-term follow-up.³

The main determinants of prognosis are staging at diagnosis,^{1-3,7} tumor size,^{1,3,7,9} and histological graduation^{1,7} according to the *Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer* (FNCLCC).¹ Tumors that present >20% of poorly differentiated areas tend to present more aggressive behavior.^{1,2,8} SSS with extensive calcification and ossification seem to have a better prognosis.^{8,9} The best outcomes are observed in tumors < 5 cm in diameter^{3,11} or in those that have < mitoses/mm (10 mitoses in 1.7 mm²),¹¹ without necrosis.¹ Minute SS (< 1 cm) have excellent prognosis.¹ Children¹ and adolescents (1-19 years)² have a better prognosis than adults¹ (especially those over 35 years),^{2,7} and SS located in the extremities have a better prognosis than SS involving the trunk or area of the head and neck.^{1,2} Other factors associated with poor prognosis are male gender and afro-descendence.²

The traditional treatment of SS includes extensive resection, radiotherapy, and adjuvant chemotherapy. The effect of chemotherapy in pediatric patients is well defined and is recognized by a high response rate. Retrospective study² that analyzed data compiled from the *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) database published in 2018, including 3,228 patients diagnosed with SS, identified that survival in patients receiving chemotherapy was significantly lower than those who did not – however, most of these individuals were metastatic at diagnosis and had a poor prognosis already in the admission. When other independent factors were statistically analyzed, it was understood that chemotherapy was not an independent risk factor on survival and that radiotherapy was strongly associated with increased overall and cancer-specific survival. The same study identified that patients who did not receive radiotherapy showed a worse prognosis than those submitted to this treatment.

Another study³ involving 63 patients treated by localized SS, with tumors measuring < 5 cm, mean follow-up of 85 months (13-210 months) identified that to the ten-year follow-up, recurrence-free site survival was 82%, and survival without distant metastases was 95%. Two patients developed metastases after 10 years. The authors concluded that located SS, in the initial stage,

has a relatively favorable prognosis, but has the potential for late recurrence. The authors also identified that resection, when performed by oncologic surgeons, was important in the prognosis, both with regard to the local recurrence rate and for the development of metastases - observations suggested that surgical management by trained professionals, familiar with the treatment of sarcomas is important to achieve local control - negative margins *per se* may not constitute reliable indicators of the adequacy of the resection, since patients submitted to R0 resection by non-oncological surgeons without re-excision in other hospitals had worse recurrence-free site survival than patients who underwent R1 resection in other hospitals, re-excised by cancer surgeons in the referral specialized hospital. It was also observed that radiotherapy and chemotherapy were not associated with better local or systemic control of the disease.

The importance of complete resection of soft tissue sarcomas is well established.^{2,5-7,9,15,16} In axillary sarcomas, the surgeon faces the additional challenge of preserving limb functionality without increasing the risk of

local tumor recurrence.¹⁵

Despite the size (> 5cm) and being at the limit (20%) of poorly differentiated areas, defining aggressiveness, our patient evolved without evidence of local recurrence and/or metastases, remaining this way throughout the evaluated period. We attributed the result to some factors, including the age of the patient at diagnosis, located disease in the initial staging, early surgical approach by a trained professional (oncologic orthopedic surgeon), resection with free margins (R0) and appropriate and timely adjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy.

Although the follow-up is short - considering the potential for late relapse, typical of SS, the patient, who is in the postoperative period of one year and nine months of wide resection procedure, presents marked signs of clinical improvement regarding the function of the affected shoulder, including joint amplitude (adduction, abduction, elevation, external rotation, and internal rotation) and muscle strength, having returned to prior activities without restrictions.

REFERENCES

1. Suurmeijer AJH, Ladanyi M, Nielsen TO. Synovial sarcoma. In: WHO classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 290-293.
2. Aytekin MN, Öztürk R, Amer K, Yapar A. Epidemiology, incidence, and survival of synovial sarcoma subtypes: SEER database analysis. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020;28(2):2309499020936009.
3. El Beaino M, Araujo DM, Gopalakrishnan V, Lazar AJ, Lin PP. Prognosis of T1 synovial sarcoma depends upon surgery by oncologic surgeons. J Surg Oncol. 2016 Sep;114(4):490-494.
4. Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S et al. Synovial sarcoma in children and adolescents. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36:257-262.
5. Mohaidat ZM, Saleh AA, Al-Gharaibeh S, Yousef IR. Case report: synovial sarcoma of the axilla with brachial plexus involvement. World J Surg Oncol. 2018;16(1):166.
6. Díaz Del Arco C, Fernández Aceñero MJ. Biphasic axillary synovial sarcoma diagnosed by preoperative fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol. 2017 Sep;45(9):857-860.
7. Atici SD, Yeşilyurt D, Dikmeer E, Salimoğlu S, Ayaz D, Aydın C. Biphasic synovial sarcoma: A rare cause of axillary mass. J Surg Med. 2019;3(7):533-535.
8. Winnepeninckx V, De Vos R, Debiec-Rychter M, Samson I, Brys P, Hagemeijer et al. Calcifying/ossifying synovial sarcoma shows t(X;18) with SSX2 involvement and mitochondrial calcifications. Histopathology. 2001;38:141-145.
9. Paciorek M, Ross G, Stewart B. Case of the season. Synovial sarcoma. Semin Roentgenol. 1998;33:3-5.
10. Marinescu S, Giuglea C, Mihai R, Oporanu A, Manea S, Florescu IP. Forequarter amputation (upper limb and shoulder girdle) in a synovial sarcoma case - case report. J Med Life. 2010;3(4):444-448.
11. Guedes, Alex, Oliveira MBR, Costa FM, Melo AS. Updating on bone and soft tissue sarcomas staging. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 2021;56(4):411-418.
12. Guedes Alex, Oliveira MBR, Melo AS, Carmo CCM. Update in imaging evaluation of bone and soft tissue sarcomas [Published online: 2021-11-11] Rev Bras Ortop. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1736569?articleLanguage=en>.
13. Dische FE, Darby AJ, Howard ER. Malignant synovioma: Electron microscopical findings in three patients and review of the literature. J Pathol. 1978;124(3):149-155.
14. Roth JA, Sugarbaker PH, Baker AR. Radical forequarter amputation with chest wall resection. Ann Thorac Surg. 1984;37(5):423-427.
15. Karplus G, Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, McCarville B, Jenkins J, Rao B et al. Retrospective study of the surgical management and outcome of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of the groin and axilla in children. J Pediatr Surg. 2009;44:1972-1976.
16. Zanardi E, Maruzzo M, Montesco MC, Roma A, Rastrelli M, Basso U. Response to trabectedin in a patient with advanced synovial sarcoma with lung metastases. Anticancer Drugs. 2014;25:3-6.

