

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Sarcomas

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Sarcomas

DOC



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ

(21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br

www.somosadoc.com.br

atendimento@universodoc.com.br

CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes, Mariana Lopes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Revisor

Bruno Aires

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira, Karina

Maganhini e Sâmya Nascimento

Produção gráfica

Alberto Davis, Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). David, Bruna; Cardoso, Carolina; Pereira, Emilio; Gregianin, Lauro.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Sarcomas/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-190-3

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Sarcomas. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. David, Bruna; V. Cardoso, Carolina; VI. Pereira, Emilio; VII. Gregianin, Lauro.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda

Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e
Pescoço

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha

Coordenador do módulo Oncogenética e
Diagnóstico de Precisão

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências
oncológicas, Cirurgias Oncológicas e
Radioterapia

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema
Nervoso Central

Denis Jardim

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci

Coordenador do módulo Neoplasias
Hematológicas

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia,
Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica
e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

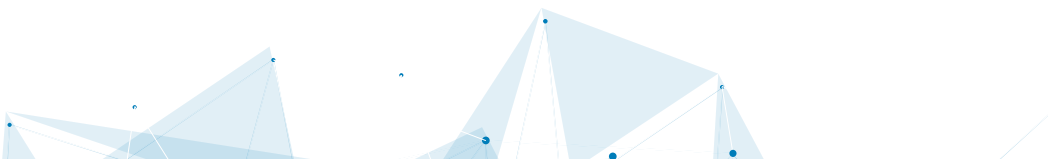
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos
e Oncogeriatría

Victor Hugo de Jesus

Coordenador do módulo Tumores
Gastrointestinais

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10	Capítulo 1 Sarcomas de partes moles
38	Capítulo 2 Rabdomiossarcoma
54	Capítulo 3 Sarcoma de Kaposi
61	Capítulo 4 Tumor desmoide
68	Capítulo 5 Sarcomas ultrarraros
86	Capítulo 6 GIST
97	Capítulo 7 Osteossarcoma
109	Capítulo 8 Sarcoma de Ewing
115	Capítulo 9 Condrossarcoma



PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone - Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu - Secretario Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Dr^a. Bruna David

Oncologista clínica da Oncoclínicas RJ; oncologista de Pesquisa Clínica no Instituto Nacional de Câncer (INCA); membro do Comitê de Especialidades SBOC - braço Sarcoma; membro fundador do Grupo Brasileiro de Sarcomas; membro do Grupo LACOG-Sarcomas; membro do ESMO Global Policy Committee; membro do College of the European School of Oncology; fellowship Sarcoma e GIST; European School of Oncology - Istituto Nazionale dei Tumori - Milão; master em Tumores Muscoesqueléticos - Universidad Europea - Madrid

Professores



Dr. Emílio Pereira

Patologista; coordenador Nacional de Patologia e Diretor técnico da OC Precision Medicine - Oncoclínicas - SP



Dr. Lauro Gregianin

Oncologista pediátrico da Oncoclínicas - RS. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS)



Capítulo 1

Sarcomas de partes moles

1 – CONTEXTUALIZANDO

Os sarcomas são um grupo heterogêneo de cânceres decorrentes de tecidos moles e ossos. São classificados como cânceres raros, uma vez que sua incidência anual é inferior a seis por 100 mil pessoas, representando 2% de todos os tumores sólidos adultos¹⁻³. Devido ao seu baixo número, representam desafios para o diagnóstico e para a tomada de decisão clínica. O desenvolvimento em pesquisas sobre esses tipos de câncer também é escasso, dificultando a descoberta de novas terapias. Evidências sugerem que a sobrevida para tumores raros, incluindo sarcomas, é pior do que para tumores comuns e que não há igualdade de acesso ao tratamento entre pacientes com esses tumores em diferentes países^{3,4}.

O manejo desses pacientes em centros de referência⁵, redes colaborativas ou ambos, com abordagens multidisciplinares e conhecimentos muito específicos, se faz fundamental. A colaboração local e internacional traz ganhos no que diz respeito ao registro de dados, ao desenvolvimento de pesquisa clínica e translacional e, conseqüentemente, melhor prognóstico para esses pacientes, especialmente em países com poucos recursos e grande território, como o Brasil^{6,7}.

2 – INTRODUÇÃO

O termo “partes moles” pode ser definido como tecido extraesquelético, não epitelial, excluindo o sistema reticuloendotelial, glia e tecido de suporte do parênquima de vários órgãos. É representado pelos músculos esqueléticos e pelos tecidos adiposo e conjuntivo, juntamente com os vasos que nutrem esses tecidos e o sistema nervoso periférico. Embriologicamente, os tecidos moles são derivados principalmente do mesoderma, com alguma contribuição do neuroectoderma.

Os tumores de partes moles são um grupo altamente heterogêneo, classificados por sua linha de diferenciação de acordo com o tecido adulto ao qual se assemelha. Dentro das várias categorias, os tumores de partes moles são geralmente divididos em formas benignas e malignas, embora existam alguns tipos com malignidade intermediária (limítrofe). Os tumores malignos (ou sarcomas) são localmente agressivos e são capazes de crescimento invasivo ou destrutivo, recorrência e metástases à distância. Porém, o termo “sarcoma” não indica a probabilidade ou a rapidez da metástase, sendo importante qualificar sobre o grau de diferenciação ou o grau histológico.

Bem diferenciado e pouco diferenciado são termos qualitativos e, portanto, subjetivos, usados para indicar a maturidade relativa do tumor em relação ao tecido adulto normal. O grau histológico é um meio de quantificar o grau de diferenciação pela aplicação de um conjunto de critérios histopatológicos. Normalmente, sarcomas bem diferenciados são neoplasias de baixo grau, enquanto

sarcomas pouco diferenciados são de alto grau. Os tumores de malignidade intermediária ou limítrofe geralmente são caracterizados por recorrência frequente e raramente metastatizam⁸.

3 – INCIDÊNCIA

Como dito anteriormente, são raros e constituem menos de 1,5% de todos os cânceres, com uma incidência anual de cerca de seis por 100 mil pessoas. A julgar pelos dados disponíveis, a incidência e a distribuição dos sarcomas de partes moles parecem ser semelhantes em diferentes regiões do mundo. Os sarcomas de partes moles podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas a maioria surge nos grandes músculos das extremidades, na parede torácica, no mediastino ou no retroperitônio. Eles ocorrem em qualquer idade e, como acontece com os carcinomas, são mais comuns em pacientes mais velhos.

Sarcomas de partes moles ocorrem com mais frequência em homens, mas as incidências relacionadas ao sexo e à idade variam entre os subtipos histológicos. Sarcoma pleomórfico indiferenciado e lipossarcoma são os sarcomas de partes moles mais comuns em adultos, representando 35% a 45% de todos os sarcomas. Rbdomiossarcoma e neuroblastoma são os sarcomas de partes moles mais frequentes na infância.

4 – CLASSIFICAÇÃO, GRADUAÇÃO E ESTADIAMENTO

O desenvolvimento de uma classificação histológica abrangente e útil de tumores de partes moles tem sido um processo relativamente lento. As classificações anteriores foram amplamente descritivas e baseadas mais na configuração nuclear do que no tipo de células tumorais. Termos como “sarcoma de células redondas” e “sarcoma de células fusiformes” podem ser convenientes para o diagnóstico, mas devem ser desencorajados, pois transmitem poucas informações sobre a natureza e o comportamento potencial de um determinado tumor.

As classificações mais recentes têm se baseado principalmente na linha de diferenciação tecidual, ou seja, no tipo de tecido formado pelo tumor e não no tipo de tecido do qual o tumor teoricamente surgiu. A classificação usada deve seguir a orientação da classificação revisada da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2020⁹. A maioria dos tumores mantém o mesmo padrão de diferenciação nas lesões primárias e recorrentes, mas ocasionalmente pode mudar o seu padrão de diferenciação ou pode até se desdiferenciar ao longo de várias linhagens celulares. Com algumas exceções, apenas o tipo histológico não fornece informações suficientes para prever o curso clínico de um sarcoma e, portanto, deve ser acompanhado por informações de classificação e de estadiamento.

O sistema francês de classificação de sarcomas, publicado por Trojani *et al* em 1984, foi desenvolvido pelo French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC). Com base em uma análise multivariada de características histológicas, uma combinação de diferenciação celular, índice mitótico e extensão da necrose tumoral foi determinada como o parâmetro mais útil para a classificação do sarcoma. Esse sistema atribui uma pontuação a cada parâmetro e soma as pontuações para uma série combinada (tabela 1).

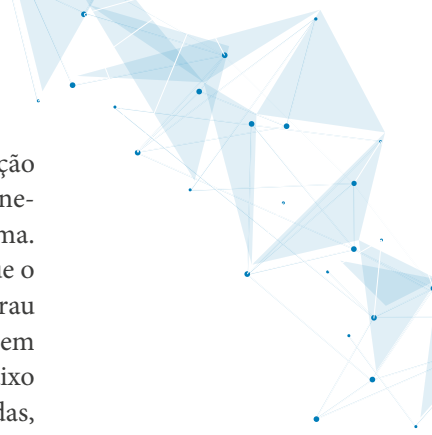
Esse estudo concluiu que o grau histológico foi o fator mais importante para prever as taxas de sobrevivência. Embora o sistema francês se baseie em uma avaliação equilibrada de parâmetros (pontuação de diferenciação, índice mitótico e extensão da necrose), sua principal fraqueza está na atribuição da pontuação de diferenciação, que é definida como a extensão em que um tumor se assemelha ao tecido mesenquimal adulto (pontuação 1), a extensão em que o tipo histológico é conhecido (pontuação 2) ou a observação de que o tumor é indiferenciado (pontuação 3).

Apesar de uma lista das pontuações de diferenciação para os tumores comuns tenha sido relatada, a justificativa para algumas dessas pontuações não são claras. Também deve ser lembrado que esse sistema foi derivado de ressecções de tumores não modificados por terapia prévia, uma situação que não é análoga a nossas práticas atuais, fortemente voltadas para a classificação em biópsias ou em amostras de ressecção após radiação pré-operatória ou quimioterapia. Mesmo com esses problemas, o sistema francês é o sistema de classificação mais amplamente usado para sarcomas em todo o mundo¹⁰.

Tabela 1. Graduação histológica de acordo com FNCLCC

Diferenciação tumoral	
Escore 1	Muito semelhante ao tecido normal
Escore 2	Tipo histológico é incerto
Escore 3	Embrionário ou indiferenciado, diferenciação incerta
Índice mitótico por 10 CGA	
Escore 1	Nenhuma a nove mitoses
Escore 2	Dez a 19 mitoses
Escore 3	Mais de 20 mitoses
Necrose tumoral (microscópica)	
Escore 1	Sem necrose
Escore 2	< 50%
Escore 3	> 50%
Grau histológico	Grau 1 – escore total: 2 ou 3 pontos
	Grau 2 – escore total: 4 ou 5 pontos
	Grau 3 – escore total: 6 a 8 pontos

CGA: campos de grande aumento



Apesar do uso generalizado de alguma forma de sistema de classificação em diagnóstico e tratamento de sarcomas, os especialistas concordam que nenhum sistema de classificação funciona bem em todos os tipos de sarcoma. Há várias razões para isso. Na situação mais óbvia, existem sarcomas em que o subtipo histológico essencialmente define o comportamento e, portanto, o grau torna-se redundante. Essa situação é melhor ilustrada pelo lipossarcoma bem diferenciado (tumor lipomatoso atípico), um tumor inerentemente de baixo grau, não metastatizante, e pela maioria dos sarcomas de células redondas, como, por exemplo, o rabdomiossarcoma alveolar, que são inerentemente de alto grau. Também problemáticos são os sarcomas raros considerados difíceis, senão impossíveis, de classificar. Sarcoma epitelióide, sarcoma de células claras e sarcoma alveolar de partes moles são os exemplos mais frequentemente citados de sarcomas não graduáveis.

Embora haja essas limitações, a classificação continua sendo uma das maneiras mais poderosas e baratas de avaliar o prognóstico de um sarcoma, sendo atualmente considerada um importante preditor independente de metástase nos principais tipos histológicos dos sarcomas de partes moles em adultos. Consequentemente, o grau deve ser fornecido pelo patologista, sempre que possível, embora não deva ser considerado um substituto para um diagnóstico histológico preciso. A classificação, assim como o diagnóstico de sarcomas de partes moles, requer material histológico representativo, bem fixado e bem corado, que deve ser obtido antes da terapia neoadjuvante, porque esse processo altera muitas das características necessárias para uma classificação precisa.

Vários sistemas de estadiamento foram desenvolvidos para os sarcomas de partes moles na tentativa de prever o prognóstico e avaliar a terapia, estratificando tumores semelhantes de acordo com os fatores prognósticos, como grau histológico, tamanho do tumor, compartimentação do tumor e presença ou ausência de metástase. O sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é o mais amplamente utilizado.

5 – PADRONIZAÇÃO DOS LAUDOS DE SARCOMAS DE PARTES MOLES

O Colégio Americano de Patologistas (CAP), em conjunto com um grupo de patologistas especialistas em tecidos moles, propôs um método padronizado de relatar amostras de biópsia e ressecção para os sarcomas. As três informações mais importantes que o patologista fornece em um laudo de patologia cirúrgica, além do diagnóstico de sarcoma, são o grau, o tamanho e a profundidade da lesão.

Dados importantes do laudo de sarcoma de partes moles

Tamanho: as dimensões máximas de um tumor devem ser dadas em unidades métricas e em três dimensões, se possível.

Localização e profundidade: esses parâmetros devem indicar se o tumor é superficial (acima da fáscia), profundo (abaixo da fáscia ou no músculo) ou em uma cavidade corporal. Para fins de estadiamento, as lesões profundas são definidas como aquelas nos músculos, em uma cavidade corporal ou na cabeça e pescoço.

Margens: as margens ideais podem variar de acordo com o subtipo histológico. Porém, em via de regra, sarcomas excisados com uma margem inferior a 1,5cm a 2cm são propensos a recorrência local, a menos que sejam contornados por fáscia não alcançada ou por periósteo. Por esse motivo, todas as margens positivas devem ser relatadas, bem como a distância daquelas que são consideradas próximas (< 2cm). Margens positivas implicam em uma chance maior de metástases à distância, com alto risco em sarcomas de extremidades.

Necrose: como a necrose é parte integrante de alguns sistemas de classificação (incluindo o FNCLCC), é útil indicar se a necrose está ausente, microscopicamente presente ou macroscopicamente presente. Se macroscopicamente presente, deve-se fornecer alguma estimativa de valor. No entanto, os sistemas de classificação que dependem da avaliação da necrose implicam no exame de espécimes cirúrgicos que não foram alterados por irradiação pré-operatória ou por quimioterapia. Depois de administrada a terapia, é difícil saber até que ponto a necrose é espontânea em comparação com a induzida pelo tratamento. No entanto, se irradiação pré-operatória ou quimioterapia foi realizada, deve estar registrada no laudo anatomopatológico a quantidade de tumor viável.

Testes auxiliares: o relatório deve indicar se o tecido foi arquivado para uso futuro (banco de tecidos) ou encaminhado a outros laboratórios para testes adicionais ou consulta.

Informação opcional: o laudo anatomopatológico dos sarcomas de partes moles pode registrar várias outras características do tumor, incluindo índice mitótico, invasão vascular, natureza da margem (circunscrita e expansiva ou infiltrante) e presença de infiltrado inflamatório ou de uma lesão benigna pré-existente (por exemplo, sarcoma surgindo de um neurofibroma). Nenhuma dessas informações adicionais se traduz diretamente no manejo do paciente e, portanto, esses dados são considerados opcionais no relatório. Embora a taxa mitótica não precise ser relatada, ela é avaliada como parte da classificação de um sarcoma¹¹.

6 – PATOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA DOS TUMORES DE PARTES MOLES

Neoplasias humanas apresentam uma ampla variedade de alterações genéticas, a maioria das quais surgindo após a concepção, as chamadas mutações somáticas. Os tipos e os padrões de mutação são altamente variáveis e heterogêneos entre diferentes entidades tumorais, variando de mudanças de ploidia a substituições de base única e alterações epigenéticas^{12,13}. Algumas das mutações associadas a neoplasias são promíscuas por serem encontradas em vários tipos de tumor, enquanto outras parecem ser específicas da doença, às vezes até patognomônicas. Estes últimos tipos de mutação, mostrando uma forte associação com um fenótipo de tumor particular, podem ser explorados para fins de diagnóstico clínico.

De fato, as análises genéticas são agora rotineiramente usadas como um complemento às investigações morfológicas e imuno-histoquímicas tradicionais no diagnóstico de muitas neoplasias, incluindo tumores de partes moles. Também é bem conhecido que certos tipos de mutação têm um forte impacto sobre a agressividade das células tumorais e que o status da mutação deve ser avaliado para selecionar o tipo correto de tratamento. Portanto, para muitos tumores com biomarcadores conhecidos, a caracterização genética, comumente conhecida como patologia molecular, agora é parte integrante dos cuidados, contribuindo para melhorar a precisão do diagnóstico, a estratificação do tratamento e a avaliação da resposta ao tratamento.

Da mesma forma, as análises genéticas demonstraram que a variação clínica e biológica entre os tumores de partes moles se reflete em seus genótipos e a adição de informações genéticas melhora significativamente a precisão diagnóstica. Ainda assim, muitos tipos de tumores de partes moles, incluindo sarcomas, permanecem pouco investigados e o uso de dados genéticos para a estratificação do tratamento está muito aquém do modo como a genética molecular faz parte integrante do tratamento de pacientes com leucemias e carcinomas. Recomenda-se que as análises morfológicas e imuno-histoquímicas de tumores de partes moles devam ser complementadas por patologia molecular quando o diagnóstico histológico específico é duvidoso, quando a apresentação clínico-patológica é incomum ou quando a informação genética pode ter relevância prognóstica ou preditiva.

Mutações germinativas (constitucionais) predispondo a tumores de partes moles

As mutações da linha germinativa, também conhecidas como mutações constitucionais, são alterações genéticas já presentes na concepção (ou seja, no zigoto). Sabe-se que várias dessas mutações estão associadas a um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores de partes moles. Embora a

predisposição hereditária ao câncer seja geralmente causada por pequenas variantes genéticas, os rearranjos cromossômicos constitucionais também podem ocasionalmente levar a um aumento do risco de tumores de partes moles.

Por várias razões, é clinicamente importante reconhecer as síndromes cancerosas monogênicas. Primeiro, a mutação subjacente pode afetar a escolha do tratamento. Por exemplo: o uso mais cauteloso de radioterapia é recomendado no tratamento de sarcomas em pacientes com mutações nos genes TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) ou RB1^{14,15}. Embora as síndromes clinicamente reconhecidas representem apenas uma pequena minoria de sarcomas de partes moles, exceto para tumores malignos da bainha do nervo periférico (metade dos quais surgem em pacientes com neurofibromatose tipo 1 – NF1), outros tipos de mutações constitucionais, isoladamente ou em combinação, podem responder por proporções mais substanciais.

Mutações somáticas em tumores de partes moles: conceitos gerais

A teoria da mutação somática do câncer, apresentada pela primeira vez há mais de um século, estipula que a transformação neoplásica é causada por alterações genéticas. A validade dessa hipótese foi demonstrada por meio de vários estudos, sendo, agora, comumente aceito que todas as neoplasias surgem por meio de mutações. Na maioria dos casos, várias mutações são necessárias para atingir as vantagens proliferativas que separam as células neoplásicas de suas contrapartidas normais.

Conforme descrito por Hanahan e Weinberg¹⁶, as células neoplásicas devem se tornar autossuficientes em sinais de crescimento, desenvolver sensibilidade reduzida a sinais inibidores de crescimento e serem capazes de escapar da apoptose (morte celular programada). Além disso, conforme o tumor cresce, ele deve ser capaz de induzir suprimento vascular (angiogênese), além de adquirir a capacidade de invadir os tecidos circundantes e se espalhar para outros locais. Uma vez que é improvável que todas essas características sejam alcançadas por meio de uma única mutação, também foi sugerido que um aumento da taxa de mutação (instabilidade genética), permitindo a rápida evolução de subpopulações com aumento de aptidão, seja um pré-requisito, pelo menos para lesões malignas¹⁷.

Na verdade, a maioria dos tumores, especialmente os malignos, apresenta numerosas mutações nos níveis cromossômicos e de nucleotídeos. Porém, apenas algumas contribuem para o desenvolvimento do tumor, chamadas de mutações condutoras (*driver mutations*). A maioria das mutações são consideradas mutações passageiras (*passenger mutations*), com pouco ou nenhum impacto na tumorigênese ou na progressão do tumor. Quanto mais complexo o genoma de uma neoplasia, mais difícil é distinguir mutações condutoras de passageiras.

Três categorias principais de genes com mutações condutoras podem ser discernidas: aquelas que positiva (oncogenes) ou negativamente (genes supressores

de tumor) regulam o crescimento e a sobrevivência celular e aquelas que estão envolvidas na manutenção da estabilidade genômica (genes zeladores – *caretaker genes*). Embora útil como termos gerais, essa designação depende do contexto. Assim, alguns genes (por exemplo, RET e TP53) podem atuar como oncogenes e genes supressores de tumor, dependendo do tipo de mutação. Mesmo que existam muitas maneiras pelas quais os oncogenes possam se tornar ativados e os genes supressores de tumor sejam inativados, três mecanismos são particularmente importantes no desenvolvimento do tumor: pequenas variantes genéticas (mutações, inserções e deleções de um único nucleotídeo), desequilíbrios cromossômicos (alterações no número de cópias) e fusões gênicas. Todos os três mecanismos ocorrem em tumores de partes moles.

Fusões gênicas

Os rearranjos cromossômicos estruturais reorganizam o material genético e podem, portanto, resultar na justaposição de (partes de) dois genes. Isso, por sua vez, pode levar à tradução de uma proteína desregulada e/ou quimérica. Essas fusões gênicas foram descritas em todos os tipos de neoplasia, incluindo lesões benignas e malignas¹⁸.

O impacto patogênético é desconhecido para a maioria das fusões gênicas relatadas na literatura. Muitas foram descritas apenas uma vez e são acompanhadas por numerosas outras mutações ao nível do cromossomo e, portanto, provavelmente representam eventos passageiros. Outras fusões são detectadas repetidamente, são frequentemente restritas a um ou alguns subtipos morfológicos e estão associadas a relativamente poucas outras mutações, sugerindo que elas representem fortes mutações condutoras.

As primeiras fusões gênicas a serem detectadas em tumores de tecidos moles foram a EWSR1-FLI1 no sarcoma de Ewing, em 1992, e a FUS-DDIT3 em lipossarcoma mixoide, em 1993. Desde então, quase 200 fusões gênicas diferentes foram encontradas, mais da metade sendo recorrente em um subtipo específico. Cerca de um terço de todos os subtipos de tumor de partes moles exibe uma ou mais fusões gênicas recorrentes¹⁸. A tabela 2 mostra fusões gênicas estimadas para ocorrer em pelo menos 10% de um tipo específico de tumor.