RELATO DE CASO | CASE REPORT

Carcinoma de pequenas células de colo uterino: um relato de caso*Neuroendocrine carcinoma of small uterine cervical cells: a case report***Kalyta de Oliveira Resende
Borges¹****Bianca Victória Resende e
Almeida²****Camila Avelino de Paula²****Herbert Cristian de Souza³****Giulia Manuella Resende e
Almeida²****Poliana Pezente¹****Karla Fabiane Oliveira Maia
Penalber¹****Luis Eduardo Werneck de
Carvalho¹**¹Oncológica do Brasil – Unidade
Tapajós, Santarém, Pará, Brasil²Graduação de Medicina, Centro
Universitário IMEPAC, Araguari, Minas
Gerais, Brasil**RESUMO:**

Introdução: Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas raras derivadas de células neuroendócrinas ou de células pluripotentes. A presença de grânulos neurosecretórios que caracterizam a patologia, é dada vide microscopia eletrônica ou por estudos imuno-histoquímicos específicos. O carcinoma neuroendócrino é um tipo pouco diferenciado de TNE. Os carcinomas de pequenas células são configurados como tumores neuroendócrinos; sendo os pulmões o sítio mais prevalente destes tumores. Outros acometimentos, como nas pequenas células de colo uterino é ainda mais raro e costumam ter um curso altamente agressivo.

Relato de caso: Paciente do sexo feminino de 34 anos, com história de metrorragia severa, dor em andar inferior de abdome e manifestações anêmicas, nos últimos 3 meses que antecederam a consulta, com necessidade de transfusão de hemocomponentes. Nega tabagismo, etilismo, doenças prévias e relatos de sinais ou sintomas constitucionais. À ultrassonografia endovaginal, presença de massa heterogênea em colo uterino. Em seguimento de processo investigativo, à ressonância de pelve, fora vista volumosa lesão expansiva em colo uterino seguida de outros achados, os quais levaram à colposcopia com biópsia tumoral. A posteriori, os laudos histopatológico e imuno-histoquímico foram compatíveis com carcinoma neuroendócrino de pequenas células.

Conclusão: Os TNE(s) ainda são um repto oncológico. O amplo espectro clínico, a raridade e os poucos casos em literatura tornam o diagnóstico e o manejo difíceis, sendo, então, imprescindível uma abordagem interdisciplinar em analogia a uma ampla investigação laboratorial. São necessários mais estudos para aumentar a rede de informações a fim de melhorar os achados, terapêuticas e prognósticos.

Palavras-chave: Tumores Neuroendócrinos; Carcinoma de Pequenas Células; Colo Uterino.

ABSTRACT:

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are rare malignant neoplasms derived from neuroendocrine or pluripotent cells. The presence of neurosecretory granules that characterize the pathology is given by electron microscopy or by specific immunohistochemical studies. Neuroendocrine carcinoma is a poorly differentiated type of NET. Small cell carcinomas are configured as neuroendocrine tumors; the lungs being the most prevalent site of these tumors. Other involvements, such as small cells in the cervix, are even rarer and usually have a highly aggressive course.

Case report: A 34-year-old female patient, with a history of severe metrorrhagia, pain in the lower abdomen and anemic manifestations, in the previous 3 months consultation, requiring transfusion of blood components. Denies smoking, alcoholism, previous diseases and reports of constitutional signs or symptoms. On endovaginal ultrasound, presence of a heterogeneous mass in the cervix. In follow-up to an investigative process, at pelvis MRI, a large expansive lesion in the cervix was seen, followed by other findings, which led to colposcopy with tumor biopsy. A posteriori, the histopathological and immunohistochemical reports were compatible with small cell neuroendocrine carcinoma.

Conclusion: NET(s) are still an oncological challenge. The wide clinical spectrum, the rarity and the few cases in the literature make the diagnosis and the specific management,

Recebido: 17/08/2021**Aprovado:** 15/09/2021**Correspondência:**Av. Visconde de Sousa Franco, 570
Belem - PA - Cep : 66053-000
Email: dreduardocarvalho@
concologicado.brasil.com.br**Conflitos de interesse:** não existe**DOI:** 10.29327/258045.20.60-5

therefore, an interdisciplinary approach is essential, in analogy to a wide laboratory investigation. More studies are published to increase the information network in order to improve findings, therapies and prognoses.

Keywords: Neuroendocrine Tumors; Small Cell Carcinoma; Uterine Cervix.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPC	Carcinoma de Pequenas Células
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papiloma Vírus Humano
IHQ	Imuno-histoquímico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET-TC	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida Global
TNE	Tumores Neuroendócrinos

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas derivadas de células neuroendócrinas ou de células pluripotentes, caracterizadas pela presença de grânulos neurosecretórios identificados por meio de microscopia eletrônica ou por estudo imunohistoquímico (IHQ) para cromogranina, sinaptofisina, enolase neuroespecífica ou PGP 9.5. Os TNE(s) geralmente estão localizados no pâncreas, trato gastrointestinal e pulmões. Os tumores neuroendócrinos de alto grau são descritos como uma variante extrapulmonar do carcinoma de pequenas células. O carcinoma neuroendócrino é um tipo pouco diferenciado de TNE, sempre grau 3 e com taxa mitótica alta, também chamados de “carcinoma neuroendócrino de pequenas células” ou “carcinoma neuroendócrino de grandes células”. Raramente, os carcinomas neuroendócrinos também podem ocorrer em outros órgãos, como a genitália feminina.¹

O tumor neuroendócrino de cérvix pode ser classificado como tumor carcinóide, tumor carcinóide atípico, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de grandes células. Os dois primeiros são considerados como tumores neuroendócrinos de baixo grau, e os dois últimos como tumores neuroendócrinos indiferenciados de alto grau.²

O carcinoma neuroendócrino do colo do útero é uma variante histológica agressiva do câncer do colo do útero, responsável por cerca de 1-1,5% de todos os cân-

ceres do colo do útero.^{3,4} O carcinoma neuroendócrino da cérvix é associado com infecção pelo HPV 18 e em extensão menor pelo subtipo 16.⁵

Os tumores neuroendócrinos de alto grau apresentam alta taxa de metástases linfáticas e hematogênicas, mesmo quando a doença se limita ao colo de útero. A recomendação do estadiamento é por meio da realização de tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve ou PET-TC. O tratamento preferencial é o multimodal, com associação de cirurgia, quimiorradiação e quimioterapia sistêmica.⁶

Devido à raridade dessa malignidade, o manejo do carcinoma neuroendócrino do colo do útero é difícil e associado à incerteza. Uma abordagem interdisciplinar é necessária, porque a maioria dos estudos que investigam o tratamento de tumores neuroendócrinos foi realizada em pacientes com tumores em outros órgãos que não o colo do útero, principalmente pulmão e pâncreas.⁷

MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo e exploratório de relato de caso com a apresentação de dados obtidos por meio de análise retrospectiva de prontuários em uma Clínica Oncológica no Baixo Amazonas, seguido de uma revisão de literatura do tema.