Tabela 2. Fusões gênicas recorrentes em tumores de partes moles

Fusões gênicas	Tipo tumoral	Frequência (%)
ACTB-GLI1	Pericitoma com t (7; 12)	100
AHRR - NCOA2	Angiofibroma de tecidos moles	> 50
ASPSR1 - TFE3	Sarcoma alveolar de partes moles	100
BCOR - CCNB3	Sarcoma de células redondas indiferenciadas	> 20
C11ORF95 - MKL2	Lipoma condroide	> 90

Continua

Fusões gênicas	Tipo tumoral	Frequência (%)
CIC - DUX4	Sarcoma de células redondas indiferenciadas	> 25
CIC - DUX4L10	Sarcoma de células redondas indiferenciadas	> 25
CLTC - ALK	Tumor miofibroblástico inflamatório	15
COL1A1 - PDGFB	Dermatofibrossarcoma protuberans	> 95
COL3A1-PLAG1	Lipoblastoma	> 10
COL6A3 - CSF1	Tumor de células gigantes tenossinovial	30
EML4 - ALK	Tumor miofibroblástico inflamatório	10
EP400 - PHF1	Tumor fibromixóide ossificante	45
ETV6 - NTRK3	Fibrossarcoma infantil	> 90
EWSR1 - ATF1	Sarcoma de células claras	> 90
EWSR1 - CREB1	Sarcoma de células claras	> 50
	Fibrohistiocitoma angiomatóide	> 80
EWSR1 - CREB3L1	Fibrossarcoma epitelióide esclerosante	> 60
EWSR1 - CREB3L2	Fibrossarcoma epitelióide esclerosante	> 10
EWSR1 - FLI1	Sarcoma de Ewing	90
EWSR1 - NR4A3	Condrossarcoma mixóide extra-esquelético	70
EWSR1 - WT1	Tumor desmoplásico de pequenas células redondas	> 95
FN1 - EGF	Fibroma aponeurótico calcificante	> 80
FN1 - FGFR1	Tumor mesenquimal fosfatúrico	60
FUS - CREB3L2	Sarcoma fibromixóide de baixo grau (90%)	90
	Híbrido Sarcoma fibromixóide de baixo grau/ Fibrossarcoma epitelióide esclerosante	> 90
FUS - DDIT3	Lipossarcoma mixóide	95
HAS2 - PLAG1	Lipoblastoma	> 10
HEY1 - NCOA2	Condrossarcoma mesenquimal	65
HMGA2 - LPP	Lipoma	15
MIR143 - NOTCH2	Tumor glômico	35
MYH9 - USP6	Fascíte nodular	75
NAB2 - STAT6	Tumor fibroso solitário	> 95
PAX3 - FOXO1	Rabdomiossarcoma alveolar	65
PAX3-MAML3	Sarcoma bifenotípico sinusal	80
PAX7 - FOXO1	Rabdomiossarcoma alveolar	20
SERPINE1 - FOSB	Hemangioendotelioma pseudomiogênico	100
SS18 - SSX1	Sarcoma sinovial	60
SS18 - SSX2	Sarcoma sinovial	35
TAF15 - NR4A3	Condrossarcoma mixóide extra-esquelético	25
TEAD1-NCOA2	Rabdomiossarcoma de células fusiformes congênitas	20
TPM3-ALK	Tumor miofibroblástico inflamatório	15
VGLL2-CITED2	Rabdomiossarcoma de células fusiformes congênitas	30
VGLL2-NCOA2	Rabdomiossarcoma de células fusiformes congênitas	20
WWTR1 - CAMTA1	Hemangioendotelioma epitelióide	90
ZFP36 - FOSB	Hemangioma epitelióide	15

Conclusão

Numerosos marcadores genéticos estão fortemente correlacionados com características morfológicas de tumores de tecidos moles e um número crescente dessas mutações é relevante para a escolha do tratamento. Além disso, a rápida implementação atual de ensaios baseados em NGS no ambiente clínico, bem como em projetos de pesquisa, torna provável que nossa compreensão da patogênese dos tumores de partes moles se expanda dramaticamente durante os próximos anos. Ainda assim, muitos desafios permanecem antes que a genética molecular seja totalmente integrada ao tratamento de pacientes com tumores de tecidos moles. Os pacientes que se beneficiam de análises genéticas auxiliares precisam ser mais bem definidos, com mais estudos, como a investigação do French Sarcoma Group, que mostrou que quase 15% dos sarcomas tiveram diagnósticos refeitos como resultado de achados genéticos¹⁴.

Embora os dados genéticos indubitavelmente possam melhorar o diagnóstico, o que por sua vez influencia o tipo de tratamento, atualmente é menos óbvio até que ponto esses dados melhoram o desfecho do paciente. A maioria dos tumores de partes moles benignos e muitos malignos ainda é tratada principalmente por cirurgia e, indiscutivelmente, se o tumor primário for extirpado radicalmente com margens apropriadas, pouco importa quais alterações genéticas eles apresentam. No entanto, novas opções de tratamento, muitas vezes com base em características genéticas específicas das células tumorais, estão surgindo rapidamente. Portanto, é importante identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar de um rastreamento genético tumoral abrangente. Como o impacto prognóstico de alguns marcadores genéticos, como as mutações KIT e PDGFRA em GIST, será diferente dependendo do tipo de tratamento que o paciente recebe, isso exige uma reavaliação contínua das correlações clínico-genéticas¹⁹.

7 – ESTADIAMENTO

O estadiamento dos sarcomas de partes moles leva em consideração fatores como: T (tamanho do tumor), N (linfonodos) e M (metástases à distância), além de grau histológico, diferenciação tumoral, índice mitótico e porcentagem de necrose tumoral.

Recomenda-se, de forma geral, a realização de exames de imagem para complementar o estadiamento sistêmico dos pacientes e, por vezes, avaliar o melhor local para biópsia. Se o tumor for originário de extremidades, recomenda-se tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do membro afetado. Caso contrário, se estadia com TC de tórax e de abdômen total. Em pacientes com diagnóstico sabido de sarcoma alveolar metastático,

indica-se realização de RM de crânio. Para pacientes portadores de subtipo histológico com predisposição a metástases ósseas, também se indica a realização de RM de coluna total e/ou cintilografia óssea de corpo total.

Mais especificamente, segundo recomendação do NCCN, pede-se: RM (preferível) ou TC para todos os sarcomas de partes moles de extremidades ou cabeça e pescoço, tanto ao diagnóstico quanto no seguimento, sendo que TC de tórax não costuma ser recomendada apenas para os pacientes com diagnóstico de lipossarcoma bem diferenciado. Já no caso dos sarcomas de retroperitônio, indica-se preferencialmente a TC em detrimento à RM²⁰.

Dada à propensão a metástases intra-abdominais e pélvicas, é mandatória imagem abdominal de subtipos histológicos, como angiossarcoma, sarcoma epitelióide e lipossarcoma mixóide. Da mesma forma, dada à propensão às metástases em SNC, recomenda-se a realização de RM de crânio em casos de angiossarcoma e sarcoma alveolar. RM de coluna total também pode ser recomendada para pacientes com diagnóstico de lipossarcoma mixóide.

Apesar do papel do PET não estar bem estabelecido, com resultados de estudos controversos, ele pode ser utilizado para avaliação de resposta ao tratamento oncológico. A redução da intensidade da hiper captação parece estar associada ao prognóstico da doença, tanto em sarcomas de partes moles quanto em sarcomas ósseos²¹.

Aconselhamento genético

Para pacientes com diagnóstico conhecido de algum sarcoma de partes moles, pondera-se aconselhamento genético quando há suspeita de síndromes de câncer hereditário. É de fundamental importância coletar a história familiar de neoplasias em parentes de primeiro, segundo e terceiros graus. Cuidado especial dá-se aos pacientes com estrutura familiar limitada, os quais não é possível coletar uma história próxima da realidade, o que pode falsear a suspeição.

Considera-se testagem para síndrome de Li-Fraumeni, segundo os critérios clássicos, quando: há a combinação de um paciente com diagnóstico de sarcoma com menos de 45 anos **e** parente de primeiro grau diagnosticado com câncer antes dos 45 anos **e** parente (primeiro ou segundo grau, do mesmo lado da família) com diagnóstico de câncer antes dos 45 anos ou com diagnóstico de sarcoma em qualquer idade. Conforme critérios de Chompret, a suspeição de síndrome de Li-Fraumeni considera: indivíduo com diagnóstico de neoplasia que se enquadra naquelas acometidas por pacientes portadores da síndrome (exemplos: sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de SNC, câncer de mama ou tumor de adrenal) antes dos 46 anos de idade **e** pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com diagnóstico de um dos tumores do espectro da síndrome (exceto para câncer de mama) antes dos 56 anos **ou** múltiplos tumores no mesmo indivíduo (exceto múltiplos tumores de mama), dois dos quais pertençam ao

espectro de tumores da síndrome, com primeiro diagnóstico feito antes dos 46 anos ou indivíduo com carcinoma de adrenal ou carcinoma do plexo coróide ou rabdomiossarcoma anaplásico em qualquer idade, independentemente de história familiar ou câncer de mama antes dos 31 anos de idade.

Para pacientes com diagnóstico conhecido da síndrome (mutação patogênica em TP53), recomenda-se acompanhamento rigoroso seguindo critérios de avaliação desde a infância. Sugere-se, dentre outros, avaliação clínica a cada seis a 12 meses e RNM de corpo total anual.

Aproximadamente 12% a 21% dos pacientes com mutação patogênica de TP53 desenvolverão sarcomas de partes moles e a mediana de aparecimento dos tumores varia de acordo com o subtipo histológico.

Quando se trata de tumores desmoides, uma das síndromes a ser considerada para testagem genômica germinativa é a síndrome da adenomatose familiar (AFAP), relacionada à mutação patogênica do gene APC. A síndrome de Gardner, uma variante da AFAP, possui manifestações extra-abdominais como osteomas, cistos cutâneos e tumores desmoides, entre outros. Tumores desmoides são relatados em aproximadamente 7,5% a 16% dos portadores de AFAP. Não há consenso sobre o que é o diagnóstico clínico da AFAP, podendo ser considerada em casos de presença de mais de dez pólipos intestinais. Fatores de risco para o desenvolvimento de tumores desmoides em pacientes portadores da síndrome são: história familiar positiva para tumor desmoide e cirurgia abdominal. Sendo assim, ao diagnóstico de tumor desmoide, recomenda-se colonoscopia de *baseline* para avaliação de presença ou não de pólipos intestinais, principalmente se em pacientes jovens²².

A síndrome de Carney-Stratakis, doença autossômica dominante, está relacionada ao risco aumentado de aparecimento de GIST e paragangliomas.

A síndrome do retinoblastoma hereditário causada por mutação no gene do retinoblastoma (RB1) também pode estar associada a risco aumento de sarcomas de partes moles, sendo o leiomiiossarcoma o subtipo histológico mais comumente associado²³.

Estudo publicado em 2016 no Lancet Oncology, que avaliou 1.162 pacientes com diagnóstico conhecido de sarcomas, revelou que mais da metade dos pacientes possuem excesso de variantes germinativas patogênicas, sendo que 17% dos pacientes possuíam alguma variante relacionada a síndrome genética já conhecida. Outro dado interessante revelado pelo estudo foi que a carga cumulativa de mutações foi relacionada com diagnóstico mais precoce dos tumores²⁴.

8 – DOENÇA LOCALIZADA

O controle local da doença localizada pode ser atingido em até 90% das vezes apenas com cirurgia ampla (com margens livres). Entretanto, os índices de recidiva à distância são alarmantes, podendo alcançar níveis entre 40% a 50%

dos pacientes com fatores de risco, como tumor primário maior de 5cm, alto grau tumoral (G2 e G3) e tumores profundos (além da fáscia)²⁵.

RT adjuvante *versus* neoadjuvante

O tratamento padrão para os sarcomas de partes moles localizado continua sendo cirurgia associada ou não à radioterapia (RT), a depender dos fatores de risco. Estudo randomizado publicado em 2002 avaliou o uso de RT pré e pós-operatória em sarcomas de partes moles de membros (sem doença metastática). Como objetivo primário, foi avaliada a taxa de complicação de ferida cirúrgica e, como objetivos secundários, foram analisados: controle local, recidiva à distância, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

Como resultado do estudo, houve maiores complicações de ferida operatória no grupo submetido à RT pré-operatória, porém diversos fatores podem ter contribuído para tal achado (exemplos: anatomia do local da cirurgia e tamanho do tumor primário). Por outro lado, pacientes submetidos à RT pós-operatória tiveram maiores taxas de complicações precoces, como toxicidade cutânea grau 2 ou superior, e tardias, como rigidez articular e fibrose do subcutâneo.

Não houve diferença em relação a controle local, sendo as duas estratégias eficazes, possuindo diferentes perfis de toxicidade e morbidade. Sua indicação deve ser discutida em equipe multidisciplinar²⁶. No entanto, a RT pré-operatória é capaz de compensar o impacto prognóstico negativo das margens R1 muito mais do que a RT pós-operatória. Deve sempre ser considerada quando a preservação de uma estrutura crítica é o objetivo²⁷. Os fatores de risco que devem ser levados em consideração para indicação de tratamento adjuvante com RT são: alto grau histológico (G2 e G3), lesão profunda (além da fáscia) e lesões maiores que 5cm.

Quimioterapia (QT) adjuvante

Tal indicação não é o tratamento padrão e deve ser individualizada, levando-se em consideração a cirurgia realizada (se R0 ou R1), tipo histológico, grau histológico e tamanho do tumor primário. Os resultados dos estudos são conflitantes e muitos deles apresentam algum viés de seleção, como a predominância de pacientes com baixo ou moderado risco de recidiva ou então uso de ifosfamida em doses baixas, o que pode ter levado a prejuízo no desfecho.

Partindo da necessidade de criação de ferramentas na tentativa de auxiliar na decisão sobre benefício de tratamento adjuvante, nomogramas foram desenvolvidos. Um exemplo foi a aplicação de nomograma validado (SARCULATOR) em um Estudo de fase III que comparou quimioterapia adjuvante e observação, tendo resultado inicial negativo. Após o uso do nomograma, evidenciou-se que o grupo de pacientes com alto risco (mortalidade > 50%) apresentou ganho de SG com o uso de quimioterapia adjuvante (HR

0,46; IC 95%; 0,23-0,94). Tal benefício não foi evidenciado para pacientes com risco baixo²⁸. Algumas evidências que suportam a realização de quimioterapia adjuvante estão descritas a seguir:

Estudo que avaliou o papel de epirrubicina + ifosfamida por cinco ciclos adjuvante versus observação: foram incluídos 104 pacientes, sendo a maioria deles portadores de sarcoma pleomórfico, sarcoma sinovial e lipossarcoma. Foi encontrado benefício tanto em sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos (45% *versus* 28%) quanto em SG em cinco anos (75% *versus* 45%) a favor do braço da quimioterapia em pacientes com tumores de alto risco (alto grau histológico e tumor primário > 5cm)²⁹. Atualização de seguimento mostrou que, apesar da perda de significância estatística, as curvas de SG se mantêm separadas entre os dois grupos, com benefício absoluto de 13% em dois anos e de 19% em quatro anos³⁰.

Metanálise (SMAC) de 14 estudos que avaliaram adjuvância com adriamicina sozinha ou em combinação com ifosfasmida ou dacarbazina versus observação: incluiu 1.568 pacientes com os seguintes resultados: recorrência local (HR 0,73; IC 95%; 0,56-0,94), recorrência à distância (HR 0,70; IC 95%; 0,57-0,85), sobrevida livre de recorrência (SLR) global (HR para qualquer recorrência 0,75; IC 95%; 0,64-0,87). Isso correspondeu a uma melhora absoluta de 6% a 10% na SLR em dez anos. Houve uma tendência de melhor SG favorecendo a quimioterapia, mas não foi estatisticamente significativa (HR para óbito 0,89; IC 95%; 0,76-1,03). É importante considerar que somente um estudo usava como esquema quimioterápico a combinação adriamicina e ifosfamida³¹.

Atualização da SMAC incluindo quatro novos estudos em 2008: totalizando 1.953 pacientes, mostrou os seguintes resultados: recorrência local (HR 0,73; IC 95%; 0,56-0,94) em favor da quimioterapia; recorrência à distância e geral (HR 0,67; IC 95%; 0,56-0,82) em favor da quimioterapia. Esses valores são quase idênticos aos encontrados na metanálise anterior. O uso de doxorubicina com ifosfamida foi associado a um benefício de SG estatisticamente significativo (HR para óbito 0,56; IC 95%; 0,36-0,85). Já a redução do risco absoluto para a doxorubicina em combinação com a ifosfamida foi de 11% (30% *versus* 41% de risco de morte). O benefício não pode ser demonstrado para a doxorubicina sozinha (HR 0,84; IC 95%; 0,68-1,03), reiterando a importância fundamental da ifosfamida no tratamento adjuvante de sarcomas em geral²⁵.

Quanto à intensidade do tratamento: um estudo avaliou pacientes com sarcomas de extremidade de alto risco que fizeram uso de três ciclos de quimioterapia pré-operatória seguidos de cirurgia e de dois ciclos adicionais pós-operatórios ou somente três ciclos pré-operatórios seguidos de observação. O estudo demonstrou, então, que três ciclos pré-operatórios seguidos por observação não foi inferior a cinco ciclos de pré-operatórios, com sobrevida em cinco

anos de 0,70 para todo o grupo de pacientes, sendo 0,68 e 0,71 para três e cinco ciclos, respectivamente. O *follow-up* mais longo confirmou os dados iniciais^{32,33}. Após tal análise, visto toxicidade e não alteração de desfecho clínico, favoreceram-se três ciclos de quimioterapia, em detrimento de cinco ciclos.

Análise combinada de dois estudos pelo EORTC: mostra fatores independentes tanto para SLR quanto para SG. Foram eles: tamanho do tumor, grau histológico e cirurgia R1. O ganho estatístico foi apenas em relação à SLR, com uso de quimioterapia adjuvante, sendo que o benefício maior foi em pacientes submetidos à cirurgia R1. Tal fato reforça ainda mais a importância de discussão multidisciplinar e de reavaliação cirúrgica para procedimento oncológica-mente adequado em centro de referência, sempre que possível³⁴.

Em resumo, os estudos randomizados que selecionaram tumores de alto risco do tronco ou de membros e usaram quimioterapia com altas doses, baseada nas duas drogas mais ativas (antraciclinas e ifosfamida), obtiveram SG em cinco anos acima de 70%. São exemplos de histologias favoráveis à quimioterapia: sarcoma sinovial, lipossarcoma mixoide e leiomiossarcoma. Histologias não favoráveis são: sarcoma de células claras, lipossarcoma bem diferenciado e sarcoma alveolar.

Quimioterapia (QT) neoadjuvante

Pondera-se tratamento neoadjuvante quando há possibilidade de redução tumoral que facilite o procedimento cirúrgico. Indica-se, nesses casos, tratamento com três ciclos de quimioterapia (semelhante aos esquemas de adjuvância, com antraciclina + ifosfamida) seguidos de cirurgia. Assim como na adjuvância, deve-se considerar fatores como grau histológico, tamanho do tumor (principalmente tumores maiores de 10cm), idade do paciente (visto toxicidade do esquema, estando preferivelmente recomendado < 65 anos de idade) e histologia (se favorável à quimioterapia).

Um estudo retrospectivo conduzido avaliou o uso de doxorrubina + ifosfamida neoadjuvante em pacientes com sarcomas de extremidades, com tumores primários acima de 5cm, de alto grau e profundos, comparando pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante ou somente cirurgia. Houve aumento na sobrevida doença específica ($p=0,02$) para pacientes com tumores primários acima de 10cm³⁵. Outro estudo que avaliou perfil semelhante de pacientes demonstrou aumento em SLR (51% *versus* 40%, $p=0,053$) e ganho de SG em cinco anos (58% *versus* 47%, $p=0,043$) para pacientes com tumores primários acima de 10cm, a favor do uso da terapia neoadjuvante³⁶.

Outra questão investigada no tratamento neoadjuvante foi o impacto da histologia na escolha do tratamento quimioterápico. Estudo de fase III de não inferioridade randomizou 287 pacientes portadores de sarcoma de tronco e de extremidades para receberem tratamento quimioterápico guiado pela

histologia *versus* receberem o tratamento padrão (epirrubicina + ifosfamida) por três ciclos. Foram divididos os grupos da seguinte forma: sarcoma pleomófico recebeu docetaxel e gencitabina; lipossarcoma mixoide de alto grau recebeu trabectedina; sarcoma sinovial recebeu ifosfamida em doses altas; tumor maligno de bainha do nervo periférico recebeu ifosfamida + etoposídeo; e leiomiossarcoma recebeu dacarbazina + gencitabina. O intuito era avaliar se o grupo que recebeu o tratamento guiado pela histologia tinha desfecho melhor na SLD do que o grupo que recebeu o tratamento padrão. SG era um objetivo secundário.

Como resultado, observou-se que o tratamento guiado por histologia não apresentava ganho em SLD ou em SG, permanecendo a quimioterapia baseada em antraciclina como padrão, se indicada. O recrutamento foi fechado por futilidade após 12,3 meses³⁷. Incidentalmente, esse estudo relatou SLP favorável para o regime baseado em antraciclina entre todas as histologias. Considerando-se a quimioterapia histologia-guiada não prejudicial, esse ganho justifica o tratamento neoadjuvante em pacientes de alto risco sob a combinação adriamicina e ifosfamida.

Atualização do seguimento após 46 meses mostrou SLD e SG projetadas de 0,55 e 0,47 ($p=0,32$) e 0,76 e 0,66 ($p=0,01$) nos braços de antraciclina e ifosfamida e de histologia guiada, respectivamente. A redução absoluta do risco de morte foi de 10% em cinco anos³⁸. Observação faz-se ao grupo com lipossarcoma mixoide de alto grau, que obteve benefícios similares em ambos os grupos, porém com menor índice de toxicidade com uso da trabectedina. Sendo assim, o recrutamento de pacientes com lipossarcoma mixoide seguiu e os resultados finais mostraram que a terapia neoadjuvante para essa histologia com trabectedina não foi inferior ao tratamento padrão. Embora a sobrevida em ambos os braços tenha sido melhor do que o previsto pelo Sarcuator, resta entender se essa população de pacientes, que teve em média um risco de morte previsto pelo Sarcuator menor em comparação com o restante da população do estudo, pode se beneficiar de uma terapia neoadjuvante³⁸.

Outro estudo de não inferioridade avaliando o uso de quimioterapia sob o esquema docetaxel + gencitabina *versus* o esquema padrão de antraciclina + ifosfamida analisou pacientes com sarcomas de alto risco em tratamento peroperatório (três ciclos pré-operatórios seguidos de cirurgia, seguidos de dois ciclos pós-operatórios). A despeito da menor toxicidade do esquema com docetaxel e gencitabina, a proposta de não inferioridade não pode ser comprovada³⁹.

Ainda em se tratando de tratamento neoadjuvante, vale ressaltar a importância do acompanhamento radiológico da lesão primária, visto que o padrão de resposta dos sarcomas pode diferir em relação ao comportamento de outros tumores sólidos. Respostas não dimensionais do tumor, como necrose intratumoral, também devem ser consideradas³⁸. Resposta patológica completa pode estar relacionada à

melhora de sobrevida livre de metástases, SLD, SLR local e SG em três anos. Tal fato foi avaliado por estudo retrospectivo que incluiu mais de 300 pacientes que tinham sido submetidos a tratamento com QT, RT ou QT/RT seguidas de cirurgia⁴⁰.

Outro estudo recente⁴¹, que fez análise auxiliar dos resultados de longo prazo combinados de RTOG0630⁴² e 9514⁴³, também mostrou um benefício de sobrevida de acordo com a resposta patológica completa (RPC). A SG em cinco anos foi de 100% para pacientes com RPC *versus* 76,5% e 56,4% para pacientes com menos que RPC nos ensaios 9514 e 0630, respectivamente. No geral, a RPC foi associada à melhora de SG e SLD em relação a menos que RPC. A taxa de falha local em cinco anos foi de 0% em pacientes com RPC *versus* 11,7% (IC de 95%; 3,6%-25,1%) e 9,1% (IC de 95%; 3,3%-18,5%) para pacientes com menos que RPC nos estudos 9514 e 0630, respectivamente. Tipos histológicos diferentes de leiomiossarcoma, lipossarcoma e mixofibrossarcoma foram associados a pior SG. Tais dados sugerem que a RPC está associada à melhora da sobrevida em pacientes com sarcoma de partes moles.

Não há sequência ideal de tratamento como padrão-ouro. A discussão em equipe multidisciplinar sempre que possível é altamente recomendada. O papel da imunoterapia nos sarcomas ainda é um tema pouco elucidado. Um estudo avaliando pequeno número de pacientes, publicado em 2020, sugere atividade do uso de nivolumabe + RT e ipilimumabe + nivolumabe + RT nesse cenário, porém mais dados são necessários para qualquer conclusão⁴⁴.

Uma subanálise do estudo ISG-STs 1001^{32,33}, mostrou que a adição de radioterapia perioperatória melhora os desfechos. Não foram observadas diferenças significativas de toxicidade entre neo ou adjuvância, mantendo o padrão das complicações já observadas nos estudos supracitados. Entretanto, os pacientes que receberam RT pré-cirúrgica apresentaram maior taxa de resposta parcial (19%) em comparação aos que receberam somente QT neoadjuvante (10%, $P = 0.041$). Tais dados corroboram um possível maior benefício do tratamento neoadjuvante combinado, quando indicado e possível⁴⁵.

Observação sobre os leiomiossarcomas: extrapolando dados da doença avançada, prefere-se o tratamento com doxorrubicina + dacarbazina em detrimento a doxorrubicina + ifosfamida nesse tipo histológico de sarcoma. Segundo dados de análise retrospectiva em doença avançada, tal esquema de tratamento apresenta tanto tendência à melhora em SLP quanto em SG, quando comparado à associação de doxorrubicina e ifosfamida ou doxorrubicina isolada⁴⁶. Tal escolha é apoiada pelas diretrizes da ESMO e do NCCN^{47,48}.

Perfusão isolada de membro

Caso seja necessária a amputação de membro, deve-se considerar tratamento neoadjuvante com quimioterapia convencional ou discutir perfusão isolada de membro. Em relação a essa estratégia, estudo multicêntrico publicado em 1996 avaliou 186 pacientes com sarcomas localmente avançados de membro, incluindo neoplasias primárias ou recorrentes, sendo a maioria de alto grau. Como resultado, obteve-se resposta importante em 82% dos pacientes que receberam perfusão isolada de membro com melfalano e TNF-alfa, possibilitando a cirurgia conservadora, enquanto a toxicidade local foi limitada e a toxicidade sistêmica, manejável⁴⁹.

Revisão sistemática e metanálise, publicadas em 2017 avaliando mais de 1 mil pacientes submetidos a perfusão ou infusão isolada de membro, na qual a maioria fez uso de melfalano e TNF-alfa (78% dos pacientes), evidenciaram taxa de resposta global de mais de 70%, com mais de 25% sendo resposta completa. A taxa de preservação de membro foi de 73,8%⁵⁰. Sendo assim, essa é uma opção que deve ser ponderada, se disponível.

9 – DOENÇA METASTÁTICA

Cirurgia e radioterapia

Pacientes com metástases confinadas a um órgão e tumor *bulk* limitado devem ser considerados para tratamento radical. O tempo de surgimento das metástases desde o diagnóstico e seu número são fatores que ajudam a guiar a decisão. O tipo histológico do tumor também pode influenciar na decisão. Lesões metacrônicas (intervalo livre de doença maior que um ano) e restritas aos pulmões têm a cirurgia como tratamento de escolha, se a excisão completa for possível. A sobrevida em cinco anos pode chegar a 40%.

Intervalos curtos de recorrência, bem como lesões múltiplas em um único órgão, preferencialmente devem ser tratados com quimioterapia antes de uma possível excisão, o que permite avaliar resposta tumoral ao tratamento sistêmico. O mesmo serve para metástases pulmonares sincrônicas. A doença residual pode ser tratada por cirurgia ou radioterapia. A decisão deve ser tomada em conjunto com a equipe multidisciplinar^{51,52}.

Lesões metastáticas não ressecáveis, pulmonares ou extrapulmonares devem ser tratadas com quimioterapia. Terapia local pode ser considerada em casos de doença oligometastática, mas a decisão deve ser individualizada.

Quimioterapia em primeira linha

Quimioterapia baseada em antracíclicos

Para pacientes em boa condição clínica e histologia sensível a antraciclina (por exemplo: lipossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma epitelióide, sarcoma sinovial, angiossarcoma, sarcoma pleomorfo e tumor maligno da bainha do nervo periférico), adriamicina com ou sem ifosfamida representa o padrão de tratamento de primeira linha. Estudo de fase III comparando adriamicina *versus* a combinação com ifosfamida não mostrou ganho de SG, mas a SLP e a taxa de resposta foram superiores para o grupo da terapia combinada⁵³.

A indicação do esquema quimioterápico deve considerar a condição clínica, a necessidade de resposta e a toxicidade. O alto volume de doença e a necessidade de resposta rápida podem ser indicadores de terapia combinada com os dois fármacos. Em casos de menor carga tumoral, o tratamento pode se basear em monoterapia com antracíclicos.

Uma análise subsequente do mesmo estudo sobre os fatores prognósticos para a resposta tumoral e SG usou o subgrupo histológico e o grau do tumor como fatores preditivos para identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da quimioterapia combinada. Pacientes com sarcoma pleomórfico tiveram melhor resposta do tumor e SG com esquema duplo (adriamicina e ifosfamida) em comparação com a doxorrubicina isolada⁵⁴. É importante lembrar que a dose mínima de adriamicina é de 60mg/m² e de ifosfamida, de 6g/m². São as únicas drogas com taxa de resposta maior que 20% quando usadas isoladamente.

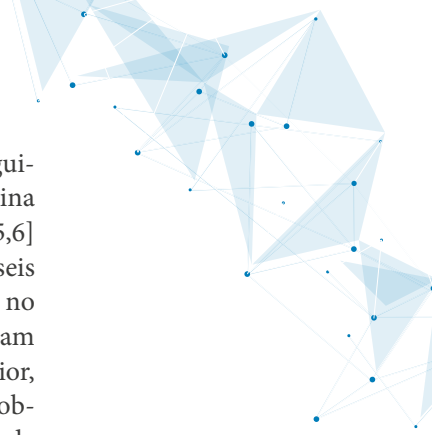
A combinação gencitabina e docetaxel não se mostrou superior em relação à taxa de resposta ou à SLP (23,7 *versus* 23,3 semanas) ao tratamento com adriamicina isolada em estudo de fase III, que incluiu sarcomas de partes moles de vários subtipos, além de pior perfil de toxicidade⁵⁵. A combinação não é indicada em primeira linha, nem mesmo para sarcomas uterinos. Esse esquema pode ser opção quando o uso de antracíclicos está contraindicado.

O caso dos leiomiossarcomas

Doxorrubicina e DTIC podem ser considerados para leiomiossarcoma e ifosfamida deve ser evitada nessa histologia. Recente análise retrospectiva demonstrou que tal esquema de tratamento apresenta tanto tendência à melhora em SLP quanto em SG, quando comparado a doxorrubicina + ifosfamida ou doxorrubicina isolada^{46,56}. Tal escolha é apoiada pelas diretrizes da ESMO e do NCCN^{47,48}.

A combinação de trabectedina e adriamicina não se mostrou eficaz quando avaliada em estudo de fase II, mas análise de subgrupos mostrou benefício em SLP e em SG para pacientes portadores de leiomiossarcoma. A atualização desse estudo corrobora os achados, associados a cirurgia de citorredução^{57,58}.

Estudo de fase III comparou os esquemas em primeira linha para leiomiossarcoma localmente avançado ou metastático. Cirurgia para doença residual



foi permitida nos dois grupos, após seis ciclos de quimioterapia. Após seguimento de 36 meses, a SLP foi significativamente maior com doxorrubicina mais trabectedina *versus* doxorrubicina isolada (12,2 meses [95% CI 10,1-15,6] *versus* 6,2 meses [4,1-7,1]). O número médio de ciclos após a fase inicial de seis aplicações para os dois braços foi dez para o tratamento de manutenção no grupo da combinação. Os eventos adversos de grau 3–4 mais comuns foram hematológicos, predominante do grupo da dupla. Apesar de toxicidade maior, mas gerenciável, o esquema combinado apresentou maior taxa de resposta objetiva, principalmente no grupo dos leiomiossarcomas uterinos. A duração da resposta foi mais prolongada com a dupla também.

Dados sobre o uso de trabectedina como tratamento de segunda linha no braço de doxorrubicina isolada ainda não foram divulgados. Fica a dúvida se a combinação seria mais eficaz do que o tratamento sequencial. No entanto, não é possível extrapolar totalmente, porque o cruzamento sistemático não aconteceu⁵⁹. A atualização do estudo mostra ganho na sobrevida global para a combinação. A SLP alcançou 12 meses, taxas de resposta alcançando quase 36% e a SG de aproximadamente 33 meses⁶⁰.

O estudo clínico de fase Ib, ImmunoSarc2, avaliou tolerância de dose e eficácia da adição do anti-PD-1 nivolumabe ao esquema Doxorrubicina/Dacarbazina na coorte composta por pacientes com leiomiossarcoma avançado/metastático e virgens de tratamentos anteriores. Dos 16 pacientes avaliados, notou-se 56,2% de resposta parcial (n=9), 37,5% de doença estável (n=6) e 1 progressão (n=6,3%). A mediana de SLP foi de 8,67 meses (95%CI: 7,96-9,37). O perfil de toxicidade foi aceitável. Dados mais maduros são aguardados⁶¹.

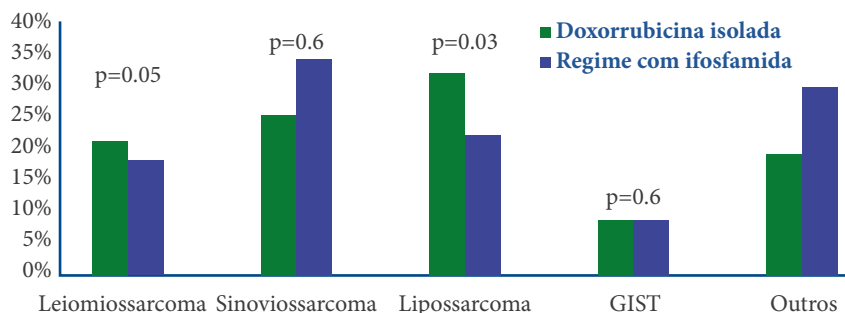
Pacientes maiores de 60 anos ou frágeis

O pazopanibe é uma opção de tratamento em histologias não adipocíticas sensíveis à antraciclina em pacientes idosos e virgens de tratamento que não toleram ou desejam evitar as potenciais toxicidades da doxorrubicina⁶². Estudo de fase II mostrou não inferioridade do pazopanibe em relação à adriamicina em dose plena, com melhor perfil de mielotoxicidade⁶³. A doxorrubicina lipossomal ou esquemas baseados em gencitabina também são boas opções nesses cenários⁶⁴.

Quimioterapia após a primeira linha

Análises de fatores prognósticos ajudam a guiar o tratamento de subtipos específicos no contexto de refratariedade ao tratamento baseado em antráclicos. A figura 1 ilustra a taxa de resposta em diferentes histologias quando tratadas com doxorrubicina isolada ou em combinação.

Figura 1. Taxas de resposta de tratamento com doxorubicina isolada ou em combinação em diferentes histologias⁶⁵



Adaptado de Sleijfer S et al. Eur J Cancer. 2010;46:72-83.

Sarcoma sinovial mostrou melhor taxa de resposta à quimioterapia, especialmente com regimes baseados em ifosfamida, quando comparado a outros histotipos. Já o leiomiossarcoma e o lipossarcoma mostraram pior evolução com a combinação.

Uma alternativa ao regime comum de ifosfamida (3mg/m² a 4mg/m² em três dias) é a infusão contínua do fármaco por 14 dias, em regime ambulatorial. As vantagens incluem: maior exposição ao metabólito ativo (mostarda de isofosforamida), menor pico de concentração de cloroacetaldeído (causador de nefrotoxicidade) e conveniência. É importante ressaltar que a infusão de mesna em equidose é indispensável. Estudos sugerem melhor tolerabilidade e menor toxicidade com esse esquema^{66,67}.

Outros agentes além da doxorubicina e da ifosfamida têm sido usados em sarcomas de partes moles, por exemplo: dacarbazina, ciclofosfamida, eribulina, trabectedina, pazopanibe, docetaxel e gencitabina, isolados ou em combinações. O tratamento combinado de gencitabina e docetaxel é comumente usado como opção em segunda linha após a doxorubicina e/ou a ifosfamida. A taxa de resposta de cerca 20% foi vista em análise retrospectiva, sendo maior em pacientes com leiomiossarcoma⁶⁸. Estudo de fase III mostrou não superioridade do regime gencitabina e docetaxel *versus* tratamento baseado em antraciclina⁵⁵. A associação de gencitabina com docetaxel parece superior ao uso isolado de gencitabina em termos de SLP, SG e taxa de resposta, apesar de ser mais tóxica⁶⁹.

O pazopanibe é aprovado para uso a partir de segunda linha em sarcomas de partes moles não adipocíticos. Estudo de fase III controlado por placebo mostrou ganho de SLP⁷⁰. Esse fármaco tem atividade em alguns subtipos não sensíveis às antraciclina, como, por exemplo, tumor fibroso solitário, sarcoma alveolar e condrossarcoma mixoide extraesquelético.

Angiossarcomas são um grupo distinto quando se refere a tratamento sistêmico. É o único histotipo responsivo ao paclitaxel. A doxorubicina e o subtipo lipossomal também são opções ativas⁷¹⁻⁷³. A trabectedina é uma opção de

segunda e terceira linhas interessante para lipossarcomas, especialmente lipossarcoma mixoide, leiomiossarcomas e outros sarcomas translocados⁷⁴, embora não disponível no Brasil. Atividade em outros subtipos também é relatada. Estudo de fase III resultou em SLP de 4,2 meses *versus* 1,5 meses, em comparação com a dacarbazina, em pacientes submetidos a pelo menos duas linhas de tratamento anteriores, incluindo antraciclina^{75,76}. A toxicidade observada com a trabectedina consiste principalmente em mielossupressão e em transaminases elevadas. A estabilidade de doença é um marco durante seu uso.

A eribulina foi aprovada para o tratamento de segunda linha de lipossarcoma metastático. Um estudo de fase III relatou uma SG mediana de 8,4 meses em comparação com 15,6 meses com dacarbazina para esse subgrupo. O subtipo que pareceu se beneficiar mais foi o lipossarcoma pleomórfico⁷⁷. Os efeitos colaterais da eribulina são neutropenia, fadiga, náuseas e alopecia.

A combinação de dacarbazina e gencitabina mostrou-se superior à dacarbazina isolada especialmente, mas não exclusivamente, em leiomiossarcoma e sarcoma pleomórfico⁷⁸. A dacarbazina em uso isolado tem atividade em alguns subtipos, como leiomiossarcoma e tumor fibroso solitário^{46,79}.

O etoposídeo e a ifosfamida ou ciclofosfamida em combinação podem ser opção para tumor maligno da bainha do nervo periférico, levando à estabilização de doença⁸⁰. A gencitabina mostrou atividade como agente único para angiossarcoma⁸¹ e leiomiossarcoma⁸². O regorafenibe é uma opção em pacientes com sarcomas de tecidos moles avançado não adipogênico pré-tratados com doxorubicina, mesmo após o uso de pazopanibe⁸³. A tabela 2 a seguir resume algumas preferências, segundo o histotipo.

Tabela 2. Tratamentos preferenciais segundo histotipo

Histologia	Preferências	Menos preferencial
Leiomiossarcoma	Gencitabina em combinações, trabectedina, pazopanibe	Ifosfamida
Sarcoma pleomorfo	Gencitabina em combinações, trabectedina, ifosfamida	Pazopanibe
Sarcoma sinovial	Ifosfamida em altas doses, trabectedina	Gencitabina em combinações, pazopanibe
Lipossarcoma bem diferenciado ou indiferenciado	Eribulina, trabectedina, ifosfamida em altas doses	Gencitabina em combinações
Lipossarcoma mixoide	Trabectedina, eribulina	Gencitabina em combinações, ifosfamida
Tumor maligno da bainha do nervo periférico (MPNST)	Ifosfamida-etoposídeo, ifosfamida em altas doses	Trabectedina, gencitabina, pazopanibe
Angiossarcoma	Taxanos, gencitabina, pazopanibe	Trabectedina

Sarcomas de células claras, sarcoma alveolar, tumor miofibroblástico inflamatório, hemangioendotelioma epitelióide e pecoma são exemplos de histologias pouco sensíveis à quimioterapia citotóxica. Discussão multidisciplinar e individualização do tratamento são imprescindíveis nesses casos. Alguns desses subtipos ultrararos serão discutidos em capítulo a parte.

10 – SARCOMA DE RETROPERITÔNIO

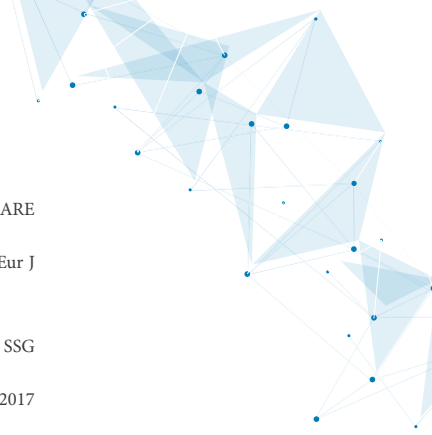
As mesmas recomendações de biópsia e estadiamento por imagem são válidas para os sarcomas de retroperitônio. Nessa topografia, em especial, o planejamento cirúrgico baseado no subtipo histológico pode levar a cirurgias de maior ou menos extensão, incluindo ressecção multivisceral. A cirurgia de ressecção completa é o melhor tratamento para esses tumores. Um erro muito comum no manejo desses sarcomas é o procedimento cirúrgico sem discussão multidisciplinar prévia, levando a ressecções incompletas e, muitas vezes, impossibilitando adequados manejo local e cura.

A chamada ressecção em bloco, retirando estruturas adjacentes, costuma ser a técnica de escolha⁸⁴. Tratamento neoadjuvante com quimioterapia e/ou radioterapia pode ser uma opção. A decisão deve ser sempre baseada na histologia. Estudo randomizado avaliou o papel da radioterapia neoadjuvante em tumores primariamente ressecáveis. Não houve benefício em SLP ou em SG. Análise não planejada de subgrupos sugeriu benefício para lipossarcomas de baixo e médio graus, podendo essa ser uma alternativa nesses casos⁸⁵. Já a radioterapia adjuvante não costuma ser indicada, pela maior incerteza de seus benefícios e pelo pior perfil de toxicidade.

O papel da quimioterapia não está elucidado e decisões acabam sendo baseadas em extrapolação de dados sobre outras topografias. A indicação de cirurgia para recorrência local deve considerar o tempo entre a ressecção inicial e a recidiva, além da velocidade de crescimento tumoral e a morbidade do procedimento⁸⁶.

11 – SEGUIMENTO

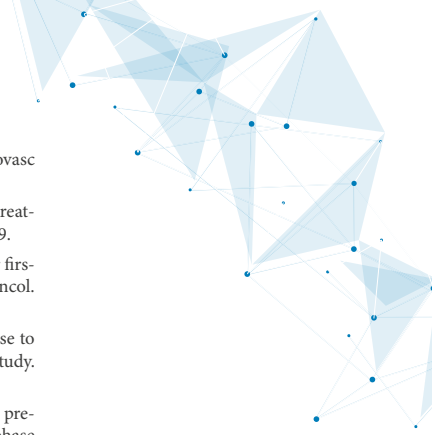
A rotina de seguimento baseia-se no risco de recorrência tumoral. Pacientes de alto risco devem comparecer em consultas trimestrais nos dois primeiros anos, semestrais até o quinto e consultas anuais a partir de então, com exame físico a cada consulta. Realizar imagem do tórax (TC ou radiografia) e imagem do sítio primário (RM ou TC) conforme a indicação clínica. Pacientes de baixo risco devem ser vistos com os mesmos exames a cada seis meses por cinco anos. Educar os pacientes quanto ao autoexame no caso de lesões primárias superficiais mostrou-se eficaz na detecção precoce de recidivas⁴⁷.



REFERÊNCIAS

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. Rare Cancers Europe. [Internet] Acessado em: 29 mai 2022. Disponível em: <www.rarecancerseurope.org>.
4. Alvegard T, Bauer I, Blomqvist C et al. The Scandinavian Sarcoma Group background, organization and the SSG register: the first 25 years. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2004 Apr;75(311):1-7.
5. Sandrucci S, Trama A, Quagliuolo V et al. Accreditation for centres of sarcoma surgery. *Updates Surg*. 2017 Mar;69(1):1-7.
6. Andritsch E, Beishon M, Bielack S et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma – a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;110:94-105.
7. David BBL, Abdon Mello C, Santos Thuler LC et al. Overview of adult sarcoma burden and clinical pathways in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100387.
8. Ferrari A, Sultan I, Huang TT et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the surveillance epidemiology and end results database. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 1;57(6):943-9.
9. World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5ª ed. 2019.
10. Neuville A, Chibon F, Coindre J-M. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology*. 2014 Feb;46(2):113-20.
11. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CDM et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Apr;134(4):e31-9.
12. Watson IR, Takahashi K, Futreal PA et al. Emerging patterns of somatic mutations in cancer. *Nat Rev Genet*. 2013 Oct 1;14(10):703-18.
13. Carr TH, McEwen R, Dougherty B et al. Defining actionable mutations for oncology therapeutic development. *Nat Rev Cancer*. 2016 May 26;16(5):319-29.
14. Lohmann D. Retinoblastoma. In: Ahmad SI (ed.). *Diseases of DNA Repair*. New York: Springer, 2010. p.220-7
15. Schneider K, Zelle K, Nichols KE et al. Li-Fraumeni syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 1999 jan 19 [updated 2019 Nov 21].
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646-74.
17. Loeb LA. Human cancers express a mutator phenotype: hypothesis, origin, and consequences. *Cancer Res*. 2016;76(8):2057-9.
18. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. [Internet] Indianapolis: IUPUI University Library. Disponível em: <<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>>.
19. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):532-8.
20. Lim HJ, Johnny Ong CA, Tan JW et al. Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:1-13.
21. NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2022.
22. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102.
23. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(1):24-31.
24. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1261-71.
25. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):573-81.
26. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun;359(9325):2235-41.
27. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012;118(12):3199-207.
28. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019;109:51-60.

29. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1238-47.
30. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology*. 2003;65(2):80-4.
31. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data – sarcoma meta-analysis collaboration. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1647-54.
32. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):850-6.
33. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(12):2283-8.
34. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Dec;25(12):2425-32.
35. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Nov;15(11):1667-72.
36. Zaidi MY, Ethun CG, Tran TB et al. Assessing the role of neoadjuvant chemotherapy in primary high-risk truncal/extremity soft tissue sarcomas: an analysis of the multi-institutional U.S. Sarcoma Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(11):3542-9.
37. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):812-22.
38. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 1;38(19):2178-86.
39. Tanaka K, Machida R, Kawai A et al. Results of a randomized phase II/III study comparing perioperative adriamycin plus ifosfamide and gemcitabine plus docetaxel for high-grade soft tissue sarcomas: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1306. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):11504.
40. Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A et al. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Aug;47(8):2166-72.
41. Roland CL, Keung EZ-Y, Lazar AJ et al. Preliminary results of a phase II study of neoadjuvant checkpoint blockade for surgically resectable undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) and dedifferentiated liposarcoma (DDLPS). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15 suppl):11505.
42. Wang D, Harris J, Kraybill WG et al. Pathologic complete response and clinical outcomes in patients with localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy: the NRG/RTOG 9514 and 0630 nonrandomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):646-55.
43. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 2010;116(19):4613-21.
44. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL et al. Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2231-8.
45. Palassini et al. A phase III randomized trial of neo-adjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcoma (ISG-ST5 1001): Feasibility and activity of concurrent chemotherapy and radiation therapy. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 11506).
46. D'Ambrosio L, Touati N, Blay J-Y et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: a propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and. *Cancer*. 2020;126(11):2637-47.
47. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-65.
48. Gamboa AC, Ethun CG, Switchenko JM et al. Lung surveillance strategy for high-grade soft tissue sarcomas: chest X-Ray or CT scan? *J Am Coll Surg*. 2019;229(5):449-57.
49. Eggermont AMM, Koops HS, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. *Ann Surg*. 1996 Dec;224(6):756-65.
50. Neuwirth MG, Song Y, Sinnamon AJ et al. Isolated limb perfusion and infusion for extremity soft tissue sarcoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec 11;24(13):3803-10.