RELATO DE CASO

V.S.P., sexo feminino, 34 anos, casada, procedente e residente em Santarém-PA. Paciente deu entrada no serviço de Onco-Hematologia da Oncológica Tapajós em julho de 2020, com história de metrorragia severa, dor em andar inferior de abdome e manifestações anêmicas, reportadas pela mesma como cansaço, astenia, palidez cutâneo-mucosa progressiva e tonturas, nos últimos 3 meses que antecederam a consulta, com necessidade de transfusão de hemocomponentes. Como antecedente pessoal relatava uma gestação anterior a termo de parto normal. Em relação aos hábitos, negava tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e negava antecedentes de doenças endócrinas, vasculares, cardiopatias e cirurgias. Paciente com excelente performance status, autonomia e independência, sem relatos de sinais ou sintomas constitucionais. Realizou ultrassonografia endovaginal em junho de 2020 com presença de massa heterogênea em colo uterino medindo 7,90 x 4,92cm. Seguiu investigação com RNM de pelve em 03/07/2020, mostrando volumosa lesão expansiva em colo uterino, estendendo-se inferiormente e ocupando cavidade va-

ginal em seus terços médio e superior, linfonodomegalias atípicas em cadeias ilíacas bilateralmente (direita: 2,2 x 1,9cm e esquerda: 2,2 x 2,0cm), sendo submetida a colposcopia com biópsia tumoral. A varredura imagiológica de julho de 2020 com tomografia computadorizada de tórax e cintilografia óssea não evidenciaram alterações. O laudo histopatológico mostrava neoplasia neuroendócrina e no exame imuno-histoquímico, os achados foram compatíveis com carcinoma neuroendócrino de pequenas células (KI 67=80%), sendo os marcadores de anticorpos: AE1/AE3: positivo em raras células; CDX2_{DAX-COX2}: positivo em raras células; CK7_{OV-TL12/30}: negativo; CK20: negativo; Ki-67: positivo em 80% das células; P16: positivo; P53: negativo; P63: negativo; PAX-8: negativo; Sinaptofisina: positivo; TTF-1: negativo.

Feito proposta terapêutica de quimioterapia anti-neoplásica sistêmica para doença avançada, definida como doença não limitada a um campo de radioterapia, com esquema EP que consiste em cisplatina, 60 mg/m² endovenosa, no D1 e etoposídeo, 120 mg/m² EV, do D1 ao D3, repetidos a cada 3 semanas, por 6 ciclos. Não houve recomendação de RT profilática de cérebro total devido à pouca evidência na literatura. Após completar o primeiro ciclo infusional, a paciente evoluiu com estaque da hemorragia genital e das dores abdominais. Paciente completou os 6 ciclos quimioterápicos propostos entre 03/08/2020 e 16/11/2020, sem intercorrências dignas de nota e com cessação de todos os sintomas ginecológicos previamente relatados. Na varredura armada pós quimioterapia, houve resposta imagiológica completa, com tomografias de tórax em 04/12/2020 sem alterações e RNM de pelve feminina e abdome superior em 01/12/2020 com ausência de lesões expansivas (sem evidências de doença). Paciente fora encaminhada para cirurgia oncológica em 22/03/2021, com laudo histopatológico mostrando útero e terço superior de vagina com ausência de neoplasia além de anexos direito e esquerdo (ovários e tubas) livres de neoplasia, configurando resposta patológica completa. Em 22/04/2021, fora realizado novo **screening** radiológico com tomografias computadorizadas de tórax, abdome total e crânio dentro dos limites da normalidade. Paciente permanece em acompanhamento especializado, assintomática até a conclusão deste relato em maio de 2021.

DISCUSSÃO

Os carcinomas de pequenas células são configurados pela OMS como tumores neuroendócrinos. São raros, compreendendo entre 2,5% e 5,0% nos sítios extrapulmonares.⁸ Quando se tratando de um acometimento nas pequenas células de colo uterino, a incidência é ainda menor, variando de 0,3% a 3,0%.⁹ Este raro subtipo, costuma ter um curso altamente agressivo, frequentemente acompanhado de metástases precoces, envolvendo as cadeias de linfonodos, ossos, cérebro, pulmões, fígado e pâncreas.¹⁰ Idade, comprometimen-

to linfonodal, tabagismo, histologia pura de pequenas células e tamanho do tumor são fatores prognósticos independentes. A sobrevida global em 5 anos é de 36% e a SG mediana varia entre 22 e 25 meses.⁶

Consoante acima referido, os CPC(s) de colo uterino são tumores com linhagem neuroendócrina, revelando na imuno-histoquímica, positividade para marcadores como a enolase neurônio específico, CD56, sinaptofisina e cromogranina A.¹¹

O estadiamento FIGO pode ser aplicado na histologia de tumores neuroendócrinos¹², porém as classificações de dois estágios, doença localizada e doença avançada, definidas como limitadas ou não a um campo de radioterapia, respectivamente, são as mais utilizadas para a definição terapêutica.

A maioria das séries e ensaios prospectivos não selecionou apenas casos específicos de carcinoma de pequenas células de colo uterino com diagnóstico histológico confirmado. O tratamento da doença avançada é derivado da extrapolação do tratamento do carcinoma neuroendócrino de pequenas células do pulmão. Pacientes com estádios clínicos precoces tem alta mortalidade a despeito de tratamento agressivo. Quimioterapia é usada para controle de doença a distância e radioterapia para controle local.

Análogo ao processo de tratamento, há recomendações e alertas dignos de nota, como atenção sobre a qualidade de vida, seguindo um protocolo de alimentação saudável e boa ingestão hídrica, bem como a prática de exercícios físicos, sono regular (8 horas por noite), evitar tabagismo e etilismo, e controlar o estresse e a ansiedade.

O prognóstico do CPC do colo uterino é semelhante ao sítio pulmonar, em que as disseminações hematogênicas e linfáticas são precoces. Na ocasião do diagnóstico, entre 60-82% das pacientes têm invasão linfática e 40- 60% apresentam metástases pélvicas. O estágio (FIGO), linfonodos (positivos **vs** negativos) e profundidade de infiltração estromal (>ou=2/3 **vs** <2/3) são exemplos de fatores prognósticos que estão associados a pior sobrevida.¹³ Neste trabalho, a paciente apresentava doença avançada ao diagnóstico, em conformidade com os dados de literatura. Fora submetida a quimioterapia antineoplásica sistêmica com Etoposídeo e Cisplatina, que contemplam os principais estudos em carcinomas neuroendócrinos, baseados em extrapolação de estudos de carcinoma de pequenas células de pulmão, seguindo-se cirurgia oncológica, considerando o alto potencial de recorrência e agressividade biológica do CPC de cérvix.

CONCLUSÃO

O carcinoma de pequenas células de cérvix é um raro e agressivo tipo de tumor neuroendócrino. Em razão da raridade dessa malignidade e dos poucos casos em literatura, o manejo é difícil e incerto, ademais, fica imprescindível a necessidade de uma abordagem inter-

disciplinar para diagnóstico precoce a fim de melhorar o prognóstico. O amplo espectro clínico em que a doença pode vir a manifestar, muitas vezes dificulta a detecção, assim, a analogia a vários exames específicos torna-se importante para a equipe profissional responsável, porque com uma maior rede de informações, mais próxima fica a identificação do caso. Torna-se necessário, além do supracitado, uma próspera experiência clínica e uma

ampla investigação laboratorial, vide testes e análises genéticas quando à disposição. Esforços devem ser feitos para tratar as pacientes de forma mais homogênea através de redes de cooperação nacionais e internacionais e novos estudos são necessários para melhorar prognóstico e desfechos. Esse caminho, portanto, já se mostrou ser o mais próximo para o rápido achado, evolução nas terapêuticas e decaimento da morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Tempfer, C.B., Tischoff, I., Dogan, A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 18, 530 (2018).
2. Calabrich A, Dal Molin GZ. Tumor neuroendócrino de cérvix. *Manual de Oncologia Clínica do Brasil*, [s.d.].
3. Gadducci A, Carinelli S, Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2017; 144:637–46.
4. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015; 15:805–10.
5. Elsherif S, Odisio EGLC, Faria S, et al. Imaging and staging of neuroendocrine cervical cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(12):3468-3478.
6. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, et al. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):986-995.
7. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish task force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol*. 2015; 26:1987–93.
8. Nasu K, Hirakawa T, Okamoto M, et al. Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery. *Rare Tumors*. 2011;3: e6.
9. Kim DY, Yun HJ, Lee YS, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Obstet Gynecol Sci*. 2013; 56:420–5.
10. Liao LM, Zhang X, Ren YF, et al. Chromogranin A (CgA) as poor prognostic factor in patients with small cell carcinoma of the cervix: results of a retrospective study of 293 patients. *PLoS One*. 2012;7(4): e33674.
11. Rekhi B, Patil B, Deodhar KK, et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol*. 2013; 17:1–9.
12. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):107-108.
13. Ogata DC, Cambuzzi S, Corrêa P. Carcinoma de pequenas células do colo uterino: relato de uma neoplasia incomum. *Arq Catarin Med*. 2014 out-dez; 43(4): 57-59.

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

Como os atuais recursos de diagnóstico e acompanhamento cardiovascular tem contribuído para a mudança da história natural da cardiotoxicidade aos quimioterápicos.

How current cardiovascular diagnostic and monitoring resources have contributed to changing the natural history of Chemotherapy-induced cardiotoxicity

Heron Rhydan Saad Rached¹

Roberto Nery Dantas Júnior²

Marcelo Dantas Tavares de Melo²

¹Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Coordenador do núcleo de Cardiologia dos Hospitais LEFORTE-DASA

²Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Coordenador do serviço de imagiologia cardiovascular dos Hospitais LEFORTE-DASA

³Doutor e pós doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto de Semiologia pela Universidade Federal da Paraíba

RESUMO

Os avanços tecnológicos na cardiologia têm contribuído para melhor compreensão do processo de cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos. Tem sido de fundamental importância a colaboração bidirecional das especialidades de Cardiologia e Oncologia. Esse artigo de revisão traz uma visão atualizada de como os diversos métodos diagnósticos têm atuado na redução da mortalidade dos pacientes portadores de câncer.

Palavras-chave:

Artigo de revisão; cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos;

ABSTRACT

Technological advances in cardiology have contributed to a better understanding of the process of cardiotoxicity induced by chemotherapy. The bidirectional collaboration of the specialties of cardiology and oncology has been of fundamental importance. This review article provides an up-to-date view of how different diagnostic methods have worked to reduce the mortality of cancer patients.

Key-words: Chemotherapy-induced cardiotoxicity

INTRODUÇÃO

Com o crescente envelhecimento da população e conseqüente aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis, a abordagem multidisciplinar dos pacientes torna-se, cada vez mais, obrigatória. Observamos, ao longo das duas últimas décadas, a incorporação de novos e importantes recursos que resultaram em diagnósticos mais precoces das doenças e tratamentos mais eficazes. A oncologia jamais assistiu a um espetáculo no lançamento de novos tratamentos que trazem a esperança - outrora perdida - e aumento na expectativa e qualidade de vida. A Cardiologia, por sua vez, avançou, de forma substancial, nos aspectos preventivos, diagnósticos e intervenções precoces. Nos dias atuais já não há mais espaço para conflitos - antes vistos - entre as duas especialidades. Nasceu, assim, uma nova área denominada cardioncologia, ou cardio-oncologia, que tem se dedicado aos cuidados de proteção cardiovascular nos pacientes portadores de câncer.

O ponto de partida para a melhor compreensão dos fenômenos cardiovasculares que acontecem nos pacientes portadores de câncer é o entendimento do processo de adaptação celular que poderá ocorrer como resposta do sistema cardiovascular aos diversos tipos de câncer¹. No coração, os cardiomiócitos poderão adaptar-se às diferentes condições de estresse (hidrodinâmica, oxigênio, nutrientes) por meio da otimização da utilização de nutrientes e da reprogramação metabólica. Certamente, essa fase inicial que precede as alterações estruturais, ainda não é possível ser documentada pelos atuais métodos de imagens e/ou recursos laboratoriais de rotina, mas o seu entendimento nos permitirá a tomada de decisões mais precoces em intervenções preventivas, especialmente no que se refere aos hábitos e ao estilo de vida do paciente. Entretanto, quando as alterações estruturais cardiovasculares já se fazem presentes, o arsenal para diagnóstico e acompanhamento já é bastante vasto, permitindo-nos

Recebido: 03/11/2021

Aprovado: 10/12/2021

Correspondência:

Rua Pedro de Toledo, 130 – Cj 34 –
04039-000 – São Paulo – SP

E-mail: heron@uol.com.br

DOI: 10.29327/258045.20.60-6

mitigar, substancialmente, os danos às diversas estruturas cardiovasculares.

Altena e cols², em recente artigo de revisão, não encontraram um modelo de predição de cardiotoxicidade (CTX), nem mesmo uma linha de tratamento preventivo que promovesse redução de desfechos cardiovasculares na população em geral, mas concluiu mostrando a necessidade de novos estudos com desenhos randomizados de intervenção medicamentosa e de estilo de vida para responder essa questão. Enquanto isso a nossa reflexão é a de que, até o momento, a abordagem da CTX merece ser individualizada e, para isso, o conhecimento das particularidades de cada paciente será essencial.