- 
51. Okiror L, Peleki A, Moffat D et al. Survival following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(2):146-9.
 52. Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: A potential alternative to resection. *J Surg Oncol.* 2016;114(1):65-9.
 53. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):415-23.
 54. Young RJ, Litiere S, Lia M et al. Predictive and prognostic factors associated with soft tissue sarcoma response to chemotherapy: a subgroup analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 62012 study. *Acta Oncol.* 2017;56(7):1013-20.
 55. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1397-410.
 56. Penel N, Ryckewaert T, Pannier D. Deleterious effect of ifosfamide in leiomyosarcoma: convergence of weak signals. *Cancer.* 2020;126(20):4614-5.
 57. Pautier P, Floquet A, Chevreau C et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):457-64.
 58. Pautier P, Floquet A, Chevreau C et al. A single-arm multicentre phase II trial of doxorubicin in combination with trabectedin in the first-line treatment for leiomyosarcoma with long-term follow-up and impact of cytoreductive surgery. *ESMO Open.* 2021;6(4):100209.
 59. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1044-1054.
 60. ESMO 2023 Abstract Presentation.
 61. Broto JM, Beveridge RD, Moura D et al. ImmunoSarc2: A Spanish Sarcoma Group (GEIS) phase Ib trial of doxorubicin and dacarbazine plus nivolumab in first line treatment of advanced leiomyosarcoma. *ASCO 2023*
 62. Hirbe AC, Eulo V, Moon CI et al. A phase II study of pazopanib as front-line therapy in patients with non-resectable or metastatic soft-tissue sarcomas who are not candidates for chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2020;137:1-9.
 63. Grunwald V, Karch A, Schuler M et al. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as first-line treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma age 60 years or older: results of a German intergroup study. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3555-64.
 64. Grenader T, Goldberg A, Hadas-Halperin I et al. Long-term response to pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Anticancer Drugs.* 2009;20(1):15-20.
 65. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer.* 2010;46(1):72-83.
 66. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusion ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma.* 2013;2013:868973.
 67. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2014;4(1):16.
 68. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer.* 2006;119(3):706-11.
 69. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2755-63.
 70. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-86.
 71. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5269-74.
 72. Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer.* 2005;104(2):361-6.
 73. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer.* 2012;118(13):3330-6.

74. Kawai A, Araki N, Sugiura H et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):406-16.
75. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):786-93.
76. Patel S, von Mehren M, Reed DR et al. Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Cancer.* 2019;125(15):2610-20.
77. Schoffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10028):1629-37.
78. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2528-33.
79. Stacchiotti S, Tortoreto M, Bozzi F et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18): 5192-201.
80. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E et al. SARC006: phase II trial of chemotherapy in sporadic and neurofibromatosis type 1 associated chemotherapy-naïve malignant peripheral nerve sheath tumors. *Sarcoma.* 2017;2017:8685638.
81. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol.* 2012;23(2):501-8.
82. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3483-9.
83. Berry V, Basson L, Bogart E et al. REGOSARC: regorafenib versus placebo in doxorubicin-refractory soft-tissue sarcoma-A quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity analysis. *Cancer.* 2017;123(12):2294.
84. Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S et al. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: an updated consensus approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7873-88.
85. Bonvalot S, Gronchi A, Le Pechoux C et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1366-77.
86. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of recurrent retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3531-40.

Capítulo 2

Rabdomiossarcoma

1 – INTRODUÇÃO

Rabdomiossarcoma (RMS) é a denominação de um grupo de tumores que presumivelmente surgem da mesma célula mesenquimal imatura, destinada a formar um músculo estriado. Entretanto, pode se desenvolver em qualquer parte do organismo, mesmo em tecidos sem componente de musculatura estriada (gordura, vasos e pele). Enquanto é considerada a terceira neoplasia sólida mais comum na infância e na adolescência, sendo que metade dos casos ocorre na primeira década de vida, o RMS representa apenas 4% dos sarcomas em adultos.

2 – FATORES DE RISCO

O RMS em crianças, geralmente, é esporádico, mas pode estar associado a determinadas condições genéticas, como síndrome de Li-Fraumeni (mutação p53), neurofibromatose I, síndrome de Costello (mutação HRAS), síndrome de Beckwith-Wiedemann e síndrome de Noonan. Para a população adulta, não existem evidências consistentes referentes à etiologia do RMS.

3 – APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O RMS pode ser assintomático ou determinar sintomas relacionados ao efeito de massa, que dependem, portanto, da localização anatômica. Os sítios anatômicos e sua frequência são: cabeça e pescoço (35% a 40%), trato genitourinário (25%), tronco e extremidades (20%)¹. Veja a descrição da apresentação clínica para os diferentes subtipos histológicos no item *Patologia*, a seguir.

4 – PATOLOGIA

4.1 – Rabdomiossarcoma embrionário

Aspectos gerais

O rabdomiossarcoma embrionário (RMSE) é um tumor maligno de tecidos moles com características morfológicas e imunofenotípicas do musculoesquelético embrionário. É o sarcoma de tecidos moles mais comum em crianças e adolescentes, com 4,5 casos por 1 milhão de pessoas com idade entre 0 e 20 anos. O RMSE é o subtipo mais comum, com um terço dos casos ocorrendo em crianças menores que 5 anos. O RMSE também constitui 20% de todos os RMS adultos. É ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres (razão M:F de 1,5:1).

Aproximadamente metade dos RMSE ocorre na região da cabeça e pescoço (incluindo a órbita) e a outra metade no sistema genitourinário. Com menos frequência, o RMSE surge no trato biliar, no retroperitônio ou no abdômen. Em contraste com o rabdomiossarcoma alveolar (RMSA), o RMSE raramente envolve os tecidos moles das extremidades. Apresenta-se com uma variedade de sintomas clínicos, geralmente relacionados a efeitos de massa, ou pode ser indolente. Lesões de cabeça e pescoço podem causar proptose, diplopia ou

sinusite. As lesões geniturinárias podem produzir massa escrotal ou retenção urinária e as biliares podem causar icterícia.

Etiologia e patogênese

O RMSE está associado a várias síndromes que envolvem alterações da via de sinalização RAS, como, por exemplo, síndrome de Costello (mutações no gene HRAS), neurofibromatose tipo 1 (mutações no gene NF1) e síndrome de Noonan (mutações em vários genes). Casos esporádicos de RMSE são aneuploidias com ganhos de cromossomos inteiros, incluindo polissomia 8, seguidos por cópias extras dos cromossomos 2, 11, 12, 13 e/ou 20. Perdas de cromossomos inteiros incluem monossomia 10 e 15. Estudos genômicos de RMSE identificaram mutações condutoras somáticas envolvendo a via RAS (NRAS, KRAS, HRAS, NF1, FGFR4), efetores de PI3K (PTEN, PIK3CA) ou genes que controlam o ciclo celular (FBXW7, CTNNB1)².

Histopatologia e patologia molecular

O RMSE contém células mesenquimais primitivas em vários estágios da miogênese. Os rhabdomioblastos em diferenciação adquirem mais eosinofilia e alongamento citoplasmático, manifestado por células de girino ou aranha. A diferenciação terminal com estriações cruzadas ou a formação de miotubos podem ser evidentes. A diferenciação geralmente se torna mais evidente após a terapia. RMSE típicos são compostos de rhabdomioblastos variavelmente diferenciados dentro de um mesênquima mixoide frouxo, com áreas alternadas de celularidade densa e frouxa.

O RMSE anaplásico é definido pela presença de células atípicas marcadamente aumentadas com núcleos hipercromáticos, frequentemente com figuras mitóticas multipolares bizarras. As características anaplásicas podem ser focais ou difusas. Na imuno-histoquímica, são positivos para desmina, embora a extensão da imunorreatividade seja variável. As proteínas reguladoras nucleares específicas do musculoesquelético, a miogenina (MYF4) e a MYOD1, também são positivas em essencialmente todos os casos, embora o número de núcleos positivos possa ser altamente variável. A ausência da fusão do gene FOXO1 distingue RMSE do RMSA³.

4.2 – Rhabdomyosarcoma alveolar

Aspectos gerais

O rhabdomyosarcoma alveolar (RMSA) é uma neoplasia maligna composta por uma população monomórfica de células redondas primitivas, apresentando diferenciação do musculoesquelético. A presença de um gene de fusão PAX3-FOXO1 ou PAX7-FOXO1 é detectada na maioria dos casos.

É o segundo tipo mais comum de RMS, constituindo cerca de 25% desses tumores. O RMSA ocorre em uma população ligeiramente mais velha do que o RMSE, com um pico de incidência entre indivíduos de 10 a 25 anos e incidência aproximadamente igual em pacientes do sexo masculino e feminino^{4,5}. Um subconjunto de casos também foi observado em adultos com idade

maior que 40 anos⁶.

É um sarcoma de partes moles altamente agressivo e de crescimento rápido, apresentando-se no diagnóstico com metástases distantes ou locorregionais, via disseminação linfática ou hematogênica, em 25% a 30% dos pacientes⁷. Surge mais comumente nos tecidos moles profundos das extremidades. Outros locais incluem cabeça e pescoço, região paravertebral e região perineal.

Os sintomas geralmente estão relacionados à localização e ao tamanho do tumor. Os tumores de cabeça e pescoço com extensão meníngea frequentemente causam déficits nos nervos cranianos. Os tumores paraespinais podem resultar em compressão do nervo espinhal e os tumores perirretais ou pélvicos podem causar constipação ou sintomas de obstrução intestinal. Tumores disseminados primários semelhantes a leucemia podem ocorrer raramente⁸.

Patogênese

A translocação t(2;13) (q36; q14) é encontrada na maioria dos RMSA e a t(1;13) (p36;q14) é vista em um subconjunto menor. Essas translocações justapõem PAX3 (2q36.1) ou PAX7 (1p36.13) com o gene FOXO1 (13q14.11), para gerar genes quiméricos que codificam proteínas de fusão PAX3-FOXO1 e PAX7-FOXO1. PAX3 e PAX7 representam fatores de transcrição que desempenham papéis essenciais na miogênese {26424495}. As proteínas de fusão PAX-FOXO1 funcionam como oncoproteínas que afetam o crescimento, a sobrevivência, a diferenciação e outras vias por meio da ativação de vários genes-alvo a jusante (*downstream*), como MET, ALK, FGFR4, MYCN, IGF1R e MYOD1⁵. Variantes de genes de fusão menos comuns incluem a fusão de PAX3 a FOXO4, NCOA1 ou INO80D e a fusão de FOXO1 a FGFR1. As análises de genes individuais em RMSA esporádicos implicaram várias vias oncogenéticas importantes. Mutações de inativação de TP53 e CDKN2A/CDKN2B e mutações de ativação de FGFR4 estão presentes em um pequeno subconjunto.

Histopatologia e patologia molecular

O RMSA é altamente celular e composto de células redondas primitivas, com citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos. As células tumorais são organizadas em ninhos separados por septos fibrovasculares, que frequentemente exibem perda de coesão celular no centro, conferindo um padrão de espaços alveolares irregulares e um grau variável de alteração cística⁷. O subtipo sólido de RMSA é composto de camadas de células neoplásicas que apresentam características citomorfológicas de RMSA, mas não têm septos ou descoesão.

Células tumorais gigantes multinucleadas são uma característica comum de RMSA. A diferenciação rabdomioblástica é demonstrada imuno-histoquimicamente por reações positivas para desmina, miogenina e MYOD1. A expressão nuclear da miogenina é forte e difusa, ao contrário do RMSE e de outros subtipos de RMS, nos quais o padrão de coloração é focal. Aproximadamente

85% dos RMSA diagnosticados histologicamente contêm genes de fusão característicos. Em RMSA positivos para fusão, PAX3-FOXO1 e PAX7-FOXO1 são responsáveis por cerca de 70% a 90% e 10% a 30% das fusões, respectivamente⁷. Casos raros mostram novas fusões gênicas alternativas, que podem ser detectadas por várias estratégias moleculares.

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com RMSA positivo para fusão é pior que daqueles com RMS negativo para fusão e RMSE. O prognóstico para pacientes com fusão PAX3-FOXO1 é inferior ao dos pacientes com fusão PAX7-FOXO1. A amplificação de MYCN, CDK4 e MIR17HG também foi correlacionada com desfechos ruins.

4.3 – Rbdomiossarcoma pleomórfico (RMSP)

Aspectos gerais

Incide principalmente na sexta e sétima décadas de vida, representando 19% dos RMS que ocorrem entre os adultos. Afeta principalmente as extremidades e está associado a um pior prognóstico. O RMSP é caracterizado por apresentar um cariótipo complexo, com alterações numéricas e estruturais indistinguíveis das observadas nos sarcomas pleomórficos indiferenciados.

4.4 – Rbdomiossarcoma de células fusiformes ou esclerosante

Aspectos gerais

A OMS considera a presença de células fusiformes e histologia esclerosante como a mesma categoria. É uma variante infrequente, que representa menos de 10% dos casos. Existem dois subtipos moleculares distintos, um com a presença da fusão envolvendo o gene VGLLW com CITED2 ou NCOA2, que incide em menores de 1 ano de idade. O outro subtipo é caracterizado pela variante MYOD1, podendo afetar adultos e determinar um prognóstico muito reservado.

5 – AVALIAÇÃO

Incluir exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, função renal e urinária), imagem da lesão primária (TC ou RM) para identificar tamanho e relação com estruturas anatômicas, informações fundamentais para planejamento da futura cirurgia e/ou radioterapia. Entre os RMS de cabeça e pescoço, a RM é fundamental na identificação de alterações que caracterizam uma infiltração parameningea. TC de tórax e investigação de linfonodos regionais (RM) devem ser incluídas na avaliação inicial. O PET-CT pode fornecer informações adicionais no momento do estadiamento e reestadiamento. Cintilografia óssea e biópsia de medula óssea também devem ser consideradas no momento do estadiamento.

6 – ESTADIAMENTO E GRUPO DE RISCO

O RMS pode ser estadiado com base no local de origem usando o sistema da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da Union for International Cancer Control (UICC) para sarcomas de partes moles, com exceção dos tumores de cabeça e pescoço, que são excluídos desse sistema^{2,4}.

Em crianças, a avaliação completa do grupo de risco utiliza duas abordagens: o sistema de estadiamento TNM modificado (sistema de agrupamento do Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group – IRSG) associado ao sistema de estratificação cirúrgica (tabelas 4 e 5). Essa avaliação considera ressecabilidade, achados cirúrgicos (margens e doença residual) e local de origem em favorável (dutos biliares, órbita, cabeça e pescoço ou geniturinário, exceto bexiga, próstata, e parameníngea) ou local desfavorável (outro).

Tabela 4. Estadiamento TNM para RMS^{9,10}

Estádio	Sítio	Invasão tumoral	T	N	M
1	Órbita Cabeça e pescoço (exceto parameníngeo) Geniturinário (não bexiga nem próstata) Trato biliar	T1 ou T2	a ou b	Qualquer N	M0
2	Bexiga/próstata Extremidades Crânio parameníngeo Outros	T1 ou T2	a	N0 ou NX	M0
3	Bexiga/próstata Extremidades Crânio parameníngeo Outros (exclui trato biliar)	T1 ou T2	a b	N1 Qualquer N	M0
4	Todos	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1	M1

T: estágio tumoral; T1: confinado anatomicamente ao sítio de origem; T2: extensão; a: ≤ 5cm em diâmetro; b: > 5cm em diâmetro; N: linfonodos regionais; N0: não clinicamente envolvidos; N1: clinicamente envolvidos; NX: desconhecido; M: metástases; M0: sem metástases à distância; M1: presença de metástases à distância

Tabela 5. Classificação do grupo clínico, segundo Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)^{11,12}

Grupo clínico	Extensão da doença após a cirurgia
I	a — Tumor localizado restrito ao sítio de origem e completamente ressecado b — Tumor localizado infiltrando além do sítio de origem e completamente ressecado
II	a — Tumor localizado, ressecção macroscópica completa, porém permanecendo doença microscópica b — Tumor localmente extenso, infiltrando linfonodos regionais, mas completamente ressecado c — Tumor localmente extenso, infiltrando linfonodos regionais, ressecção macroscópica completa, porém permanecendo doença microscópica
III	a — Tumor localmente extenso, submetido apenas a biópsia b — Tumor localmente extenso, submetido a ressecção macroscópica (> 50% do volume)
IV	Tumor de qualquer volume, com ou sem comprometimento de linfonodos, qualquer abordagem cirúrgica, porém com metástases.

As três variantes histológicas mais frequentes são a alveolar, a embrionária e a pleomórfica, sendo essa última quase exclusiva de adultos e com maior resistência à QT do que as outras duas variantes, mais vistas em Pediatria, conferindo, portanto, um pior prognóstico. Somado a esse aspecto, entre adultos, existe uma tendência à localização mais desfavorável, além de não tolerarem os esquemas mais agressivos de QT usados em Pediatria. O subtipo histológico embrionário tem melhor prognóstico do que o alveolar¹³.

Definição do grupo de risco

O grupo de risco será definido de acordo com a combinação do estágio TNM, do grupo clínico e do status da fusão FOXO1. Os pacientes serão, então, classificados como baixo, intermediário ou alto risco de recaída.

7 – TRATAMENTO

A maioria dos estudos se limita à população pediátrica e sugere que o tratamento deve ter caráter multidisciplinar e conduzido em um centro de referência. Pacientes adultos podem apresentar resultados semelhantes a crianças quando tratados com protocolos pediátricos. Adaptação de doses e terapia multimodal podem melhorar prognóstico desses pacientes^{14,15}. Houve uma melhora considerável nos índices de cura nos últimos anos, consequência da terapia combinada identificada por estudos de grupos cooperativos (IRSG, COG)¹⁶.

O grupo IRSG conduziu uma série de estudos desde a década de 1970, com resultados sucessivamente animadores, elevando os índices de sobrevida geral (SG) em cinco anos de 55% nos protocolos IRS-I para 63% no IRS-II e 71% no IRS-III e IRS-IV¹⁷.

Os achados mais relevantes desses estudos incluem:

- a) Importância da extensão da ressecção cirúrgica – pacientes com ressecção completa tiveram SG em cinco anos de 90%, enquanto na presença de doença residual macroscópica foi de 30%, mesmo agregando altas doses de RT¹⁸;
- b) Para contemplar todos os fatores prognósticos, o sistema TNM foi agregado à classificação de grupo de risco para, então, definir o tratamento QT e RT¹⁹.

Atualmente, o conceito de tratamento inclui citorredução com quimioterapia associada ao tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia. A estratégia do tratamento é direcionada pelo grupo de risco, conforme descrito na tabela 6¹⁹. O grupo europeu sugere um sistema de estratificação diferente, sem incluir a classificação molecular²⁰.

Tabela 6. A avaliação completa do risco baseia-se na estratificação cirúrgica do COG, TNM, idade e status molecular e orienta a estratégia de tratamento^{21,22}

Prognóstico (EFS)	Estádio	Grupo clínico	Sítio	T	Idade	Rearranjo do FOXO1	M	N
Excelente (> 85%) Baixo risco (A)	1	I	Favorável	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N0
	1	II	Favorável	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N0
	1	III	Órbita	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N0
	2	I	Desfavorável	A	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou NX
	1	II	Favorável	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N1
Muito bom (70% a 85%) Baixo risco grupo (B)	1	III	Órbita	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N1
	1	III	Favorável, exceto órbita	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou N1 ou NX
	2	II	Desfavorável	A	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou NX
	3	I ou II	Desfavorável	A	< 21	Fusão negativa	M0	N1
	3	I ou II	Desfavorável	B	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou N1 ou NX
Bom (50% a 70%) Risco intermediário	2	III	Desfavorável	A	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou NX
	3	III	Desfavorável	A	< 21	Fusão negativa	M0	N1
	3	III	Desfavorável	B	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou N1 ou NX
	1, 2, 3	I, II, III	Favorável ou desfavorável	a ou b	< 21	Fusão negativa	M0	N0 ou N1 ou NX
	4	IV	Favorável ou desfavorável	a ou b	< 10	Fusão negativa	M1	N0 ou N1 ou NX
Ruim (<30%) Alto risco	4	IV	Favorável ou desfavorável	a ou b	≥ 10	Fusão negativa	M1	N0 ou N1 ou NX
	4	IV	Favorável ou desfavorável	a ou b	< 21	Fusão positiva	M1	N0 ou N1 ou NX

Esquemas de QT recomendados

Baixo risco (A): VCR e ACT, 15 ciclos (45 semanas) ou VCR, ACT e CTX, oito ciclos (24 semanas)

Baixo risco (B): VCR, ACT e CTX, 14 ciclos (40 semanas)

Risco intermediário: VCR, ACT e CTX, 14 ciclos (40 semanas)

Alto risco: VCR, ACT e CTX, 14 ciclos (40 semanas)

7.1 – Considerações

Apesar de a presença do fator de transcrição PAX3-FOXO1 ou PAX7-FOXO1 ser exclusiva do subtipo histológico alveolar, cerca de 45% desses RMS não apresentam o rearranjo do FOXO1. Essa peculiaridade fez com que o esquema de classificação de risco recente, utilizado nos Estados Unidos, substituísse a histologia pelo status de presença ou ausência do gene de fusão, identificado por técnicas de RT-PCR ou FISH.

Dose de ciclofosfamida

O papel da CTX em altas doses tem sido objeto de questionamento, com tentativas de reduzir a dose em pacientes com doença de risco baixo e intermediário, entretanto sem obter um consenso entre os grupos²³. Tentativa de reduzir dose de CTX e RT em um subgrupo de pacientes com RMS de baixo risco (RMS com doença vaginal) foi frustrante, estando associado a um desfecho desfavorável²⁴.

Quimioterapia de manutenção

Importante estudo conduzido pelo European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) ressaltou uma aparente melhora na sobrevida de pacientes com RMS de alto risco com uso continuado de baixas doses de QT (metronômica). Pacientes que receberam o esquema IVA *versus* IVADo foram randomizados para vinorelbina e ciclofosfamida durante seis meses (n=371), sendo observada uma melhora significativa com a QT de manutenção, tanto na sobrevida livre de doença (SLD) em três anos (77% *versus* 69%, HR 0,68, CI 0.45-1.02, p=0.06) como na SG (86% *versus* 73%, HR 0,52, CI 0.32-0.86), justificando sua inclusão como terapia padrão nos futuros protocolos²⁵.

Atualmente, o estudo europeu EudraCT: 2018-000515-24 está analisando de forma randomizada o benefício de 12 meses de quimioterapia de manutenção comparado com 24 meses em pacientes com RMS metastático²⁶.

Papel da adriamicina

Estudo buscando avaliar a eficácia em se intensificar a dose da adriamicina em pacientes com doença localizada de alto risco não mostrou benefício. O estudo randomizado de fase III (EpSSG RMS 2005) incluiu 484 pacientes, utilizando o esquema IVA *versus* IVADo, sendo observada uma sobrevida livre de eventos (SLE) em três anos no grupo IVADo de 67,5% (95% CI 61,2-73,1) e no grupo IVA de 63,3% (56,8-69,0 – HR 0,87, 95% CI 0,65-1,16, $p=0,33$). O esquema IVA foi, então, considerado padrão para o grupo de baixo risco pelo grupo europeu²⁷.