Independentemente do tipo de tumor, do estágio de evolução e das terapias prévias, alguns fatores inerentes ao próprio paciente são fortes determinantes para a manifestação da CTX, dentre eles: idade, raça, sexo e presença de polimorfismos genéticos (transportadores ABC)³. Os transportadores ABC fazem parte uma superfamília de genes que, também, são responsáveis pela expressão de proteínas transmembranas envolvidas no influxo e efluxo de drogas⁴, incluindo as antraciclina. Alguns estudos têm demonstrado que determinados polimorfismos foram associados à redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes sobreviventes ao tratamento do câncer⁵⁻⁷. Entretanto, alguns tipos de cânceres podem ser, *de per si*, responsáveis pela hiper expressão dessa família de proteínas⁽⁸⁾. Não podemos nos esquecer de que a hereditariedade para doenças metabólicas como: diabetes e colesterol e cardiovasculares, como: hipertensão arterial, cardiomiopatias e infarto miocárdico podem expressar seu fenótipo ao longo da vida ou, até mesmo, antecipar essa expressão fenotípica quando há exposição a drogas, tais como: antraciclina, terapia alvo (anti-HER2) e inibidores da tirosino-quinase. Estilo de vida, incluindo sobrepeso, sedentarismo e tabagismo são considerados fortes preditores de CTX⁹.

Objetivamos, ainda, descrever de forma sucinta a abordagem diagnóstica direcionada à cardio-oncologia, e quais os prós e os contras de cada metodologia laboratorial e de imagem que devemos considerar durante o acompanhamento dos pacientes em tratamento contra o câncer.

EXAMES LABORATORIAIS

Troponinas T e I

As troponinas são proteínas que participam do processo de contração do músculo cardíaco. São consideradas pelas diretrizes europeia e americana como padrão-ouro para o diagnóstico de infarto. Durante a lesão do cardiomiócito, há liberação de troponinas na circulação e a sua elevação é proporcional a extensão da área miocárdica acometida¹⁰⁻¹². No entanto, outras condições clínicas, não coronarianas, podem induzir a alteração nos níveis séricos das troponinas e, por isso, é importante que haja uma análise do contexto clínico do paciente.

Dentre tais condições, podemos citar: CTX, insuficiência cardíaca (IC), cardiomiopatias, embolia pulmonar, taqui e bradiarritmias, dissecação da aorta, miopericardite, contusão cardíaca, endocardite infecciosa, insuficiência renal, acidente vascular cerebral, rabdomiólise, sepse e, até mesmo, crises hipertensivas¹³. Cardinale e cols, demonstraram que a troponina ultrasensível apresenta valor prognóstico para acompanhamento de pacientes em protocolos quimioterápicos¹⁴.

BNP e NT-pró-BNP

O Peptídeo Natriurético (BNP) ou NT-pró-BNP, formado pela porção N-terminal do pró-hormônio pró-BNP, apresenta sua maior concentração no miocárdio ventricular e é secretado principalmente em resposta ao aumento da pré-carga cardíaca, a qual promove a elevação da pressão dentro dos ventrículos¹⁵. Outras condições clínicas, não cardíacas, podem estar relacionadas com a elevação desses hormônios, tais como: doenças pulmonares, insuficiência hepática, insuficiência renal, acidentes vasculares cerebrais na sua fase aguda, doenças inflamatórias crônicas e determinadas doenças metabólicas¹⁵.

Apesar de não ser um excelente indicador para acompanhamento de CTX, poderá ser um recurso adicional para acompanhamento dos pacientes que já apresentam insuficiência cardíaca com FEVE reduzida¹⁷.

A última diretriz de Cardio-oncologia, elaborada pela da Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2020, já contempla, Classe I, nível de evidência A, a solicitação de troponina I ou T (ultrasensível) e BNP na avaliação inicial do paciente que será submetido a tratamento quimioterápico. Quando esses marcadores são usados para acompanhamento durante o tratamento quimioterápico a recomendação passa a ser IIA, nível evidência C¹⁸.

Sob o ponto de vista didático, para o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica, o ponto de corte do BNP é > 35 pg/mL e do NT-proBNP é > 125 pg/mL.

Na Insuficiência cardíaca aguda descompensada os seguintes valores devem ser utilizados:

- BNP > 400 pg/ml indica fortemente IC;
- BNP 100 – 400 pg/ml não afasta IC;
- BNP < 100 pg/ml sugere outra etiologia para a dispneia;
- NT-proBNP > 450 pg/ml indica IC em indivíduos com < 50 anos;
- NT-proBNP > 900 pg/ml indica IC em indivíduos entre 50-75 anos;
- NT-proBNP > 1.800 pg/ml indica IC em indivíduos com > 75 anos;
- Se NT-proBNP < 300 pg/ml, o diagnóstico de IC é improvável.

Eletrocardiograma (ECG) e Holter de 24 horas

O ECG é uma ferramenta fundamental para avaliação cardiológica de qualquer tipo de paciente^{9,19} (classe

de recomendação I-A) seja com o objetivo de rastreamento de doenças cardíacas ou acompanhamento cardiológico durante o tratamento oncológico. Boer e colaboradores²⁰, em recente artigo de revisão, propuseram uma classificação para síndromes cardio-oncológicas (COS), considerando mecanismos diretos, indiretos ou secundários que afetam o sistema cardiovascular. No COS tipo 1 (direto), a própria condição oncológica pode comprometer o sistema cardiovascular; no COS tipo 2 (indireto), o tratamento do câncer com drogas que podem levar ao dano cardiovascular; no COS tipo 3 (direto), o remodelamento cardíaco pode promover um ambiente pró-oncogênico; no COS tipo 4 (indireto) a doença cardiovascular ou recursos diagnósticos são associados a um ambiente pró-oncogênico, e, por fim, o COS tipo 5 (secundário), as condições genéticas e sistêmicas causando ambos, doença cardiovascular e câncer. Considerando essa classificação parece-nos claro que alterações primárias no ECG, mesmo antes do início do tratamento, já podem estar associadas à doença oncológica. Nos demais tipos de COS a doença cardiovascular já foi documentada e o ECG encontra seu lugar no acompanhamento do tratamento.

É muito importante lembrarmos que o ECG documenta uma condução pontual da atividade elétrica do coração e que eventos paroxísticos, sejam bloqueios ou arritmias, poderão não estar presentes. Dessa forma, parece-nos racional seriar ECG a cada ciclo de tratamento, independente da droga utilizada, ou, sempre que houver dúvidas, complementar com a solicitação de Holter 24 horas. Entretanto, a ausência de alterações no Holter 24 horas não exclui a presença de paroxismos de bloqueios ou arritmias e o que prevalecerá será o bom senso médico para conduzir a investigação baseada nas queixas do paciente. Ao analisarmos o COS tipo 2, em especial naqueles pacientes em uso dos inibidores da enzima tirosino-quinase, mesmo na ausência de queixas clínicas, a monitoração do intervalo QTc pelo ECG, utilizando a fórmula de Bazett ou Fridericia, é de vital importância devido ao potencial dessa classe de droga em induzir ao aparecimento de arritmias complexas que podem levar à morte do paciente.

Ecocardiograma com color Doppler

O ecocardiograma é uma das ferramentas diagnósticas de imagem mais relevantes dentro da cardio-oncologia, por ser amplamente disponível, de baixo custo, sem contraindicações e pela sua versatilidade. Mas, antes de entrarmos no mérito do método, é importante discorrer alguns pontos importantes sobre cardio-oncologia e CTX para melhor entendimento dessa sessão. A preocupação pela CTX teve sua ascensão a partir de um marco histórico da oncologia em 2005, quando houve a primeira redução do número total de mortes pelo câncer²¹, aumentando o número de sobreviventes e, com isso, de eventos adversos tardios relacionados ao tra-

tamento oncológico. Estima-se que aproximadamente 30% dos pacientes submetidos a protocolos quimioterápicos apresentarão CTX⁹, podendo alguns eventos ser observados décadas após o término do tratamento²², situação que impõe o acompanhamento multidisciplinar à longo prazo. Cabe ressaltar que o primeiro relato de CTX foi descrito em 1967 em um grupo de crianças portadoras de leucemia submetidas ao tratamento do daunomicina (classe das antraciclina²³. Entretanto, a CTX vai muito além da queda da FEVE observada em 21,8% dos pacientes submetidos a quimioterapia²⁴, o seu fenótipo pode englobar quaisquer alterações estruturais e funcionais das estruturas do coração, como arritmias, hipertensão pulmonar, disfunção ventricular, pericardite, lesão valvar e coronariana^{25,26}, situação que reforça a necessidade de uma boa prática clínica no sentido de eleger o melhor método de acompanhamento de forma individualizada. No entanto, é preciso que o clínico tenha “familiaridade” com a técnica de alguns exames (ecocardiografia, medicina nuclear, ressonância magnética ou angiotomografia de artérias coronárias) que ele poderá solicitar, a fim de evitar desperdícios e erros na escolha da melhor prática clínica.

A ecocardiografia, englobando suas inúmeras técnicas para avaliação das diversas estruturas cardíacas (modo-M, modo-bidimensional (2D), tridimensional (3D), color Doppler, Doppler tecidual, *strain*), pode ser considerada a principal responsável pelos avanços na prevenção e tratamento da CTX. Apesar das técnicas 3D e SGL não estarem amplamente disponíveis no nosso país, representam na atualidade os melhores recursos para diagnóstico e acompanhamento do CTX que se manifesta pela redução da FEVE²⁷. Quando nos referimos ao acompanhamento da FEVE, o maior estudo multicêntrico, randomizado, de intervenção, guiada por duas estratégias de monitorização, comparou a técnica de avaliação da FEVE pela metodologia tridimensional (3D) e pelo *strain* global longitudinal (SGL), ocasião que demonstrou a superioridade em favor do SGL na identificação do dano miocárdico precoce e diagnóstico da CTX ainda na sua forma subclínica (27). Apesar do novo ponto de corte do SGL para o diagnóstico de CTX ter sido reduzido para valores abaixo de 12%, de acordo com o estudo anteriormente citado, é de elevada importância considerar também a queda relativa do SGL durante o tratamento, pois essa poderá ser uma informação adicional para tomada de decisão nos pacientes independente do estágio de IC quando presente. Importante considerar que quadros de anemia, desidratação, hipertensão arterial, presença de arritmias, transtornos da tireoide podem interferir na análise das técnicas de avaliação de desempenho da função ventricular. Situação oposta poderá acontecer no paciente com queda progressiva da FEVE ou SGL e quadro clínico assintomático, onde recomenda-se repetir o exame, aplicando a mesma técnica, no intervalo de 3 semanas. Caso a FEVE

ainda se apresente entre 40-50% cabe ao cardiologista otimizar o tratamento medicamentoso, entretanto, se a FEVE for inferior a 40%, deve-se considerar uma discussão multidisciplinar a fim de rever o protocolo de tratamento quimioterápico, em face da elevada possibilidade de eventos cardiovasculares^{9,26}. O Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia²⁵ recomenda a realização do ecocardiograma no acompanhamento dos pacientes em tratamento quimioterápico da forma a seguir:

- Antracíclico: pré-tratamento; ao término, ou a cada aumento de 50 mg/m² após 240 mg/m²; após 6 meses e então anualmente por tempo indeterminado;
- Trastuzumabe e inibidores da tirosinoquinase: pré-tratamento; a cada 3 meses; ao término do tratamento e então conforme indicação clínica;
- Antracíclicos com anti-HER2: pré-tratamento; após o término do antracíclico; seguir a cada três meses até o término do anti-HER2 e, então, anualmente por tempo indeterminado;
- Inibidores de check-point: realizar pré-tratamento e repetir conforme indicação clínica.

A tendência é que novas técnicas de aquisição de imagens pela ecocardiografia surjam a cada dia, auxiliando e aperfeiçoando o diagnóstico, cada vez mais precoce, das CTXs. Entretanto, é importante lembrar que o método é operador dependente e requer “janelas” adequadas para uma boa aquisição de imagens.

Ressonância Magnética Cardiovascular

A Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) é reconhecida como método padrão-ouro na quantificação da massa e função ventricular biventricular, além de sua habilidade única de diferenciação tecidual capaz de sugerir a histologia das massas cardíacas, primárias ou não, assim como as diferenciar de trombos. É capaz de detectar alterações sutis na FEVE resultantes do recebimento da quimioterapia potencialmente cardiotoxic²⁸ (como: antraciclina, trastuzumab, e outros), com vantagem de ter alta resolução, ser acurada e reprodutível, com baixa variabilidade entre observadores (em torno de 4%), e sem limitação por “janela acústica” inadequada. Por não utilizar radiação ionizante, pode ser feita de forma seriada, sendo assim atraente como ferramenta de seguimento.

Possibilita diagnóstico de acometimento mesmo subclínico da disfunção contrátil, onde quedas na FEVE podem ser diagnosticadas nos primeiros meses do início da terapia, após até mesmo de 1 ou 2 doses do quimioterápico²⁹. Demais alterações estruturais (edema miocárdico, infiltração, fibrose macroscópica e/ou intersticial, expansão do espaço extracelular) são estudadas através das sequências de realce tardio, do Mapeamento paramétrico (Mapas T1 e T2) e avaliação de SGL (deformação fibra miocárdica), cruciais uma vez que

mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar anormalidades ventriculares estruturais ou funcionais, com impacto prognóstico^{30,31}.