Pacientes de alto risco

É importante considerar que nem todo paciente com doença metastática tem prognóstico reservado. Em uma análise multivariada incluindo 788 pacientes com doença metastática, a partir de dados de estudos cooperativos dos grupos europeu e norte-americano, foram identificados quatro fatores adversos: idade inferior a 1 ou maior de 10 anos, local do tumor primário desfavorável (membros), metástase óssea ou na medula óssea e presença de três ou mais sítios metastáticos. A SLE em cinco anos foi de 50% para pacientes sem qualquer um desses fatores e de 42%, 18%, 12%, e 5% na presença de um, dois, três ou quatro desses fatores, respectivamente ($p<0,0001$)²⁸.

Intensificação de QT para alto risco

Com o objetivo de melhorar a sobrevida de pacientes com doença metastática, foi conduzido um estudo intensificando a dose e com intervalo comprimido, utilizando blocos de terapia com vincristina + irinotecano, associada a ciclos com intervalo comprimido (14 dias) com vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida, alternando com etoposídeo + ifosfamida e vincristina + dactinomicina + ciclofosfamida em 109 pacientes. A SLE em três anos foi de 38% e a SG, de 56%.

Pacientes com um ou nenhum fator de risco de Oberlin tiveram uma SLE de três anos de 69%, resultado que se compara favoravelmente com uma coorte historicamente tratada de pacientes com doença de alto risco da coorte de Oberlin (44%). Em contraste, os pacientes de alto risco com dois ou mais fatores de risco Oberlin não se beneficiaram dessa abordagem (SLE de três anos de 20%)²⁹.

Papel para o transplante de medula óssea (TMO)

Não há benefício em utilizar altas doses de quimioterapia seguidas de transplante de medula óssea³⁰.

8 – CIRURGIA

No RMS, é fundamental a ressecção completa da lesão. Entretanto, considerando questões funcionais, cosméticas e proximidade a estruturas vitais, nem sempre é possível³¹. Geralmente, essa abordagem ao diagnóstico é inviável quando envolve órbita, vagina, bexiga ou trato biliar, sendo, portanto, aceitável a neoadjuvância seguida pela ressecção cirúrgica e/ou RT. Qualquer linfonodo suspeito deve ser considerado para ressecção.

Alguns sítios anatômicos apresentam certas peculiaridades. No RMS de cabeça e pescoço, a ressecção cirúrgica ampla fica limitada pela proximidade a estruturas vitais e alterações estéticas. Outra peculiaridade é que o RMS está associado a uma menor ocorrência de infiltração de linfonodos locorregionais (20%)³².

8.1 – Paratesticular

A recomendação formal é a orquiectomia radical, com remoção do cordão espermático, e a abordagem deve ser via inguinal³³. É altamente recomendada uma amostragem de linfonodo retroperitoneal ipsilateral entre adolescentes e adultos jovens, mesmo se a imagem for aparentemente normal. Um percentual elevado (14%) desses pacientes apresenta infiltração pela doença, o que indica um tratamento mais intenso com QT e RT³⁴.

8.2 – Outros sítios geniturinários

Na maioria das vezes, são quimiossensíveis, com uma resposta satisfatória à neoadjuvância, permitindo uma ressecção com margens oncológicas adequadas³⁵.

8.3 – Extremidades

Por se tratar de uma localização de pior prognóstico, a ressecção cirúrgica deve ser completa, devendo considerar aspectos funcionais e estéticos e sempre considerar uma amostra de linfonodo locorregional, mesmo se clinicamente negativo³⁶.

8.4 – Tronco

Sempre buscar uma abordagem cirúrgica adequada com margens livres. Na impossibilidade, a RT deve ser incluída no esquema terapêutico. A taxa de resposta aparentemente apresenta relação com prognóstico, favorecendo os bons respondedores³⁷.

8.5 – Parameningeo

Considerando a impossibilidade de ressecção com margens seguras, a RT local deve ser aplicada. Não há evidências do benefício de irradiar profilaticamente todo o neuroeixo.

9 – RADIOTERAPIA (RT)

Indicada em todas as situações, exceto no grupo clínico I. A sugestão recente é de incluir todos com histologia alveolar, independentemente do grupo clínico. A radioterapia (RT) apresenta importante papel no controle da doença local, particularmente na presença de doença residual macroscópica após a cirurgia³⁸. Técnicas mais recentes têm sido mais seguras, com menores riscos de irradiar tecidos peritumorais saudáveis, particularmente nos tumores localizados na cabeça ou pescoço³⁹.

Tradicionalmente, a RT é aplicada após a recuperação da cirurgia. Entretanto, essa regra não se aplica em pacientes com comprometimento de visão e compressão de raiz nervosa, devendo receber a RT em caráter de emergência. A programação deve ser individualizada de acordo com o grupo de risco, que considera o estágio, tamanho ao diagnóstico, histologia, localização anatômica e doença residual.

9.1 – Braquiterapia

Deve ser considerada em doenças localizadas, como tentativa de aplicar as doses de RT a um volume restrito de tumor, buscando a preservação das estruturas anatômicas e funcionais próximas à área a ser irradiada⁴⁰.

9.2 – Radioterapia na doença metastática

O papel da RT nessas situações deve ser individualizado. Alguns protocolos recomendam a RT associada à cirurgia.

10 – DOENÇA RECAÍDA

A recaída ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com doença localizada e em dois terços dos pacientes com metástases, sendo observada principalmente nos dois primeiros anos do diagnóstico, em apenas 9% após esse período⁴¹. O prognóstico desses pacientes é variável, com uma SG em cinco anos que oscila entre 17% e 49%⁴². Entre os fatores desfavoráveis, citam-se a recaída metastática, o uso prévio de alquilantes e RT, a histologia alveolar, a recaída precoce e o grupo clínico avançado ao diagnóstico.

10.1 – Tratamento

Não existe uma recomendação padrão. Esquemas de tratamento devem considerar o grupo de risco e incluem drogas como: ciclofosfamida em altas doses; combinações de doxorubicina; ifosfamida associada a etoposídeo ou a dacarbazina; topotecano e ciclofosfamida; tensirolimus, vinorelbina e ciclofosfamida; vincristina, irinotecano e temozolomida⁴³. O papel da cirurgia e da RT

deve ser individualizado. Em pacientes com chances muito pequenas de cura, deve-se priorizar a qualidade de vida.

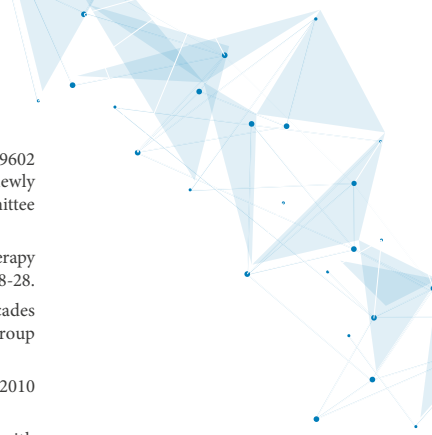
11 – PARTICULARIDADES DO RMS NO PACIENTE ADULTO

O RMS representa apenas 2% a 5% dos sarcomas de partes moles e aproximadamente 40% dos RMS ocorrem em adultos. O sítio mais frequente é cabeça e pescoço⁴⁴. Dados sugerem uma pior sobrevida em adultos quando comparado com crianças (27% *versus* 61%), possivelmente pela maior ocorrência em sítios desfavoráveis e do predomínio do subtipo histológico pleomórfico. Outro aspecto relevante é o tratamento inadequado recebido pelos pacientes adultos¹³. A falta de integração multidisciplinar tem sido apontada também como fator desfavorável, prática comum entre pacientes pediátricos incluídos nos protocolos de RMS⁴⁵.



REFERÊNCIAS

1. Ruiz-Mesa C, Goldberg JM, Coronado Munoz AJ et al. Rhabdomyosarcoma in adults: new perspectives on therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Jun;16(6):27.
2. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1.
3. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG et al. Molecular classification of rhabdomyosarcoma – genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *Am J Pathol*. 2009;174(2):550-64.
4. Amin MB, Edge S, Greene F et al. (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. New York (NY): Springer, 2017.
5. Bompas E, Campion L, Italiano A et al. Outcome of 449 adult patients with rhabdomyosarcoma: an observational ambispective nationwide study. *Cancer Med*. 2018;7(8):4023-35.
6. Yasuda T, Perry KD, Nelson M et al. Alveolar rhabdomyosarcoma of the head and neck region in older adults: genetic characterization and a review of the literature. *Hum Pathol*. 2009;40(3):341-8.
7. Rudzinski ER, Anderson JR, Chi YY et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):10.1002/pbc.26645.
8. Imataki O, Uemura M, Uchida S et al. Complete mimicry: a case of alveolar rhabdomyosarcoma masquerading as acute leukemia. *Diagn Pathol*. 2017;12(1):77.
9. Lawrence W, Gehan EA, Hays DM et al. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol*. 1987 Jan;5(1):46-54.
10. Lawrence W, Anderson JR, Gehan EA et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer*. 1997;80:1165-70.
11. Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13:610-30.
12. Crist W, Garnsey L, Beltangady M et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 1990 Mar;8(3):443-52.
13. Little DJ, Ballo MT, Zagars GK et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):377-88.
14. Ferrari A, Dileo P, Casanova M et al. Rhabdomyosarcoma in adults: a retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):571-80.
15. Ogilvie CM, Crawford EA, Slotcavage RL et al. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2010 Apr;33(2):128-31.
16. Punyko JA, Mertens AC, Baker KS et al. Long-term survival probabilities for childhood rhabdomyosarcoma: a population-based evaluation. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1475-83.

- 
17. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1312-8.
 18. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):718-28.
 19. Raney RB, Anderson JR, Barr FG et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 May;23(4):215-20.
 20. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Aug;10(8):1285-301.
 21. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5182-8.
 22. Hawkins DS, Chi YY, Anderson JR et al. Addition of vincristine and irinotecan to vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide does not improve outcome for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2018;36(27):2770-7.
 23. Lucas JT Jr, Pappo AS. Optimal dosing of cyclophosphamide in rhabdomyosarcoma: it's complicated. *Cancer*. 2019 Sep 15;125(18):3107-10.
 24. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL et al. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2017;123(12):2368-75.
 25. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1566-75.
 26. Schoot RA, Chisholm JC, Casanova M et al. Metastatic rhabdomyosarcoma: results of the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group MTS 2008 study and pooled analysis with the concurrent BERNIE study. *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3730-40.
 27. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):1061-71.
 28. Oberlin O, Rey A, Lyden E et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2384-9.
 29. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR et al. Intensive multiagent therapy, including dose-compressed cycles of ifosfamide/etoposide and vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide, irinotecan, and radiation, in patients with high-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):117-22.
 30. Peinemann F, Kröger N, Bartel C et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for metastatic rhabdomyosarcoma: a systematic review. *PLoS One*. 2011 Feb 23;6(2):e17127.
 31. Daya H, Chan HS, Sirkin W et al. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck: is there a place for surgical management? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Apr;126(4):468-72.
 32. Pappo AS, Meza JL, Donaldson SS et al. Treatment of localized nonorbital, nonparameningeal head and neck rhabdomyosarcoma: lessons learned from intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):638-45.
 33. Seitz G, Dantonello TM, Kosztyla D et al. Impact of hemiscrotectomy on outcome of patients with embryonal paratesticular rhabdomyosarcoma: results from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group Studies CWS-86, 91, 96 and 2002P. *J Urol*. 2014 Sep;192(3):902-7.
 34. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg*. 2001 Aug;10(3):146-52.
 35. Martelli H, Oberlin O, Rey A et al. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: a report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2117-22.
 36. McMulkin HM, Yanchar NL, Fernandez CV et al. Sentinel lymph node mapping and biopsy: a potentially valuable tool in the management of childhood extremity rhabdomyosarcoma. *Pediatr Surg Int*. 2003 Aug;19(6):453-6.
 37. Dantonello TM, Stark M, Timmermann B et al. Tumour volume reduction after neoadjuvant chemotherapy impacts outcome in localized embryonal rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan;62(1):16-23.

38. Wolden SL, La TH, LaQuaglia MP et al. Long-term results of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 2003 Jan 1;97(1):179-85.
39. Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):635-42.
40. Nag S, Cano ER, Demanes DJ et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1190-8.
41. Sung L, Anderson JR, Donaldson SS et al. Late events occurring five years or more after successful therapy for childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1878-85.
42. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):406-13.
43. Winter S, Fasola S, Brisse H et al. Relapse after localized rhabdomyosarcoma: evaluation of the efficacy of second-line chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Nov;62(11):1935-41.
44. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3391-7.
45. Gerber NK, Wexler LH, Singer S et al. Adult rhabdomyosarcoma survival improved with treatment on multimodality protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 May 1;86(1):58-63.

Capítulo 3

Sarcoma de Kaposi

1 – INTRODUÇÃO

Trata-se de tumor de origem endotelial, sendo considerado um distúrbio angioproliferativo. Foi descrito pela primeira vez em 1872 e está correlacionado à infecção pelo vírus HHV-8 (*human herpes virus-8*), sendo que a presença de anticorpos contra o vírus pode estar presente antes do aparecimento da doença¹.

É dividido em quatro grupos, descritos a seguir:

1. Clássico (mediterrâneo)
2. Endêmico africano
3. Iatrogênico
4. Epidêmico (associado ao HIV)

2 – SARCOMA DE KAPOSI CLÁSSICO

O sarcoma de Kaposi (SK) clássico costuma ter comportamento indolente, acometendo, na maioria das vezes, homens idosos, sendo a proporção de homem para mulher de aproximadamente 3:1. É encontrado com maior frequência na região mediterrânea e em pessoas (ou ancestrais) provenientes da Europa Central ou do Leste Europeu^{2,3}. Menos de 10% dos pacientes encontram-se em idade inferior a 50 anos⁴.

A despeito de seu comportamento indolente, na maioria das vezes, pode apresentar-se também como doença agressiva, sendo necessário tratamento sistêmico⁴. Como fatores de risco, sendo os dados conflituosos, temos descritos: infecção pelo HHV-8 (fator determinante para desenvolvimento do SK clássico, lembrando que nem toda pessoa portadora do vírus desenvolverá a doença), imunossupressão (adquirida ou iatrogênica), sexo masculino (maior frequência) e presença de outras neoplasias (hematológicas), entre outros⁵⁻⁷.

Acomete preferencialmente membros inferiores, porém não está restrito a esta anatomia^{8,9}. As lesões podem se apresentar como nódulos, placas ou máculas de coloração escura (arroxeada, azulada etc.). Os nódulos podem ulcerar e apresentar sangramento. Como diagnóstico diferencial, temos as condições vasculares periféricas (comuns na faixa etária envolvida no SK), hemangiomas e angiossarcomas, entre outros. A biopsia da lesão é sempre necessária para o diagnóstico definitivo.

Devido ao seu caráter indolente, estadiamento sistêmico usualmente não é requerido em pacientes assintomáticos. A depender da sintomatologia, exames complementares guiados pelos sintomas devem ser solicitados para esclarecimento.

2.1 – Tratamento

Não há consenso sobre a melhor estratégia de tratamento para o SK clássico. A maioria das publicações são análises retrospectivas, com número limitado de pacientes. Avaliação retrospectiva de 123 pacientes sugere que a maioria dos pacientes que foram considerados apenas para observação (sem intervenção) apresentava progressão de doença frequente (38% permaneceram sem evidência de doença, com mediana de tempo de quatro meses). Aqueles submetidos à cirurgia (mais da metade) permaneciam sem evidência de doença em uma mediana de acompanhamento de 15 meses. Radioterapia (RT) apresentou resposta objetiva em 85% dos pacientes tratados com essa modalidade.

Em análise multivariada do mesmo estudo, percebeu-se que a imunossupressão era o único fator preditor independente para progressão de doença. Como conclusão do estudo, sugere-se ponderar observação para pacientes imunocompetentes com doença localizada, cirurgia para pacientes portadores de lesões sintomáticas ressecáveis e RT para doença avançada e/ou irressecável, sendo a quimioterapia (QT) reservada para falha de tratamentos prévios¹⁰.

A indicação de tratamento sistêmico é extremamente controversa e deve ser considerada em pacientes com doença avançada, volumosa, refratária ou quando não há possibilidade da realização de tratamento local. Como opções, temos: doxorrubicina lipossomal, paclitaxel, vimblastina ou vincristina (isolada ou em combinação com bleomicina), etoposídeo oral, vinorelbina e gencitabina.

Análise retrospectiva que avaliou 55 pacientes com SK clássico tratados com doxorrubicina lipossomal demonstrou resposta importante em mais de 70% dos pacientes, sendo 29% de resposta completa. O tempo para resposta foi de aproximadamente quatro meses e a mediana de duração de resposta foi de 25 meses¹¹. O uso de paclitaxel nesse cenário baseia-se em extrapolação dos dados para SK epidêmico (associado ao HIV)¹², onde parece ter benefício comparável ao uso de doxorrubicina lipossomal¹³.

3 – SARCOMA DE KAPOSI ENDÊMICO AFRICANO

O tipo endêmico africano também é considerado indolente. Porém, por sua vez, acomete pacientes mais jovens que no tipo clássico e, assim como este, pode não estar relacionado à infecção por HIV. Ocorre em países da África Subsaariana, predominantemente em homens, podendo estar relacionado a fatores ambientais e geográficos.

É um tipo de patologia que acomete preferencialmente os membros inferiores e pode se assemelhar à elefantíase endêmica, apresentada por linfedema crônico¹⁴. Apesar de sua característica indolente, pode se apresentar como doença agressiva, sendo considerada uma patologia quimio/radiossensível.

3.1 – Tratamento

Análise de 47 pacientes com SK endêmico, que fizeram uso de tratamento com quimioterapia ou radioterapia, apresentou resposta satisfatória com ambas as estratégias. Foram alcançados 30% de respostas completas e 55% de respostas parciais, com alívio importante de sintomas. Como opções de tratamento sistêmico, têm-se: vimblastina, actinomicina D (ambas com taxa de resposta de 80% a 90%), bleomicina (50% de taxa de resposta), carmustina (38% de taxa de resposta) e vincristina¹⁵.

4 – SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO À IMUNOSSUPRESSÃO

Esse tipo está comumente associado à terapia imunossupressora utilizada em transplante de órgãos ou para tratamento de outras condições. Os corticoides e ciclosporinas são as drogas mais comumente relacionadas a essa condição¹⁶. Pacientes transplantados que desenvolveram a doença parecem apresentar forma menos agressiva do que quando comparados com pacientes não transplantados¹⁶.

Estudo avaliando 137 pacientes evidenciou a presença de SK clássico em 88 pacientes, sendo esse o tipo mais comum, seguido do tipo iatrogênico, encontrado em 37 pacientes. Destes, 16 estavam em uso de terapia com corticosteroides devido à miastenia gravis ou artrite reumatoide. Três pacientes estavam em uso de corticosteroides tópicos. De todos os pacientes com KS iatrogênico, dez tinham uma neoplasia secundária e um deles tinha uma condição de imunodeficiência congênita¹⁷.

4.1 – Tratamento

Considera-se como tratamento inicial a redução do fator imunossupressor¹⁶. Caso essa estratégia não seja possível ou eficaz, o uso de tratamento sistêmico pode ser considerado¹⁸. Em caso de linfedema, considerar uso de meias de compressão. Terapias locais, como medicação intralesional (vincristina) ou RT, podem ser eficazes. Como esquemas de quimioterapia, há relatos de uso de vimblastina (isoladamente ou associada à bleomicina), bleomicina isolada, doxorrubicina lipossomal e vinorelbina, entre outros^{16,18}.

5 – SARCOMA DE KAPOSÍ EPIDÊMICO (ASSOCIADO AO HIV)

O tipo associado ao HIV é o mais agressivo e o seu diagnóstico, na presença da infecção pelo vírus do HIV, é considerado doença definidora de Aids¹⁹, sendo a contagem de CD4 possível importante fator de risco para o desenvolvimento

da doença²⁰. É a neoplasia maligna mais frequente em pacientes portadores de Aids²¹. Com o advento da terapia antirretroviral usada para o tratamento de pacientes portadores do vírus HIV, houve uma mudança drástica no padrão de doenças relacionadas ao vírus, inclusive com redução da incidência de SK^{22,23}.

Como apresentação clínica, pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Porém, a forma de aparecimento mais comum são lesões cutâneas, de aspecto arroxeadado ou azulado, em membros inferiores, face, mucosa oral e genitália. Em geral, não são lesões dolorosas ou pruriginosas e o diagnóstico só pode ser confirmado por meio de biópsia²¹. Lesões em cavidade oral podem ser encontradas em até um terço dos pacientes. Lesões em trato gastrointestinal podem ocorrer, inclusive, sem evidência de lesões cutâneas e podem ser tanto assintomáticas quanto levarem a sintomas como náusea, vômito, dor abdominal e sangramento, entre outros^{24,25}. Outra manifestação comum nessa patologia é o acometimento pulmonar, que deve ser profundamente investigado para se descartar outras infecções pulmonares. Estas podem ser confundidas com o quadro, tanto pela clínica quanto pelos exames de imagem.

Em relação ao estadiamento do SK relacionado ao HIV, não há padronização pelo AJCC. Por isso, pode-se utilizar a classificação de risco do Aids Clinical Trial Group (ACTG), em que se dividem os pacientes entre bom prognóstico e mau prognóstico, levando-se em conta três fatores:

Extensão do tumor (T): como T0 são considerados os pacientes com doença cutânea limitada ou envolvimento discreto de cavidade oral, enquanto T1 são considerados os pacientes com envolvimento de outros órgãos, além de linfedema e envolvimento extenso de pele/cavidade oral.

Status imune (I): I0 são aqueles pacientes que possuem contagem de CD4 > 200 cel/microl, enquanto I1 são aqueles pacientes que possuem níveis abaixo de 200.

Severidade de outros sintomas sistêmicos relacionados à AIDS (S): S0 são os pacientes sem sintomas sistêmicos significativos e S1 são aqueles que apresentam história de infecção oportunista, candidíase oral e sintomas B (febre e sudorese noturna, entre outros)²⁶.

A avaliação inicial de um paciente com SK consiste em um exame físico completo, com atenção especial às áreas tipicamente afetadas pela doença, como membros inferiores, face, mucosa oral, genitália, trato gastrointestinal e pulmões. A avaliação de envolvimento visceral é orientada pela sintomatologia e por exames laboratoriais.

O teste de sangue oculto nas fezes é a maneira mais simples de detectar envolvimento gastrointestinal. A endoscopia geralmente é reservada para pacientes com teste positivo para sangue oculto ou com sintomas gastrointestinais. A radiografia de tórax é útil para rastrear lesões pulmonares. A tomografia computadorizada do tórax, do abdômen e da pelve normalmente não é necessária. A contagem de células CD4 e a carga viral de HIV são importantes para o estadiamento e o prognóstico e, portanto, podem ser úteis na tomada de decisões terapêuticas.

5.1 – Tratamento

O tratamento com antirretrovirais (TARV) é indicado basicamente para todo paciente, visto a relação prognóstica entre SK e imunossupressão (contagem de CD4). Além disso, leva-se em consideração para tratamento sistêmico fatores como extensão do tumor, agressividade da doença (velocidade de crescimento, acometimento de órgãos etc.), presença de outras infecções oportunistas e idade (> 50 anos)²⁷.