A RM tem como desafios e desvantagens, além do custo e disponibilidade do método, a necessidade de múltiplas apneias expiratórias para aquisição de imagens, que resulta em longos exames e reduzida tolerabilidade, um desafio aos pacientes sintomáticos ou claustrofóbicos. Sequências de Mapeamento T1 e T2 ainda apresentam baixa disponibilidade, e necessitam de padronização e definição de valores normais para cada aparelho de cada serviço, sendo recomendado que exames seriados sejam sempre feitos no mesmo aparelho para evitar que haja erro da interpretação na variação dos valores³². Avaliação de *strain* miocárdico por RMC se encontra em fase de pesquisa e validação para uso clínico, ainda não amplamente disponível para uso difundido.

Tomografia Computadorizada do Coração

A tomografia computadorizada do coração (TC) é método de alta resolução espacial, de rápida realização, amplamente difundido, que tem grande utilidade no paciente oncológico, tanto para diagnóstico como para seguimento. Tumores são identificados e caracterizados com facilidade, assim como seu comportamento invasivo. A TC é um método que faz parte do estadiamento de diversos tipos de neoplasias e permite o estudo não apenas das alterações cardiovasculares, mas ainda a presença de lesões em órgãos adjacentes.

A avaliação acurada por TC permite identificar mesmo alterações discretas nas estruturas cardíacas decorrentes da repercussão da terapia quimio/radioterápica, como: calcificações ou efusões, alterações estruturais valvares, pericárdicas e vasculares³³. Doença arterial coronariana pré-existente ou precoce/acelerada, por reflexo da radioterapia, pode ser estudada por intermédio do escore de cálcio e da angiotomografia de artérias coronárias (TCA), com seu elevado valor preditivo negativo³⁴. A TC permite adicionalmente o planejamento de procedimentos intervencionistas, valvares ou de revascularização, e a estratificação de pacientes com dor torácica e suspeita de síndrome coronariana aguda em diversos cenários.

A TC apresenta a desvantagem do uso de radiação ionizante, ao passo que a TCA necessita do uso contraste iodado intravenoso para sua realização. A colaboração do paciente na realização de apneias consistentes e o controle de sua frequência cardíaca é necessária, para que sejam evitados artefatos de movimento que dificultem a interpretação das imagens, artefatos esses mitigados por aparelhos de última geração, nem sempre disponíveis³⁵.

Medicina Nuclear –

A Medicina Nuclear (MN) para monitorização da FEVE pelo MUGA (*multigated acquisition*) durante a qui-

mioterapia para diagnosticar CTX vem perdendo seu espaço por alguns motivos: custo elevado; uso de radiação; exame laborioso e demorado; não fornece informações adicionais além da FEVE como avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo; valvopatias; pericárdio; hipertensão pulmonar. Porém, a MN é muito mais amplo que apenas o MUGA. A avaliação da presença de isquemia miocárdica ou áreas com suspeita de fibrose tem seu lugar bem estabelecido na MN³⁶, mas encontra suas limitações como ferramenta de uso repetitivo no acompanhamento da CTX. Por último, existe a aplicabilidade da tomografia por emissão de pósitron, utilizando glicose marcada (PET-CT FDG), no contexto de suspeita de implante secundário pericárdico, ou miocárdico^{36,37}.

REFERÊNCIAS

- Karlstaedt A, Barrett M, Hu R, Gammons ST, Ky B. Cardio-Oncology. JACC: Basic to Translational Science. 2021 Aug;6(8).
- Altena R, Hubbert L, Kiani NA, Wengström Y, Bergh J, Hedayati E. Evidence-based prediction and prevention of cardiovascular morbidity in adults treated for cancer. Cardio-Oncology. 2021 Dec 28;7(1).
- Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. Circulation. 2005;112(24).
- Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: Perspectives on recent research. Vol. 61, Cellular and Molecular Life Sciences. 2004.
- Vazdar L, Gabrić ID, Kruljac I, Pintarić H, Šeparović R, Kirigin Biloš LS, et al. Influence of Ile655Val polymorphism on trastuzumab-induced cardiotoxicity in early-stage HER2 positive breast cancer. Scientific Reports. 2021;11(1).
- Cresti N, Jamieson D, Verrill MW, Pinkilgton M, Boddy A v. Fcy-receptor IIa polymorphism and cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15_suppl).
- Stanton SE, Ward MM, Christos P, Sanford R, Lam C, Cobham M v., et al. Pro1170 Ala polymorphism in HER2-neu is associated with risk of trastuzumab cardiotoxicity. BMC Cancer. 2015;15(1).
- Krajinovic M, Elbared J, Drouin S, Bertout L, Rezgui A, Ansari M, et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenomics Journal. 2016;16(6).
- Hajjar LA, Costa IBS da S da, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020;115(5).
- Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: What have we learned? Cardiology. 2012;121(3).
- Mair J, Wagner I, Morass B, Fridrich L, Lechleitner P, Dienstl F, et al. Cardiac Troponin I Release Correlates with Myocardial Infarction Size. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 1995;33(11).
- Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Circulation. 2005;111(8).
- Vaz HA, Guimaraes RB, Dutra O. Challenges in high-sensitive troponin assay interpretation for intensive therapy. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2019;31(1).
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. Circulation. 2004 Jun 8;109(22).
- Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2006 Apr;50(2).
- Passino C, Poletti R, Fontana M, Vergaro G, Prontera C, Gabutti A, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2008 Jan 1;46(11).
- Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. Heart Failure Reviews. 2014 Aug 24;19(4).
- Hajjar LA, Costa IBS da S da, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020 Nov 18;115(5).
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. Vol. 56, Journal of the American College of Cardiology. 2010.
- de Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. Cardio-Oncology. 2021;7(1).
- DeVita VT, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. New England Journal of Medicine. 2012 Jun 7;366(23).
- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2017 Jun;70(6).
- Tan C, Tasaka H, Yu K-P, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. Cancer. 1967;20(3).
- Jones DN, Jordan JH, Meléndez GC, Lamar Z, Thomas A, Kitzman DW, et al. Frequency of Transition From Stage A to Stage B Heart Failure After Initiating Potentially Cardiotoxic Chemotherapy. JACC: Heart Failure. 2018 Dec;6(12).

CONCLUSÃO

O potencial cardiotóxico das drogas quimioterápicas impõe uma forte união das especialidades de cardiologia e oncologia, com o propósito comum de oferecer maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos portadores de câncer. A clínica se mantém soberana na tomada de decisões, balizada com o indispensável auxílio dos métodos auxiliares no diagnóstico e tratamento. Sabemos que o exercício da medicina sofre com limitações regionais de recursos tecnológicos - situação que não é reservada apenas ao nosso país - e as tomadas de decisões, nesses casos, deverão ser baseadas nos recursos locais e o indispensável bom senso da equipe médica.