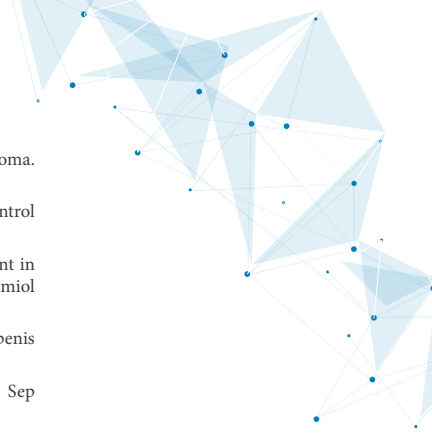
No caso de doença limitada, pode-se considerar tratamento local com quimioterápicos intralesionais (vimblastina) ou mesmo RT. O uso de TARV isoladamente pode ser suficiente para controle do SK, principalmente em pacientes assintomáticos. Porém, em caso de doença agressiva, ausência de resposta ao uso de TARV ou outro fator de risco a ser considerado, pondera-se associação da TARV com tratamento sistêmico.

São exemplos de medicações indicadas para o tratamento de SK associado ao HIV: doxorrubicina lipossomal e paclitaxel, além de bleomicina, vimblastina, vincristina e etoposídeo. Não há dados robustos que suportem a indicação de um quimioterápico em detrimento de outro²⁸, porém alguns *guidelines* recomendam o uso de doxorrubicina lipossomal como agente em primeira linha, mantendo-se como opção possível o uso também de paclitaxel em primeira linha^{29,30}.

Lesões gastrointestinais podem responder a tratamento sistêmico, mesmo quando lesões cutâneas não respondem²⁵.

REFERÊNCIAS

1. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. 1996;335(4):233-41.
2. Angeloni A, Heston L, Uccini S et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis*. 1998 Jun;177(6):1715-8.
3. Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R et al. Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961-1989: a population-based incidence study. *AIDS*. 1998;12(15):2067-72.
4. Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Dec;68(3):242-9.

- 
5. Brown EE, Whitby D, Vitale F et al. Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2282-90.
 6. Anderson LA, Lauria C, Romano N et al. Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Dec;17(12):3435-43.
 7. Brown EE, Fallin MD, Goedert JJ et al, Kaposi Sarcoma Genetics Working Group. A common genetic variant in FCGR3A-V158F and risk of Kaposi sarcoma herpesvirus infection and classic Kaposi sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Mar;14(3):633-7.
 8. Attwa E, Gharib K, Albalat W et al. Classical Kaposi sarcoma: case reports with unusual presentation on the penis and scrotum. *Int J Dermatol*. 2016 Oct;55(10):e533-8.
 9. Colletti G, Allevi F, Moneghini L et al. Bilateral auricular classic Kaposi's sarcoma. *BMJ Case Rep*. 2013 Sep 6;2013:bcr2013200059.
 10. Brenner B, Rakowsky E, Katz A et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*. 1999 Jun;14(6):1097-102.
 11. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2008 Jun;128(6):1578-80.
 12. Krown SE, Moser CB, MacPhail P et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1195-207.
 13. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3969-77.
 14. Ziegler JL. Endemic Kaposi's sarcoma in Africa and local volcanic soils. *Lancet*. 1993 Nov 27;342(8883):1348-51.
 15. Stein ME, Spencer D, Ruff P et al. Endemic African Kaposi's sarcoma: clinical and therapeutic implications. 10-year experience in the Johannesburg Hospital (1980-1990). *Oncology*. 1994 Jan-Feb;51(1):63-9.
 16. Brambilla L, Tourlaki A, Genovese G. Iatrogenic Kaposi's Sarcoma: a retrospective cohort study in an Italian tertiary care centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Oct;29(10):e165-e171.
 17. Baykal C, Atci T, Buyukbabani N et al. The spectrum of underlying causes of iatrogenic Kaposi's sarcoma in a large series: a retrospective study. *Indian J Dermatol*. 2019 Sep-Oct;64(5):392-99.
 18. Saxena A, Netchiporouk E, Al-Rajaibi R et al. Iatrogenic Kaposi's sarcoma after immunosuppressive treatment for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *JAAD Case Rep*. 2015 Mar 6;1(2):71-3.
 19. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*. 1990;335(8682):123-8.
 20. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(11):784-92.
 21. Nichols CM, Flaitz CM, Hicks MJ. Treating Kaposi's lesions in the HIV-infected patient. *J Am Dent Assoc*. 1993;124(11):78-84.
 22. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(22):1823-30.
 23. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645-54.
 24. Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF et al. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(6):715-8.
 25. Laine L, Amerian J, Rarick M et al. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: a prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(8):959-61.
 26. Krown SE, Metroka C, Wernz JC, AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1201-7.
 27. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2006;367(9521):1495-502.
 28. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD003256.
 29. Bower M, Collins S, Cottrill C et al, AIDS Malignancy Subcommittee. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med*. 2008 Jul;9(6):336-88.
 30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines. Kaposi Sarcoma. [Internet] Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kaposi.pdf>.

Capítulo 4

Tumor desmoide

1 – INTRODUÇÃO

O tumor desmoide (TD) é uma proliferação monoclonal fibroblástica rara, caracterizada por um curso clínico variável e frequentemente imprevisível. Caracteriza-se por crescimento infiltrativo e uma tendência à recorrência local, sem capacidade de metástase à distância, embora possa ser multifocal na região que acomete¹. Trata-se de uma entidade distintamente rara, com pico de idade entre 30 e 40 anos². Pode acometer a cavidade ou a parede abdominal, membros e outros sítios, como cabeça e pescoço. A etiologia da lesão é multifatorial e inclui fatores genéticos (mais comumente, mutações somáticas esporádicas do gene CTNNB1 e, menos frequentemente, mutações germinativas do gene APC na síndrome de Gardner) e fatores físicos, como trauma, cirurgia e gravidez.

2 – PATOLOGIA

A maioria (90% a 95%) dos tumores desmoides esporádicos resulta de três mutações pontuais diferentes em dois códons (41 e 45) do éxon 3 do gene que codifica a β -catenina (CTNNB1). Uma porcentagem menor de tumores desmoides surge no contexto da síndrome de Gardner e os pacientes afetados possuem mutações da linha germinativa no gene supressor tumoral APC. Raros casos de tumores desmoides com mutações esporádicas do gene APC também foram descritos.

As mutações de ativação em CTNNB1 ou de inativação em APC levam ao acúmulo de β -catenina nuclear. A β -catenina funciona como parte do aparelho de transcrição no núcleo. Acredita-se que essa ativação aumentada da via WNT/ β -catenina promova, em última instância, a proliferação e a sobrevivência celular e parece ser o propulsor da gênese tumoral³.

No estudo imuno-histoquímico, as células neoplásicas são positivas para actina de músculo liso e actina músculo específica. A maioria dos tumores (~80%) mostra expressão de β -catenina nuclear, embora a reatividade nuclear possa ser difícil de se avaliar⁴. A análise da mutação CTNNB1 pode ser útil em amostras pequenas de biópsia, quando as características morfológicas diagnósticas não são prontamente aparentes e/ou quando a imunocoloração com β -catenina é ambígua ou difícil de interpretar⁵.

3 – TRATAMENTO

No passado, o tumor desmoide era abordado cirurgicamente de forma radical. Porém, com elevada frequência, os pacientes eram submetidos a mutilações, com resultado funcional precário e recidivas em grande parte dos casos. Por esse motivo, condutas conservadoras hoje são preconizadas, com a observação dos casos de evolução indolente, e a introdução de

tratamento sistêmico em situações de comportamento mais agressivo. A divisão em cenários de abordagem de acordo com o comportamento clínico do tumor guia a conduta.

Doença assintomática e estável

Vigilância ativa

- Uma abordagem inicial de “vigilância ativa” não parece influenciar a eficácia dos tratamentos subsequentes, quando necessário⁶;
- Nem a cirurgia nem outras formas de tratamento ativo são propostas como terapia primária no momento do diagnóstico⁷;
- Manejo de pacientes assintomáticos com observação inicial, independentemente do local e do tamanho do tumor, pode ser proposto, mas apenas sob a supervisão de uma equipe experiente em tumores de tecido conjuntivo, preferencialmente em um centro de referência⁸;
- Vigilância ativa significa que os pacientes precisam ser monitorados continuamente com uma primeira ressonância magnética (ou, alternativamente, tomografia computadorizada se a ressonância magnética não for possível) dentro de um ou dois meses e, em seguida, em intervalos de três a seis meses.

Doença em progressão persistente

A decisão para um tratamento ativo deve ser adiada até a ocorrência de progressão subsequente ou aumento de sintomas, avaliada com pelo menos duas imagens radiológicas adicionais e, possivelmente, não antes de um ano a partir do diagnóstico, na ausência de doença em progressão por RECIST. Vale ressaltar que um radiologista experiente se faz essencial, uma vez que a redução dimensional pode não ser alcançada, mas alterações metabólicas que corroborem a redução ou a inatividade do tumor justifiquem a conduta expectante. No entanto, quando a doença está localizada perto de uma estrutura crítica, que pode representar problemas significativos para a vida do paciente (como vasos mesentéricos, cabeça e pescoço), uma decisão antecipada em relação a uma terapia ativa pode ser tomada simplesmente porque há um potencial maior risco de morbidade antes da estabilização da doença.

Cirurgia

A cirurgia é indicada geralmente para tumores de parede abdominal, quando a morbidade for aceitável. Cirurgia para membros é considerada somente se a morbidade for aceitável. O resgate cirúrgico de ressecção R1 não é formalmente recomendado. A radioterapia (neo)adjuvante não é formalmente recomendada^{9,10}.

Discussão multidisciplinar é mandatória, dado o risco de recorrência e até de múltiplas recidivas.

Radioterapia

Geralmente usada após falha a múltiplos esquemas de tratamento sistêmico, tumores irresssecáveis ou sujeitos a grande morbidade pós-operatória, além de ser opção para pacientes frágeis, principalmente em tumores primários de membros e de cabeça e pescoço^{10,11}.

Sistêmico

O tratamento sistêmico deve levar em consideração a topografia e o volume tumoral.

a) Terapia anti-hormonal e não esteroideal

Análises retrospectivas mostram alguma evidência de atividade, com taxas de resposta de 25% e controle prolongado da doença em até 90% dos pacientes¹²⁻¹⁴. Porém, único estudo prospectivo de fase II avaliando terapia anti-hormonal mais anti-inflamatório não esteroideal (AINE) mostrou atividade limitada de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP)¹⁵.

Outro artigo publicado recentemente não encontrou uma relação clara entre o tamanho, as alterações do sinal de ressonância magnética e as alterações dos sintomas com o tratamento com tamoxifeno¹⁶. O uso de terapias anti-hormonais e AINEs em pacientes com tumor desmoide torna-se controverso.

b) TKIS

Imatinibe

Todos os três estudos prospectivos de fase II de braço único demonstraram atividade do imatinibe com altas taxas de estabilização da doença (60% a 80%), apesar das taxas de resposta bastante baixas (6% e 19%) e com o perfil de toxicidade bem conhecido esperado da droga¹⁷⁻¹⁹.

A falta de randomização em uma doença com a possibilidade de regressões espontâneas torna difícil determinar o papel definitivo do imatinibe nessa condição. O imatinibe claramente não deve ser o tratamento de primeira escolha se a remissão de tumor for pretendida.

Sorafenibe

O sorafenibe é um agente ativo e aquele mais bem estudado em tumores desmoides. Estudo fase III, randomizado com placebo, mostrou SLP de 11,3 meses no grupo de placebo e não foi alcançada no braço de sorafenibe, com taxa de resposta de 33%²⁰. Entretanto, regressão espontânea de doença foi vista em 20% no braço placebo, fornecendo informações úteis sobre a história natural da doença.

As limitações do estudo são a inclusão de pacientes com aumento muito modesto no tamanho do tumor (10%), nenhuma revisão radiológica central e nenhuma orientação para avaliar a gravidade dos sintomas, sugerindo que

muitos pacientes incluídos neste estudo provavelmente não teriam requerido um tratamento ativo.

Análise recente mostrou que Sorafenibe pode ser interrompido com segurança após 1 ano de tratamento para fibromatose de extremidades, sem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é necessário acompanhamento clínico em intervalos regulares para avaliar os sintomas e a progressão da doença. Na reintrodução, a droga continua sendo eficaz²¹.

Pazopanibe

Estudo não comparativo, randomizado de fase II (DESMOPAZ), avaliou pazopanibe 800mg por via oral diariamente *versus* metotrexato (30mg/m²) mais vimblastina (5mg/m²), incluindo 72 pacientes com tumor desmóide em progressão comprovada por RECIST nos seis meses anteriores. A taxa de não progressão em seis meses era o objetivo primário e foi de 83,7% para pazopanibe e 45% para o braço da quimioterapia. As taxas de resposta no grupo do pazopanibe foram semelhantes às do sorafenibe em estudo prévio²². Apesar de se tratar de análise não comparativa, evidência de eficácia desse fármaco foi demonstrada.

c) Quimioterapia

As opções de quimioterapia incluem um regime de “baixa dose” com metotrexato mais vimblastina ou vinorelbina. A maioria dos dados publicados avaliou a opção quimioterápica de “baixa dose”, principalmente em séries retrospectivas e em dois estudos prospectivos de fase II²³. As taxas de resposta estão na faixa de 35% a 40%.

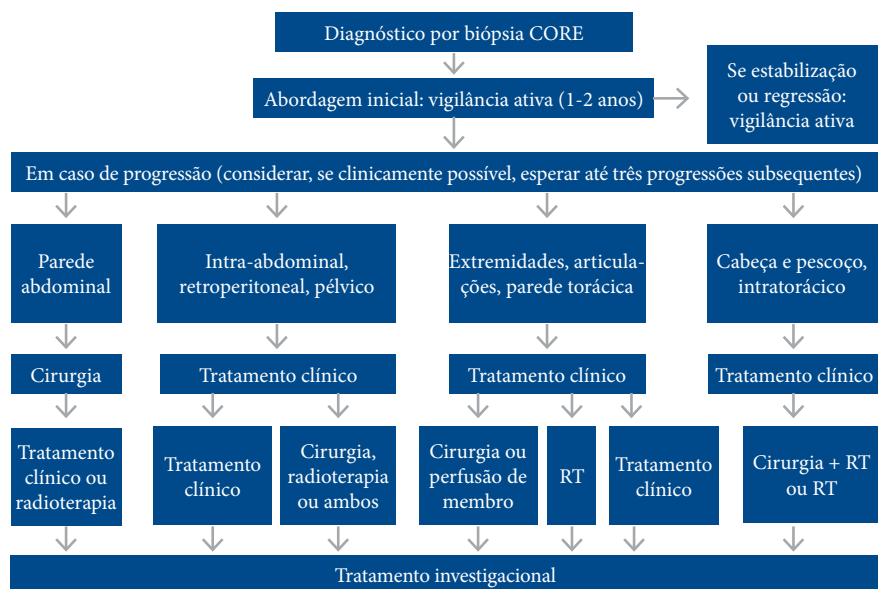
Quimioterapia de dose convencional é uma outra opção, usando regimes baseados em antraciclina (associada ou não a DTIC)^{24,25} e em doxorrubicina lipossomal peguilada²⁶. Está indicada quando se tem necessidade de maior e mais rápida taxa de resposta. O percentual de resposta varia de 30% a 50%.

d) Novas terapias

O nirogacestate é um inibidor de gama secretase administrado por via oral, não aprovado em nenhum país. Em um estudo de fase II, 17 pacientes com tumores desmóides em progressão confirmada por exame de imagem (59% tiveram exposição anterior a TKIs) foram tratados com nirogacestate 150mg por via oral duas vezes ao dia em ciclos de três semanas. Destes, 29% atingiram resposta parcial e 65%, doença estável. Única toxicidade de grau 3 observada foi hipofosfatemia. No entanto, eventos adversos gastrointestinais (grau 1 a 2), como diarreia, náusea, boca seca e mucosite oral, eram comuns. A avaliação após dois anos mostrou taxa de resposta objetiva de 71,4% e redução da celularidade tumoral em espécimes avaliados após o fechamento do estudo. Com base nos dados iniciais dos estudos de fase I e II^{27,28}, o nirogacestate foi avaliado em um estudo de fase III (DeFi). Nesse estudo, 142 pacientes com tumores desmóides em progressão foram randomizados para uso da droga ou placebo²⁹. Após seguimento de 19

meses, a SLP para o nirogacstate não foi alcançada *versus* 15 meses, bem como a taxa de resposta objetiva (41% *versus* 8%) e as taxas de respostas completas (7% *versus* 0%), em comparação com o placebo. O nirogacstate também melhorou os sintomas relacionados ao tumor, a dor, o funcionamento físico e funcional e a qualidade de vida relacionada à saúde. Particularidade foi a ocorrência de disfunção ovariana em 75% das mulheres com potencial para engravidar, porém, foi resolvida com a descontinuação do tratamento. O impacto funcional de tal toxicidade em longo prazo deverá ser avaliado²⁹.

Figura 1. Algoritmo de tratamento segundo consenso global publicado em 2020 pelo Desmoid Working Group³⁰



A avaliação de resposta ao tratamento pode ser feita a cada dois ou três ciclos, preferencialmente com ressonância magnética para comparação de dados funcionais. São tumores de crescimento lento e também de lenta resposta radiológica, podendo as primeiras alterações serem vistas após seis a oito meses da primeira administração. Melhora dos sintomas pode ser considerado um indicador de resposta e de manutenção da terapia vigente.

REFERÊNCIAS

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone (IARC WHO classification of tumours). 4^a ed. World Health Organization, 2013.
2. Kasper B, Stroebe P, Hohenberger P. Desmoid tumors – clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist*. 2011;16:682e93.

3. Kotiligam D, Lazar AJ, Pollock RE et al. Desmoid tumor: a disease opportune for molecular insights. *Histol Histopathol.* 2008;23(1):117-26.
4. Zreik RT, Fritchie KJ. Morphologic spectrum of desmoid-type fibromatosis. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(3):332-40.
5. Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell.* 2017;169(6):985-99.
6. Rose BS, Jeong JH, Nath SK et al. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3503-9.
7. Colombo C, Miceli R, Le Pécoux C et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer.* 2015;51(2):186-92.
8. Fiore M, Rimareix F, Mariani L et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2587-93.
9. Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):121-5.
10. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A et al. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):158-67.
11. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(5):851-8.
12. Fiore M, Colombo C, Radaelli S et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2800-7.
13. Hansmann A, Adolph C, Vogel T et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):612-20.
14. Quast DR, Schneider R, Burdzik E et al. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer.* 2016 Jan;15(1):31-40.
15. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jul;60(7):1108-12.
16. Libertini M, Mitra I, van der Graaf WTA et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: lack of correlation between MRI and symptomatic response. *Clin Sarcoma Res.* 2018;8:13.
17. Chugh R, Wathen JK, Patel SR et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res.* 2010;16(19):4884-91.
18. Penel N, Le Cesne A, Bui BN et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22(2):452-7.
19. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer.* 2017;76:60-7.
20. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2417-28.
21. Bharath B, Rastogi S, Garg V et al. 1914MO The clinico-radiological outcome of desmoid type-fibromatosis after discontinuing the sorafenib treatment in responders: Single-arm phase II clinical trial. *Annals of Oncology.* 2023;34(1):S1030.
22. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1263-72.
23. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer.* 2001;92(5):1259-64.
24. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):102-5.
25. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer.* 2010;116(9):2258-65.
26. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M et al. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer.* 2009;45(17):2930-4.
27. Kummar S, Coyne GO, Do KT et al. Clinical activity of the γ -secretase inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1561-9.
28. Villalobos VM, Hall F, Jimeno A et al. Long-term follow-up of desmoid fibromatosis treated with PF-03084014, an oral gamma secretase inhibitor. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):768-75.
29. Gounder M, Ratan R, Alcindor T et al. Nirogacestat, a γ -secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med.* 2023;388(10):898-912.
30. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: a joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020 Mar;127:96-107.

Capítulo 5

Sarcomas ultrarraros

1 – INTRODUÇÃO

Tumores ultrarraros foram recentemente definidos como aqueles com incidência menor ou igual a um em 1 milhão, correspondendo a cerca de 20% dos casos de sarcomas. Devido aos avanços em Biologia Molecular usados na classificação desses tumores, os subgrupos aumentam anualmente. A cada nova definição de doença, é necessário entender sua história natural e que drogas são eficazes no tratamento. A abordagem agnóstica deve ser evitada e a condução dos casos em centros de referência é fortemente encorajada. A seguir, uma discussão de alguns subtipos e seus panoramas de tratamento.

2 – CORDOMA

Tumor ósseo caracterizado por diferenciação mesenquimoepitelial. Tem crescimento lento e comportamento localmente agressivo. Sua origem se dá nos remanescentes embrionários da notocorda, acometendo principalmente o esqueleto axial, mais comumente a base do crânio e o sacro. Sua incidência é de cerca 0,08 casos por 100 mil pessoas ao ano, com uma razão M:F de aproximadamente 1,8:1.

Todas as idades são afetadas, sendo mais comum entre a quinta e a sétima décadas de vida. Em casos raros, o cordoma está associado a uma *tandem duplication* germinativa do gene TBXT e casos raros de cordoma infantil ocorrem no contexto de esclerose tuberosa, causada por mutações de perda de função da linha germinativa no gene supressor de tumor TSC1 ou TSC2. O quadro sintomatológico depende de sua topografia inicial.

O cordoma é dividido em três subgrupos: convencional, pouco diferenciado e desdiferenciado.

Cordoma convencional

O cordoma convencional (CC) é um tumor maligno com um fenótipo que recapitula a notocorda e que geralmente surge em ossos do esqueleto axial. O tempo médio de sobrevida geral (SG) é de 7 anos. Até 40% dos cordomas que surgem em locais diferentes da base do crânio metastizam. Os locais metastáticos incluem pulmão, osso, linfonodos e tecido subcutâneo.

Patologia

Sua marca registrada é a expressão de braquiúria¹. Em 27% dos casos, essa expressão está associada a ganho de número de cópias de TBXT, um fator de transcrição necessário para o desenvolvimento notocordal². A braquiúria também demonstrou atuar como um regulador-mestre de uma elaborada rede de transcrição oncogênica que abrange diversas vias de sinalização, incluindo componentes do ciclo celular e da matriz extracelular. Além disso, mutações de sinalização PI3K

foram relatadas em 16% dos casos e mutações (inativantes) de LYST foram descritas em 10% dos casos². O EGFR (HER-1) fosforilado e total parece desempenhar um papel importante na doença (expresso em 47% e 67% dos cordomas, respectivamente) e os inibidores de EGFR (HER-1) reduzem a sobrevivência celular.

Frequentemente, os cordomas convencionais mostram um grau substancial de heterogeneidade citológica intratumoral, com características variáveis de atipia nuclear, pleomorfismo e atividade mitótica. O termo cordoma condroide refere-se ao cordoma em que uma grande área da matriz simula tumores cartilaginosos hialinos. É difusamente imunorreativo para citoqueratina e EMA e mostra positividade variável para a proteína S100. A expressão de braquiúria ajuda a distinguir o cordoma do condrossarcoma, do carcinoma metastático, do meningioma cordoide e da neoplasia mioepitelial¹.

Cordoma pouco diferenciado

Trata-se de neoplasia pouco diferenciada com diferenciação notocordal, geralmente surgindo no esqueleto axial e caracterizada pela perda da expressão de SMARCB1. A localização mais comum é a base do crânio (clivus), seguida pela coluna cervical e raramente a região sacrococcígea. Está associado a um prognóstico pior do que o cordoma convencional. Acomete mais crianças, predominando no sexo feminino³.

Patologia

O cordoma pouco diferenciado é composto por arranjos coesos ou por ninhos de células epitelioides, frequentemente com morfologia rabdoide focal. São imunorreativos para citoqueratina e braquiúria e apresentam positividade variável para S100. Uma característica do diagnóstico é a perda da expressão de SMARCB1 (INI1) no estudo imuno-histoquímico.

Cordoma desdiferenciado

O cordoma desdiferenciado é um cordoma de aspecto bifásico, caracterizado por cordoma convencional e sarcoma de alto grau. Tem distribuição semelhante à do cordoma convencional, predominantemente em sítios sacrococcígeos. É o subtipo de tumor notocordal mais raro, com apenas relatos de casos e pequenas séries publicadas.

Os sintomas são semelhantes aos do cordoma convencional, embora a progressão possa ser mais rápida. Pode se apresentar de novo ou em um local de um cordoma convencional previamente ressecado, em cerca de 2% a 8% dos casos.

Patologia

O tumor se apresenta como uma grande massa com aspecto bifásico. O componente desdiferenciado apresenta as características grosseiras de um

sarcoma de alto grau com superfície sólida, justaposto a um cordoma convencional gelatinoso e mixoide. A característica distintiva é a presença simultânea de cordoma convencional e sarcoma fusiforme e/ou pleomórfico de alto grau. Áreas de diferenciação osteossarcomatosa e rabdomiossarcomatosa podem ser observadas. O componente desdiferenciado pode mostrar expressão focal de citoqueratina, mas não expressa braquiúria. Essa classificação é importante para guiar a estratégia de tratamento. Não há estudos randomizados ou séries prospectivas que definam o manejo dos cordomas.

Doença localizada

A abordagem padrão para tumores localizados envolve cirurgia e/ou radioterapia. O melhor manejo inicial depende da localização e da extensão tumoral, sendo a ressecção completa com margens livres o melhor tratamento. No entanto, a cirurgia R0 muitas vezes não é viável devido às restrições anatômicas e a grande morbidade⁴.

Embora tenham crescimento lento, os cordomas são localmente invasivos e há uma alta taxa de recorrência local que pode resultar em morte por doença local não controlada. Apesar de serem relativamente radorresistentes, a radioterapia adjuvante é usada na tentativa de aumentar o controle local⁵. Atenção especial deve ser dada à toxicidade nos tecidos sãos, principalmente com técnicas convencionais.

Protonterapia e carbonoterapia são as opções mais aconselhadas, quando disponíveis⁶. A taxa de controle local chega a 75% em cinco anos com doses acima de 70Gy. Não há estudos comparativos avaliando o melhor método. Estudo randomizado comparando cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante *versus* radioterapia definitiva para tumores sacrais está em andamento (NCT02986516).

Doença avançada ou metastática

Em casos de doença avançada, terapia sistêmica é necessária para doença sintomática ou em progressão. Contudo, um período de observação pode ser útil para avaliar a velocidade e se há evolução tumoral, uma vez que cordomas podem se comportar de maneira indolente. Com a evolução das técnicas de radioterapia, a estabilização da doença e uma melhora considerável dos sintomas podem ser alcançadas.

O tratamento sistêmico é somente paliativo. Baixa taxa de resposta dimensional (< 10%) é obtida com as drogas atuais. É importante ressaltar que nenhum fármaco usado nessa doença é formalmente aprovado^{5,7}. A quimioterapia citotóxica não é ativa. Casos anedóticos de resposta a antracíclicos, cisplatina e alquilantes são relatados em tumores mais agressivos e pediátricos. Melhor demonstração da via de transcrição de braquiúria foi descrita recentemente e terapias-alvo estão sendo avaliadas como novas perspectivas de tratamento mais efetivo⁸.

No cenário atual, os inibidores de tirosina-quinase (TKIs) são as terapias de primeira linha. Estudos prospectivos de fase II avaliaram a eficácia de imatinibe⁹ e sorafenibe¹⁰, demonstrando interessante potencial de estabilização tumoral. A combinação de imatinibe com inibidor de mTOR mostrou-se discretamente ativa, com toxicidade relevante¹¹. Mais recentemente, o apatinibe foi testado em outro estudo de fase II¹², com maior percentual de pacientes apresentando redução mínima tumoral.

Outra classe testada nesses tumores foram os inibidores de EGFR^{13,14}. A atividade do lapatinibe foi sugerida por pequenas séries de casos, mas o estudo de fase II que avaliou sua eficácia foi negativo¹⁵. Está em curso na Europa um outro estudo de fase II com afatinibe, também da classe de inibidores de EGFR (NCT03083678).

O estudo Basket fase II em curso avaliou a atividade do pembrolizumabe (inibidor de *checkpoint* imunológico) em subtipos raros de sarcomas metastáticos ou refratários a linhas prévias de tratamento¹⁶. Dados preliminares evidenciaram cerca de 8% de taxa de resposta em cordomas, com controle prolongado de doença (sobrevida livre de progressão – SLP – média de 22 meses). Nivolumabe associado a relatlimabe (anti-LAG 3) está sendo avaliado em estudo de fase II (NCT03623854), bem como em outro estudo de fase I em associação com radioterapia (NCT02989636).

O inibidor de CDK4/6 palbociclib está tendo sua eficácia avaliada em estudo de fase II para cordoma localmente avançado ou metastático não candidato à terapia-padrão. Muitos tumores apresentam a deleção do gene supressor tumoral p16 (CDKN2A), levando à hiperativação da via ciclina 4 e 6 (CDK4/6) e retinoblastoma 1 (RB1) (NCT03110744).

Vacinas contra a braquiúria foram desenvolvidas e analisadas em múltiplos ensaios clínicos. Embora pareçam portar atividade antitumoral, mais estudos são necessários para comprovar sua real eficácia. Na variante pouco diferenciada, a droga tazemetostate (um inibidor de EZH2) apresentou alguma atividade antitumoral em caso pediátrico isolado, o que pode estar relacionado à perda de INI1 nesse subtipo. Formalmente, a droga está aprovada para sarcomas epitelioides¹⁷.

3 – SARCOMA EPITELIOIDE

O sarcoma epiteloide (SE) é uma neoplasia mesenquimal maligna que apresenta citomorfologia e imunofenótipo parcial ou completamente epiteloide. Dois subtipos clinicopatológicos são reconhecidos: a forma clássica (ou distal), caracterizada por sua propensão para sítios acrais, e o subtipo do tipo proximal (células grandes), que surge principalmente nas regiões proximais dos membros e na região troncular, sendo o primeiro quase duas vezes mais frequente que o segundo. A proporção M:F é de 2:1 para o subtipo clássico e de

1,6:1 para o subtipo do tipo proximal¹⁸. É um dos poucos sarcomas que metastizam regularmente para os linfonodos.

Patologia

Ambos os SEs clássicos e do tipo proximal estão associados à perda quase completa da expressão da proteína nuclear SMARCB1 (INI1). O gene SMARCB1 (também denominado BAF47, INI1 ou SNF5), localizado no 22q11.23, codifica uma proteína que faz parte do complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF presente nas células normais. A perda recorrente de SMARCB1 (INI1) por imuno-histoquímica é observada em uma variedade limitada de tipos de tumores, dentro dos quais os mecanismos de perda de proteína podem ser distintos^{19,20}.

Uma minoria de SEs retém a expressão da proteína SMARCB1 (INI1), exibindo no seu lugar a expressão anormal de outros membros do complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF, como SMARCA4 (BRG1), SMARCC1 (BAF155) ou SMARCC2 (BAF170). Tais casos foram correlacionados com morfologia rabdoide e com prognóstico adverso, especialmente no SE do tipo proximal.

O subtipo clássico geralmente se apresenta como um ou mais nódulos endurecidos, mal definidos, dérmicos ou subcutâneos. Já os chamados proximais surgem como massa profunda e infiltrativa, de caráter mais agressivo. Os SEs clássicos e do tipo proximal mostram imunorreatividade para marcadores epiteliais, incluindo citoqueratinas e EMA. O CD34 é expresso em mais de 50% dos casos. A perda da expressão nuclear da proteína SMARCB1 ocorre na grande maioria dos casos de ambos os tipos. A expressão de ERG é observada em 40% a 67% dos SEs, predominantemente em casos do tipo clássico, o que pode causar confusão com tumores endoteliais (vasculares).

Fatores prognósticos

As taxas de sobrevida global (SG) em cinco e em dez anos para os SEs são de 45% a 70% e de 45% a 66%, respectivamente. Essas taxas caem para 24% em pacientes com SE metastático. O manejo multimodal do SE localizado está associado a melhores taxas de controle local quando a cirurgia é combinada com quimioterapia de perfusão isolada de membro ou radioterapia neoadjuvante. Outros fatores prognósticos adversos incluem: idade avançada, alto grau ou alta atividade mitótica, envolvimento linfonodal, tamanho do tumor > 5cm e histologia do tipo proximal com presença de células rabdoides.

Tratamento

Doença localizada

São tratados como os outros sarcomas de partes moles, tendo a cirurgia como base, associada ou não à radioterapia, seguindo os mesmos critérios para

outras histologias. O papel da quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante é controverso nessa histologia.

Doença metastática

A quimioterapia baseada em antracíclicos é o tratamento de escolha inicial. Quando maior a necessidade de resposta, a terapia combinada com ifosfamida é preferencial. Sendo contraindicado o uso de antracíclicos, a gencitabina isolada ou em associações é uma opção ativa. Entretanto, a duração de resposta é curta²¹.

Uma segunda opção é o tazemetostate, um inibidor de EZH2 (*enhancer of zeste homolog 2*) aprovado recentemente para o tratamento de sarcoma epitelioide com perda de INI1/SMARCB1 irressecável em adultos. Tornou-se uma alternativa nos casos de tumores indolentes, não *bulky* e/ou assintomáticos após comprovação de eficácia em estudo de fase II, chegando a 15% de taxa de resposta com duração até maiores que um ano²².

É importante ressaltar que essa droga não foi comparada diretamente à quimioterapia citotóxica, tornando mandatória a discussão de risco-benefício com o paciente. Sua dose é de 800mg por dia, por via oral, até progressão de doença ou intolerância. Os efeitos colaterais mais comuns são anemia, leucopenia e dor. Deve ser considerado como tratamento subsequente à quimioterapia citotóxica inicial. Está em curso um estudo de fase III comparando a associação de doxorubicina e tazemetostate *versus* quimioterapia e placebo (NCT04204941).

4 – SARCOMA ALVEOLAR

O sarcoma alveolar de partes moles (SAPM) é um tumor raro de histogênese incerta que acomete predominantemente partes moles profundas das extremidades, apresentando células epitelioides discoesas dispostas em ninhos, resultando em uma aparência alveolar distinta. É caracterizado por uma translocação específica, der (17) t (X; 17) (p11.2; q25), que resulta na fusão do gene ASPSCR1-TFE3.

É considerado de alto grau por definição, com comportamento indolente, mas alto potencial metastático, com até 60% dos tumores apresentando disseminação à distância, incluindo sistema nervoso central (SNC). Corresponde a menos de 1% de todos os sarcomas de partes moles. A idade média dos pacientes é de 25 anos. Existe preponderância no gênero feminino, porém menos acentuada em pacientes com idade maior que 30 anos, e em crianças.

Patologia

A translocação ASPSCR1-TFE3 parece ser o evento genético inicial no SAPM, mas o motivo da translocação é desconhecido. A proteína da fusão ASPSCR1-TFE3 se localiza no núcleo, onde funciona como um fator de transcrição aberrante, causando superexpressão de c-Met e ativação da sinalização de c-Met, tornando as células do SAPM sensíveis à inibição de c-Met *in vitro* e *in vivo*.

Citogeneticamente, o SAPM é definido por uma alteração específica: der(17) t(X;17) (p11;q25). São PAS positivos resistentes à diástase que mostram imunorreatividade nuclear para TFE3. A imunopositividade para a catepsina K (100%) também é típica. Positividade focal para calretinina e para desmina pode ser observada. Demonstração de rearranjo TFE3 ou transcrições de fusão ASPSCR1-TFE3 podem ser úteis para o diagnóstico.

Embora a presença da fusão ASPSCR1-TFE3 pareça ser altamente específica e sensível para SAPM entre os sarcomas, a mesma fusão gênica também é encontrada em um subconjunto pequeno, mas único, de carcinomas de células renais, frequentemente acometendo pacientes jovens.

Tratamento

Doença localizada

A base do tratamento consiste em ressecção cirúrgica completa, acompanhada ou não de radioterapia. O papel da quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante nesse subtipo não é claro.

Doença metastática

Dados retrospectivos sugerem que a ressecção do tumor primário, quando possível, está indicada por agregar ganhos clínicos^{23,24}. No caso de tumores irresssecáveis assintomáticos, observação é o tratamento de escolha, dado o comportamento indolente. Claramente, pacientes com metástases cerebrais devem ser submetidos a controle local das lesões. Quando indicada a terapia sistêmica, uma escolha pode ser os antiangiogênicos, dado que esse subtipo é resistente à terapia com antracíclicos. Pazopanibe e sunitinibe se mostraram agentes ativos em análises retrospectivas e em pequeno estudo de fase II para o primeiro. É interessante notar que tratamento com múltiplos TKIs pode ser eficaz, uma vez que a resistência cruzada parece não ocorrer²⁵⁻²⁷.

Mais recentemente, demonstrações da atividade de inibidores de *checkpoint* têm sido notadas^{16,28,29}. A eficácia do pembrolizumabe foi observada em estudo fase II com 98 pacientes portadores de vários subtipos de sarcomas raros avançados, virgens de tratamento ou politratados. Respostas parciais e completas foram observadas em 50% dos SAPM. Doença estável foi observada em 21%. A duração média da resposta foi de cinco meses³⁰. A associação de axitinibe (inibidor de VEGFR) com pembrolizumabe mostrou-se eficaz em estudo de fase II, com SLP em três meses de 75%. O anlotinibe e o cediranibe são antiangiogênicos que também tiveram eficácia demonstrada em estudos de fase II, mas ainda não são comumente comercializados^{31,32}.

Um outro estudo de fase II avaliou a eficácia de atezolizumabe em pacientes com tumores irresssecáveis ou metastáticos. Nos resultados preliminares, respostas objetivas foram observadas em 24%, sendo que 42% destas tiveram

duração de um ano ou mais. Com base nesses dados, a agência regulatória americana aprovou o atezolizumabe para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com SAPM irresssecável ou metastático³³.

5 – PECOMA MALIGNO

Pecomas são neoplasias mesenquimais compostas por células epitelioides perivasculares (PECs) – células epitelioides distintas que estão frequentemente associadas à parede de vasos sanguíneos e que expressam marcadores melanocíticos e de músculo liso no estudo imuno-histoquímico. São raros, mais frequentes em mulheres do que em homens (M:F de 0,2:1), apresentam uma ampla faixa etária de acometimento, com pico em adultos jovens a de meia-idade (idade média de 45 anos).

Exibem uma ampla distribuição anatômica, acometendo o trato gastrointestinal, o retroperitônio, o útero ou os tecidos moles somáticos e, geralmente, se apresentam como massas indolores. Podem ter curso clínico agressivo, com recorrências locais ou à distância^{34,35}. A maioria dos casos é esporádica e um pequeno subgrupo está associado à esclerose tuberosa.

Patologia

A perda de heterozigidade envolvendo o locus TSC2 foi encontrada. A deleção de 16p, localização do gene TSC2, indica a relação oncogenética de pecomas e angiomiolipomas como neoplasias ligadas ao TSC2. Mutações TP53 foram identificadas em 63% dos pecomas com mutação TSC2, que desregulam a via de sinalização da mTOR. Um pequeno subconjunto de pecomas abriga fusões gênicas de TFE3, que se correlacionam com forte imunorreatividade nuclear para o TFE3. O pecoma com rearranjo de TFE3 carece de mutações TSC2 e perda de heterozigidade e, portanto, parece ser patogeneticamente distinto^{34,35}.

O pecoma geralmente mostra um padrão distinto de crescimento perivasculard, com células tumorais dispostas radialmente ao redor dos vasos, substituindo a parede do vaso e se aproximando do endotélio. O pecoma típico pode conter células multinucleadas ocasionais e mostrar pleomorfismo limitado (alteração simplástica), mas as figuras mitóticas geralmente são escassas ou ausentes. Pecomas malignos são caracterizados por uma combinação variável de atividade mitótica, necrose e pleomorfismo.

Expressam, caracteristicamente, no estudo imuno-histoquímico, tanto marcadores melanocíticos, como HMB45, melan-A e MITE, quanto marcadores musculares, como actina de músculo liso, desmina e caldesmon. Aproximadamente 15% dos casos mostram coloração nuclear forte para TFE3. Nesses casos, a identificação do rearranjo do gene TFE3 ou um gene de fusão correspondente podem ajudar a confirmar o diagnóstico.

Fatores prognósticos

Os tumores clinicamente malignos são geralmente grandes, mostram atipia nuclear acentuada, pleomorfismo, mitoses frequentes, necrose e margens infiltrativas. O tamanho do tumor maior que 5cm também está associado à recorrência. Os locais metastáticos mais comuns são o fígado, os linfonodos, os pulmões e os ossos^{34,35}.

Tratamento

Doença localizada

A base do tratamento consiste em ressecção cirúrgica completa, acompanhada ou não de radioterapia. O papel da quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante nesse subtipo não é claro.

- Regimes padrões de quimioterapia para sarcoma de tecidos moles são pouco ativos em pcomas. Os esquemas baseados em gencitabina parecem ter a mesma atividade daqueles baseados em antraciclina (ORR: 20% *versus* 13%; SLP em torno de 3 meses);
- Os agentes antiangiogênicos podem resultar na estabilização da doença em alguns pacientes com relatos de ganho prolongado de até 12 meses;
- Os inibidores de mTOR se mostraram os agentes mais ativos nesse subtipo histológico, com ORR de 41% e SLP de 9 meses. Notavelmente, um subconjunto de pacientes que responderam manteve resposta superior a um ano (28,2%). A reexposição a esses agentes também pode resultar em novas respostas. O monitoramento do nível sérico do fármaco pode ser uma informação adicional no manejo dos pacientes (valor ideal entre 14ng/ml a 20ng/ml). Antes de interromper a terapia, é aconselhável documentar o nível plasmático e aumentar a dose, quando necessário.

Doença metastática

Os dados quanto ao tratamento desses tumores provêm de análises retrospectivas. Recente publicação³⁶ avaliou o papel de quimioterapia convencional e de terapias-alvo no manejo de doença localmente avançada e metastática, com os seguintes resultados:

O primeiro estudo prospectivo fase II (AMPECT Trial) mostrou atividade do nabsirolimus, um inibidor de mTOR ligado à albumina, nesses tumores. A taxa de resposta foi de 39% e mais de 60% dos pacientes apresentaram duração maior que um ano. A perda de função de TSC2 foi associada a maior resposta, sugerindo valor preditivo do status mutacional ao tratamento³⁷.

6 – CONDIROSSARCOMA MIXOIDE EXTRAESQUELÉTICO

O condrossarcoma mixoide extraesquelético (CME) é uma neoplasia mesenquimal maligna de diferenciação incerta, caracterizada por abundante matriz mixoide, arquitetura multilobulada e células uniformes dispostas em cordões, aglomerados e redes reticulares. Esses tumores são caracterizados pelo rearranjo do gene NR4A3. Apesar do nome, não há evidências de diferenciação cartilaginosa na neoplasia. A maioria dos CME surge em partes moles profundas das extremidades proximais e nas cinturas dos membros e, apesar da nomenclatura atual, raros casos de CME geneticamente confirmados foram descritos em ossos³⁸. O CME corresponde a menos de 1% dos sarcomas de partes moles. Geralmente, ocorre em adultos, com idade mediana de 50 anos. A proporção M:F é de 2:1.

Patologia

A caracterização molecular da translocação da variante t(9;22) e, subsequentemente, também da translocação da variante t(9;17) mostrou que elas resultam em fusões gênicas nas quais o gene NR4A3 é fundido com EWSR1 em 22q12.2 ou TAF15 em 17q12. As fusões NR4A3, que estão presentes em mais de 90% dos CME, não foram encontradas em nenhum outro sarcoma e podem, portanto, ser consideradas específicas dessa doença. Duas fusões gênicas adicionais, TCF12-NR4A3 e TFG-NR4A3, também foram identificadas em casos isolados de CME³⁹.

O estudo imuno-histoquímico revela positividade para proteína S100 em até 20% dos casos e CD117 (c-KIT) é positivo em até 30%. Tumores com características rabdoide costumam ser negativos para SMARCB1 (INI1)³⁸. A identificação do rearranjo do gene NR4A3 pode ser útil no diagnóstico³⁹.

Fatores prognósticos

Embora frequentemente associada à sobrevida prolongada, o CME tem altas taxas de recorrência à distância e morte associada à doença. As metástases geralmente são pulmonares. No entanto, metástases extrapulmonares e disseminadas também ocorrem. A sobrevida prolongada, mesmo em doença metastática, não é incomum. CME com fusões gênicas variantes não EWSR1 tende a mostrar uma maior incidência de fenótipo rabdoide, morfologia de alto grau e desfecho mais agressivo do que os tumores com fusão EWSR1-NR4A3.

Tratamento

Doença localizada

A base do tratamento consiste em ressecção cirúrgica completa, acompanhada ou não de radioterapia. O papel da quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante nesse subtipo não é claro.

Doença metastática

A ressecção do tumor primário é recomendada, com ou sem radioterapia adjuvante, como na doença localizada. Uma vez que se trata de doença de curso indolente, a cirurgia paliativa pode trazer benefício clínico. Em casos de baixo volume tumoral, a abordagem inicial deve ser expectante. Quando há sinais de rápida progressão, é indicado o uso de terapia antiangiogênica. Quimioterapia citotóxica tem papel limitado nessa histologia. Estudo observacional de 21 pacientes com CME metastático, tratados principalmente com regimes à base de doxorubicina, não demonstrou respostas clínicas⁴⁰.

O sunitinibe mostrou-se ativo em análise retrospectiva, com taxa de resposta objetiva de 60%. Curiosamente, os casos responsivos expressavam a fusão EWSR1-NR4A3 típica, enquanto os refratários portavam a fusão TAF15-NR4A3⁴¹. O pazopanibe foi avaliado em um estudo de fase II, atingindo SLP em um ano de 74%⁴².

7 – HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

O hemangioendotelioma epitelióide (HEE) é uma neoplasia vascular maligna composta por células endoteliais epitelióides dentro de um estroma mixo-hialino distinto. A maioria dos casos é caracterizada pela presença de uma fusão gênica WWTR1-CAMTA1. Um pequeno subconjunto de tumores é caracterizado por uma fusão YAP1-TFE3.

Acomete, mais comumente, tecidos moles somáticos, pulmão e fígado, mas qualquer local ou órgão pode ser afetado. Lesões de pele e tecidos moles são geralmente solitárias, enquanto as lesões viscerais e ósseas são frequentemente multifocais e podem ser metastáticas na apresentação. Apresenta uma ampla distribuição por idade, mas geralmente surge em adultos, sendo raro em crianças⁴³. Pacientes com tumores de fusão YAP1-TFE3 tendem a ser mais jovens do que aqueles com fusão WWTR1-CAMTA1.

Patologia

O HEE é caracterizado pela translocação t(1;3) (p36;q23-q25), resultando em uma fusão WWTR1-CAMTA1 em mais de 90% dos casos⁴⁴. A proteína WWTR1 (TAZ) é um dos dois efetores finais da via Hippo, uma via de transdução de sinal supressora de tumor. A fusão do WWTR1 (TAZ) com o CAMTA1 resulta na desregulação da via Hippo, de modo que WWTR1-CAMTA1 conduza à transformação oncogênica⁴⁵.