25. Melo MDT de, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira V de M, Saleh MH, et al. Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021 Sep 27;
26. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;
27. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Feb;77(4).
28. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017 Dec 24;19(1).
29. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018 Aug;11(8).
30. Muehlberg F, Funk S, Zange L, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Blaszczyk E, Schulz A, et al. Native myocardial T1 time can predict development of subsequent anthracycline-induced cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*. 2018 Aug;5(4).
31. Haslbauer JD, Lindner S, Valbuena-Lopez S, Zainal H, Zhou H, D'Angelo T, et al. CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. *International Journal of Cardiology*. 2019 Jan;275.
32. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013 Dec 14;15(1).
33. Hajjar LA, da Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology guideline-2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020 Nov 1;115(5):1006-43.
34. Rosmini S, Aggarwal A, Chen DH, Conibear J, Davies CL, Dey AK, et al. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: an update on recent clinical applications. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021 Mar 22;22(4).
35. Mohareb MM, Qiu F, Cantor WJ, Kingsbury KJ, Ko DT, Wijeyesundera HC. Validation of the Appropriate Use Criteria for Coronary Angiography. *Annals of Internal Medicine*. 2015 Apr 21;162(8).
36. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nature Reviews Cardiology*. 2020 Jul 24;17(7).
37. Omland T. Cardio-Protective Therapy in Cardio-Oncology: Quo Vadis? *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9).

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Periodicidade: Trimestral

A missão da Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia é a de publicação de trabalhos de pesquisadores nacionais e internacionais, relacionados à Cancerologia, sendo os mesmos de responsabilidade dos autores.

Proibida a reprodução, mesmo que parcial, sem a devida autorização do editor, assim como a utilização para fins comerciais de matéria publicada. Todos os manuscritos deverão ser submetidos à apreciação para aprovação, com exclusividade nesta revista.

SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Todos os trabalhos submetidos são revisados. Os artigos recebidos são enviados para 2-4 revisores, que são solicitados a devolver a avaliação em 15 dias. Após o recebimento dos pareceres os autores têm 15 dias de prazo para responderem à revisão. Artigos sem resposta no prazo de seis meses deverão ser submetidos.

Aos autores são solicitadas as garantias que nenhum material infrinja direito autoral existente ou direito de uma terceira parte.

INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos poderão ser enviados para o e-mail: reda.ambito@gmail.com, exceto o documento de Cessão de Direitos Autorais, devidamente assinado pelo(s) autor(es), que deverá ser encaminhado por correio convencional para o endereço da SBC (Rua Pará , 197 – Pituba – Salvador – BA – CEP 41830-070). No corpo do e-mail deve constar a exclusividade para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, caso o artigo seja aprovado. Os artigos devem ser enviados em português. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesse financeiros e outros; bem como agradecer todo o apoio financeiro ao estudo bem como foto dos autores.

Aprovação para Publicação: Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações de padronização editorial, que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta. Quando não aceitos, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor.

FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação e deve ser enviado em português e inglês.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e seus títulos e ligações à Sociedade ou Instituições, (

Universidades, Faculdades, Hospital ou Departamento, Mini-currículos não serão aceitos) . Autor de correspondência : Nome, endereço, CEP, cidade, estado, país e endereço eletrônico.

Resumo: Deverá conter no máximo 250 palavras e elaborado de forma estruturada. Para artigos de Pesquisa e Ensaio Clínicos incluir: Justificativa e Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Incluir até seis descritores. Recomenda-se a utilização do DeCS – Descritores em Ciência da Saúde da Birene, disponível em <http://desc.bvs.br/>.

Abstract: A versão do resumo em inglês deve ser encaminhada junto ao artigo. Incluir até seis keywords.

Corpo do Texto: Organizar o texto de acordo com os tipos de artigos descritos abaixo. Em artigos originais com humanos ou animais deve-se informar os aspectos éticos além do nº do processo e ano do Comitê ou Comissão de ética da Instituição.

CATEGORIA DE ARTIGOS

Além dos artigos originais que tem prioridade, a Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, publica revisões, atualizações, relato de casos e cartas ao editor. Nomes genéricos dos fármacos devem ser usados. Quando nomes comerciais são usados na pesquisa, esses nomes devem ser incluídos entre parênteses no capítulo MÉTODOS .

Artigos originais: são contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original inédita, que possam ser replicadas e ou generalizadas. Devem atender os princípios de originalidade e clareza da questão norteada, Justificativa e Objetivos. Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Figuras e Tabelas e Referências Bibliográficas.

Revisões: Avaliação crítica sistematizada da literatura e ou reflexão sobre determinado assunto, devendo conter conclusões. O procedimento adotado e a delimitação do tema devem estar incluídos. Para artigos de revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusão.

Relato de casos: estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes no fenômeno estudado. A apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Descritores: Para todos os artigos, indicar os Descritores. Recomenda-se a utilização do DECS – Descritores em Ciência da Saúde da Birene, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

Summary: A versão do resumo para o inglês deve ser enviado.

Texto: Iniciar o texto de acordo com o tipo de artigo.

Deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Conteúdo, Conclusão e Referências. Não deve exceder a 40 referências.

ABREVIATÓES

Por favor, lembre que, apesar de muitos de nossos leitores serem especialistas, eles podem não ser especialistas na sua área e, assim é necessário explicar toda a terminologia e acrônimos a primeira vez que eles são usados. Por favor, providencie uma lista alfabética de todas as abreviações.

Referências: A Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia adota as "Normas Vancouver", disponível em <http://www.icmje.org>, como referência para a veiculação de seus trabalhos. Use as abreviações de revistas encontradas no Index Medicus/MedLine.

Elas devem ser dispostas no texto em ordem sequencial numérica, sendo obrigatória a sua citação (sobrescritas, sem parêntesis). Evitar a citação do nome do autor em destaque. Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em Eventos Médicos. As referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, incluir "em processo de publicação", indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas.

Devem ser citados até três autores e, a seguir, et al. O título do periódico deverá ter seu nome abreviado.

Exemplos de referências:

Artigos de revistas:

1 autor - Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988;33(1):289-90.

2 autores - Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth 1993;70(1):434-9.

Mais de 3 autores - Gimenes RO, Previato BL, Claudio PDS, et al. Impacto do programa escola de coluna em indivíduos com hérnia de disco lombar. Rev Dor 2008;9(2):1234-41.

ILUSTRAÇÕES

É obrigatória a sua citação no texto. Enumerar gráficos, figuras, tabelas e quadros em algarismos arábicos, elas deverão conter título e legenda. Indicar no texto, o local preferencial de entrada de cada ilustração (Entra Figura x, por exemplo). O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração. Sinais gráficos utilizados nas tabelas ou gráficos devem ter sua correlação mencionada no rodapé. Gráficos, Figuras e Tabelas devem ser enviadas separadas do texto principal do artigo. A qualidade dos gráficos e figuras é de responsabilidade dos autores.

FORMATO DIGITAL

A Carta de submissão, o manuscrito, e tabelas deverão ser encaminhadas no formato DOC (padrão Windows Word); figuras em barras ou em linhas deverão ser encaminhadas em Excel (extensão XLS). Fotos deverão ter resolução mínima de 300 DPI, em formato JPEG.



www.sbcancer.org.br