As células tumorais do HEE expressam os marcadores endoteliais CD34, CD31, podoplanina (D2-40), FLI1 e ERG. Antígenos epiteliais, como citoqueratinas, são expressos em até 40% dos casos, mas a expressão de EMA é incomum. O HEE com WWTR1-CAMTA1 tipicamente mostra uma forte expressão nuclear difusa de CAMTA1, que é um substituto para a proteína de fusão WWTR1-CAMTA1^{44,45}.

Tumores com fusão YAP1-TFE3 mostram expressão nuclear difusa de TFE3⁴⁶. Um pequeno subconjunto (< 10%) pode se assemelhar ao angiossarcoma epiteloide. Nesses casos, a expressão de CAMTA1 nuclear suporta o diagnóstico. Esse grupo de lesões está frequentemente associado a um comportamento mais agressivo. A identificação dos transcritos de fusão WWTR1-CAMTA1 ou YAP1-TFE3 ajuda a distinguir o HEE de outros tumores.

Fatores prognósticos

O prognóstico difere dependendo do local anatômico. O HEE de partes moles pode ser indolente. No entanto, aproximadamente 21% dos casos desenvolverão metástase e seguirão um curso clínico agressivo. Estratificação de risco em grupos de alto e de baixo riscos com base em uma combinação de atividade mitótica ($> 3/10\text{mm}^2$) e tamanho do tumor ($> 3\text{cm}$) mostrou um pior prognóstico⁴³. O HEE que surge no pulmão ou osso tem um prognóstico pior do que o dos tumores de partes moles.

Tratamento

Doença localizada

O tratamento da doença localizada é baseado em ressecção cirúrgica e depende do órgão envolvido. Volume limitado a poucos órgãos deve ser considerado para tratamento radical. O uso de quimioterapia e radioterapia adjuvante não é rotineiro. O acometimento hepático multifocal e sintomático pode ser tema de debate para o transplante hepático⁴⁷.

Doença avançada

Pacientes com doença avançada irresssecável ou metastática, mas que permanecem assintomáticos, devem ser tratados com conduta expectante. No momento da progressão ou de surgimento de sintomas, terapia sistêmica é considerada. Dados retrospectivos mostraram a atividade de antiangiogênicos e de inibidores de mTOR:

- O sirolimus (inibidor mTOR) foi usado em pacientes com progressão comprovada, sendo que 75% mantiveram estabilidade de doença, com média de SLP de 13 meses. Pacientes com derrame pleural ou ascite se mostraram refratários ao tratamento⁴⁸;
- O pazopanibe atingiu 20% de taxa de resposta, com média de SLP de 26 meses⁴⁹;
- Relatos de atividade de quimioterapia citotóxica, como gencitabina⁵⁰ em monodroga, carboplatina associada a etoposídeo ou pemetrexede⁵¹, são descritos. Esquemas baseados em antracíclicos mostraram-se ineficazes⁵².

8 – NEOPLASIA DE CÉLULAS FUSIFORMES COM REARRANJO DO NTRK

Neoplasia de células fusiformes com rearranjos do NTRK representa um grupo emergente de tumores raros de partes moles definido molecularmente, abrangendo um amplo espectro de morfologias e graus histológicos. Essa categoria provisória inclui os tumores neurais semelhantes à lipofibromatose (descritos recentemente) e os tumores que se assemelham aos tumores malignos da bainha de nervo periférico (MPNST)⁵³⁻⁵⁵.

A raridade e a complexidade diagnóstica desse biomarcador específico levanta uma série de questões e desafios. Cerca de 1% dos sarcomas apresentam rearranjos de um dos três genes NTRK, sendo mais comum em tumor miofibroblástico inflamatório e em fibrossarcoma infantil. Não está claro se esta é uma nova entidade ou uma alteração molecular comum a vários subtipos histológicos de sarcomas.

Patologia

A maioria dos tumores albergam fusões NTRK1 com uma variedade de parceiros, resultando principalmente de deleções intersticiais intracromossômicas (LMNA) ou inversões (TPR, TPM3). Casos raros envolvendo fusões NTRK2 e NTRK3 também foram relatados. As fusões NTRK resultam na ativação da via oncogênica por meio de proteínas quiméricas que contêm os domínios da quinase do receptor da tropomiosina de TRK-A, TRK-B e TRK-C. Tumores com morfologia semelhante a MPNST também abrigam fusões RAF1 e BRAF alternativas. Nenhum desses tumores foi relatado como associado à neurofibromatose tipo 1.

Neoplasias de células fusiformes rearranjadas por NTRK parecem formar um espectro morfológico. Apresentam um padrão altamente infiltrativo no tecido adiposo subcutâneo, semelhante à lipofibromatose. Embora alguns exemplos tenham áreas de celularidade aumentada e discreta atipia citológica, eles estão associados a um baixo índice mitótico e à ausência de necrose^{53,55}.

O estudo imuno-histoquímico mostra coexpressão de proteína S100 e CD34, ausência de reatividade do SOX10 e expressão preservada do H3K27me3. A maioria dos tumores com fusões NTRK são positivos para o anticorpo monoclonal antipan-TRK. Essa positividade pode ser citoplasmática ou nuclear. É importante ressaltar que a imunorreatividade para o pan-TRK não é completamente específica e testes genéticos moleculares adicionais são necessários para um diagnóstico conclusivo.

Os testes baseados em sequenciamento de RNA são preferidos por sua maior sensibilidade, principalmente envolvendo NTRK2 e 3. Para tumores em que o sequenciamento de DNA identificou uma alteração relevante para o tecido (por exemplo, receptor do fator de crescimento epidérmico – EGFR, ALK,

oncogene 1 c-ROS – ROS1, KRAS, NRAS ou BRAF), testes adicionais para NTRK não são recomendados, pois, na maior parte dos casos, tais alterações são excludentes. Tumores com morfologia semelhante, mas com fusões alternativas de RAF1 ou BRAF, também compartilham perfil imuno-histoquímico positivo para proteína S100 e CD34.

Fatores prognósticos

O prognóstico de tumores adultos com rearranjos de NTRK parece estar relacionado ao grau histológico. Devido ao seu padrão de crescimento infiltrativo, os tumores neurais benignos do tipo lipofibromatose têm uma propensão para recorrência local se forem excisados de forma incompleta, mas nenhum caso apresentou metástase. Os tumores com características morfológicas de alto grau podem mostrar comportamento clínico agressivo, com disseminação metastática para os pulmões e outros órgãos. É importante ressaltar que os receptores oncogênicos de tirosina quinase expressos de forma aberrante TRK-A, TRK-B e TRK-C em sarcomas com rearranjos de NTRK provaram ser alvos terapêuticos, o que pode potencialmente melhorar o desfecho do paciente.

Terapia-alvo para fusões NTRK

Larotrectinibe

É o primeiro inibidor da classe de TRK, competitivo com ATP. É altamente potente e altamente seletivo para TRK-A, TRK-B e TRK-C com afinidades de ligação mais de 100 vezes maiores do que para um painel de outras quinases. Recentemente, o larotrectinibe foi aprovado para uso em tumores com a fusão TRK, baseado em uma análise combinada de três estudos de fase I e II em adultos e em crianças com cânceres de fusão TRK, independentemente da idade ou do tipo de tumor⁵⁶.

No subgrupo sarcomas

Adultos: ORR 74% (IC 95%; 52% a 90%). Pacientes com sarcomas de tecidos moles, GISTs e fibrossarcoma infantil. Um caso de sarcoma ósseo teve resposta parcial e outro, doença estável. Chama atenção a duração de resposta prolongada, com média de 35 meses⁵⁷.

Entrectinibe

É um inibidor multidirecionado pan-TRK, ROS1 e ALK. O entrectinibe demonstrou eficácia em uma análise integrada de 54 pacientes com cânceres

de fusão TRK em um dos três estudos de fase I e II⁵⁸. Entre 13 pacientes com sarcoma, seis subtipos foram identificados: adenossarcoma cervical, condrossarcoma desdiferenciado, sarcoma estromal endometrial, sarcoma de células dendríticas foliculares, GIST e tumor maligno de bainha de nervo periférico. Digno de nota: não houve pacientes com fibrossarcoma infantil.

A ORR para o subconjunto de sarcoma foi de 46%. A duração média da resposta, a SLP e a SG foram de 10,3 e 16,8 meses, respectivamente. O entrectinibe contém uma série de advertências e precauções únicas de segurança, não encontradas com larotrectinibe, incluindo insuficiência cardíaca, fratura esquelética, hiperuricemia e prolongamento do intervalo QT.

Na prática clínica

- A prioridade mais alta para o teste de fusão NTRK é dada aos subtipos histológicos que comumente ou não raramente abrigam fusões gênicas NTRK, como fibrossarcomas infantis e tumores miofibroblásticos inflamatórios com fusão negativa ALK e ROS1;
- Para subtipos de sarcoma onde as fusões gênicas NTRK são raras, a triagem da fusão NTRK deve ser feita rotineiramente apenas em casos já conhecidos por não apresentarem alterações canônicas de oncogene, como GIST WT e sarcomas com genômica complexa;
- Sarcomas com fusões gênicas recorrentes, GISTs com KIT, PDGFR, SDH, NF1 ou alterações BRAF e lipossarcomas com amplificação de MDM2 ou CDK4 podem ser excluídos do teste de fusão NTRK de rotina;
- O larotrectinibe é aprovado pela Anvisa para uso em pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos que albergam uma fusão gênica NTRK e que têm doença localmente avançada ou metastática ou onde a cirurgia possa causar morbidade grave e que não existem opções de tratamento satisfatórias.



REFERÊNCIAS

1. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol*.2008;32(4):572-80.
2. Tarpey PS, Behjati S, Young MD et al. The driver landscape of sporadic chordoma. *Nat Commun*.2017;8(1):890.
3. Shih AR, Cote GM, Chebib I et al. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. *Mod Pathol*.2018;31(8):1237-45.
4. Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):211-9.
5. Stacchiotti S, Sommer J; Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e71-e83.

6. Zhou J, Yang B, Wang X et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons and particles for chordoma after surgery: a meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;117:46-53.
7. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1230-42.
8. Anderson E, Havener TM, Zorn KM et al. Synergistic drug combinations and machine learning for drug repurposing in chordoma. *Sci Rep.* 2020 Jul 31;10(1):12982.
9. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):914-20.
10. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol.* 2015;26(10):2168-73.
11. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: a phase 2 clinical study. *Cancer.* 2018;124(20):4056-63.
12. Liu C, Jia Q, Wei H et al. Apatinib in patients with advanced chordoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1244-52.
13. Hof H, Welzel T, Debus J. Effectiveness of cetuximab/gefitinib in the therapy of a sacral chordoma. *Onkologie.* 2006;29(12):572-4.
14. Launay SG, Chetaille B, Medina F et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor targeting in advanced chordoma: case report and literature review. *BMC Cancer.* 2011 Oct 4;11:423.
15. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1931-6.
16. Blay J, Chevret S, Penel N et al. High clinical benefit rates of single agent pembrolizumab in selected rare sarcoma histotypes: first results of the AcSé pembrolizumab study. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S914-S933.
17. Rutkowski MJ, Birk HS, Wood MD et al. Metastatic clival chordoma: a case report of multiple extraneural metastases following resection and proton beam radiotherapy in a 5-year old boy. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19(5):531-7.
18. Thway K, Jones RL, Noujaim J et al. Epithelioid sarcoma: diagnostic features and genetics. *Adv Anat Pathol.* 2016;23(1):41-9.
19. Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors. *Cancer Sci.* 2017;108(4):547-52.
20. Agaimy A. SWI/SNF complex-deficient soft tissue neoplasms: a pattern-based approach to diagnosis and differential diagnosis. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(1):149-63.
21. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S et al. Anthracycline, gemcitabine, and pazopanib in epithelioid sarcoma: a multi-institutional case series. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):e180219.
22. Gounder M, Schöffski P, Jones RL et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1423-32.
23. Wang H, Jacobson A, Harmon DC et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: a SEER analysis. *J Surg Oncol.* 2016;113(5):581-6.
24. Zhao C, Gao X, Yang J et al. Surgical management and outcome of spinal alveolar soft part sarcoma (ASPA): a case series of five patients and literature review. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):39.
25. Kim M, Kim TM, Keam B et al. A phase II trial of pazopanib in patients with metastatic alveolar soft part sarcoma. *Oncologist.* 2019;24(1):20-e29.
26. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A et al. Activity of pazopanib and trabectedin in advanced alveolar soft part sarcoma. *Oncologist.* 2018;23(1):62-70.
27. Jagodzińska-Mucha P, Świtaj T, Kozak K et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Tumori.* 2017;103(3):231-5.
28. Coyne GO, Sharon E, Moore N et al. Phase 2 study of atezolizumab in patients with alveolar soft part sarcoma. Presented at: CTOS 2018 Annual Meeting; Rome, Italy: November 14-17.
29. Shi Y, Cai Q, Jiang Y et al. Activity and safety of gepiranlimab (GB226) for patients with unresectable, recurrent, or metastatic alveolar soft part sarcoma: a phase II, single-arm study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(24):6445-52.
30. Blay JY, Chevret S, Le Cesne A et al. Pembrolizumab in patients with rare and ultra-rare sarcomas (AcSé Pembrolizumab): analysis of a subgroup from a non-randomised, open-label, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):892-902.
31. Chi Y, Fang Z, Hong X et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5233-8.
32. Judson I, Morden JP, Kilburn L et al. Cediranib in patients with alveolar soft-part sarcoma (CASPS): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1023-34.
33. Coyne GO, Sharon E, Moore N et al. Phase II study of atezolizumab in advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl.15):11519.

34. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(12):1558-75.
35. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol.* 2010;41(1):1-15.
36. Sanfilippo R, Jones RL, Blay JY et al. Role of chemotherapy, VEGFR inhibitors, and mTOR inhibitors in advanced perivascular epithelioid cell tumors (pecomas). *Clin Cancer Res.* 2019;25(17):5295-300.
37. Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF et al. Long-term follow-up for duration of response (DoR) after weekly nab-sirrolimus in patients with advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors (pecoma): results from a registrational open-label phase II trial, AMPECT. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):11516.
38. Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Hum Pathol.* 2001;32(10):1116-24.
39. Hisaoka M, Hashimoto H. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: updated clinicopathological and molecular genetic characteristics. *Pathol Int.* 2005;55(8):453-63.
40. Drilon AD, Popat S, Bhuchar G et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer.* 2008;113(12):3364-71.
41. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A et al. Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1657-64.
42. Stacchiotti S, Ferrari S, Redondo A et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1252-62.
43. Deyrup AT, Tighiouart M, Montag AG et al. Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue: a proposal for risk stratification based on 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(6):924-7.
44. Errani C, Zhang L, Sung YS et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(8):644-53.
45. Tanas MR, Ma S, Jadaan FO et al. Mechanism of action of a WWTR1(TAZ)-CAMTA1 fusion oncoprotein. *Oncogene.* 2016;35(7):929-38.
46. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013 52(8):775-84.
47. Lai Q, Feys E, Karam V et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and adult liver transplantation: proposal for a prognostic score based on the analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation.* 2017;101(3):555-64.
48. Stacchiotti S, Simeone N, Lo Vullo S et al. Activity of sirolimus in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a case-series analysis within the Italian Rare Cancer Network. *Cancer.* 2021;127(4):569-76.
49. Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol.* 2017;56(1):88-92.
50. Pranteda G, Magri F, Muscianese M et al. The management of pseudomyogenic hemangioendothelioma of the foot: a case report and review of the literature. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12725.
51. Pinet C, Magnan A, Garbe L et al. Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J.* 1999;14(1):237-8.
52. Cioffi A, Italiano A, Penel N et al. Metastatic epithelioid hemangioendothelioma (EHE): role of systemic therapy and survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 suppl):10079.
53. Agaram NP, Zhang L, Sung YS et al. Recurrent NTRK1 gene fusions define a novel subset of locally aggressive lipofibromatosis-like neural tumors. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(10):1407-16.
54. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57(12):611-21.
55. Davis JL, Lockwood CM, Stohr B et al. Expanding the spectrum of pediatric NTRK-rearranged mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(4):435-45.
56. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:531-40.
57. Demetri G, Albert CM, Tan DSW et al. Larotrectinib efficacy and safety in patients with TRK fusion sarcomas. *Connective Tissue Oncology Society (CTOS). Final program 2019*, p.40. [Internet] Acessado em: 29 mai 2022. Disponível em: <<https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2019%20CTOS%20Final%20Program.pdf>>.
58. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:271-82.

Capítulo 6

GIST

1 – INTRODUÇÃO

GIST, também chamado de tumor estromal gastrointestinal, é uma neoplasia mesenquimal rara, oriunda das células intersticiais de Cajal (células-marcapasso do nosso intestino, responsáveis pela peristalse), podendo existir do esôfago ao ânus, inclusive em retroperitônio, mesentério e omento (estes últimos são muito raros). Os órgãos mais frequentemente acometidos pelo GIST são o estômago (55%) e o intestino delgado (32%), enquanto a idade média de diagnóstico é aos 64 anos¹. Essa neoplasia foi reconhecida apenas na década de 1990. Até então, eram classificados como tumores do músculo liso.

Geralmente, são encontrados em localização subepitelial (intramural) e podem causar ulceração da mucosa quando volumosos. Diferente de outras neoplasias, o GIST não costuma causar envolvimento linfonodal. Os principais sítios de metástase são fígado e peritônio¹. Aproximadamente 95% dos casos são esporádicos, mas cerca de 5% dos pacientes podem apresentar alguma síndrome hereditária, como a síndrome de GIST primário familiar (mutações germinativas em KIT ou PDGFRA - *platelet-derived growth factor receptor alpha*), neurofibromatose tipo 1 (GIST multicêntrico sem mutações somáticas conhecidas) e síndrome de Carney-Stratakis (presença de GISTs associados a mutações germinativas no gene SDH e paragangliomas). A tríade de Carney (composta por GISTs associados a hipermetilação do gene SDH, paragangliomas e condromas pulmonares) pode ter variantes associadas a distúrbios hereditários. Quanto à apresentação clínica, pode variar desde um achado incidental assintomático até sangramento gastrointestinal, dor abdominal, aumento do volume abdominal e quadros de abdômen agudo².

Na histologia, o GIST pode ter três tipos de aparência: fusocelular (70%), epitelióide (20%) e misto (10%). Já na imuno-histoquímica, os GISTs caracterizam-se por geralmente expressar a proteína KIT (CD117) e CD34, além de DOG-1. Como a expressão de KIT e seu status mutacional não são necessariamente diretos, DOG-1 é um marcador sensível e específico que pode resgatar o diagnóstico de até 50% dos casos negativos para KIT na imuno-histoquímica, independentemente do status mutacional de KIT e de PDGFRA.

Mais de 80% dos GISTs em adultos apresentam mutação do gene KIT (cerca de 70% no éxon 11 e 15% no éxon 9), levando à ativação constitutiva do receptor KIT, o qual é um receptor tirosina-quinase. Uma pequena porção (5% a 10%) dos pacientes com GIST apresenta mutação em PDGFRA, geralmente no éxon 18 – mutualmente excludente em relação ao KIT. A maior parte (mais de 60%) carregam a mutação D842V e costumam ser mais indolentes que os KIT mutados. Os demais 10% a 15% dos GISTs sem mutação de KIT ou de PDGFRA são chamados de selvagem (*wild-type*), podendo apresentar outras alterações genéticas, e são comumente resistentes a imatinibe, a principal droga em GIST. Em crianças e jovens, embora raro, a maioria dos GISTs é selvagem ou *wild-type*.

Muitos GISTs de tipo selvagem para KIT e PDGFRA abrigam alterações nos genes da subunidade SDH – succinato-desidrogenase (GIST deficiente em SDH). Outras mutações foram descritas, com possíveis alvos terapêuticos sendo investigados. É o caso de mutações em BRAF, com o racional de uso dos inibidores de BRAF e MEK; GISTs associados a neurofibromatose tipo 1 e a hiperativação da via MAPK, com possibilidade de resposta aos inibidores MEK; e GISTs com fusão de NTRK (*neurotrophic tyrosine kinase receptor*), para o qual há inibidor já aprovado. É importante ressaltar que há dúvidas se esse último grupo representaria uma nova entidade de sarcomas.

Atualmente, a avaliação do status mutacional dos genes KIT e PDGFRA é muito importante para a tomada de decisões terapêuticas, tanto para adjuvância, se indicada, quanto no cenário neoadjuvante e metastático². Em virtude das frequentes mutações em KIT ou PDGFRA, as principais classes de drogas utilizadas no tratamento sistêmico do GIST são os inibidores tirosina-quinase, que bloqueiam a sinalização das vias KIT e PDGFRA devido a sua ação nos sítios de ligação do ATP, necessários para fosforilação e ativação desses receptores².

O estadiamento TNM, apesar de existir para GIST em cada localização, não é comumente utilizado na prática clínica. Já o prognóstico dos GISTs não metastáticos que foram ressecados depende de sua localização, tamanho e índice mitótico (por 10 campos de grande aumento – CGA), além da presença ou não de ruptura tumoral. Diversos grupos propuseram ferramentas e nomogramas para estratificação de risco para ajudar na decisão de oferecer ou não imatinibe adjuvante. Um dos métodos mais aceitos é o criado pelo National Institute of Health (NIH), posteriormente modificado e representado na tabela 1³.

Tabela 1. Classificação de risco de acordo com o NIH

Categoria de risco	Tamanho (cm)	Índice mitótico (por 50CGA)	Localização
Risco muito baixo	< 2	≤ 5	Qualquer
Risco baixo	2,1 a 5	≤ 5	Qualquer
Risco intermediário	2,1 a 5	> 5	Gástrica
	< 5	5 a 10	Qualquer
	5,1 a 10	≤ 5	Gástrica
Risco alto	Qualquer	Qualquer	Ruptura tumoral
	> 10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	> 10	Qualquer
	> 5	> 5	Qualquer
	2,1 a 5	> 5	Não gástrica
	5,1 a 10	≤ 5	Não gástrica

Com o fato de que o índice mitótico e o tamanho tumoral são variáveis contínuas, mapas de contorno para avaliação prognóstica foram gerados e validados⁴. Eles têm a vantagem de maior acurácia, principalmente para tumores de risco intermediário, mas o corte para definição de alto risco não é padronizado. Na prática, pacientes alocados em faixa superior a 30% a 40% são considerados de risco elevado. Os GISTs de alto risco correspondem a cerca de 40% dos casos. Os marcadores moleculares, como as mutações de KIT e de PDGFRA, ainda não foram implementados na classificação de risco, mas apresentam valor prognóstico.

Quando há suspeita de GIST por imagem e a lesão é ressecável, não se costuma realizar biópsia antes da cirurgia. Quando uma biópsia é necessária, como em quadros metastáticos ou de grande volume, e há a necessidade de neoadjuvância, deve-se preferir biópsia ou aspirado por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico em vez de biópsia percutânea, devido ao risco de ruptura². A biópsia percutânea se reserva aos quadros de doença metastática, nos quais um sítio de implante secundário pode ser usado para elucidar casos onde o acesso endoscópico ao tumor primário não foi conclusivo.

2 – TRATAMENTO DA DOENÇA RESSECÁVEL

Em geral, lesões de 2cm ou mais ou qualquer lesão sintomática são candidatas à ressecção cirúrgica com intuito curativo, exceto se o paciente apresentar contraindicação para a cirurgia. A videolaparoscopia é desencorajada em tumores volumosos devido ao risco de ruptura. Vale lembrar que não há necessidade de dissecação linfonodal. Para as lesões menores que 2cm assintomáticas, a decisão terapêutica se baseia em critérios avaliados por ultrassom endoscópico. Nos casos em que não existam ulceração, heterogeneidade na imagem ou bordas irregulares, o acompanhamento clínico endoscópico pode ser indicado, embora muitos grupos ainda indiquem ressecção cirúrgica a depender da idade e performance do paciente².

Figura 1. Algoritmo proposto para o tratamento do GIST localizado

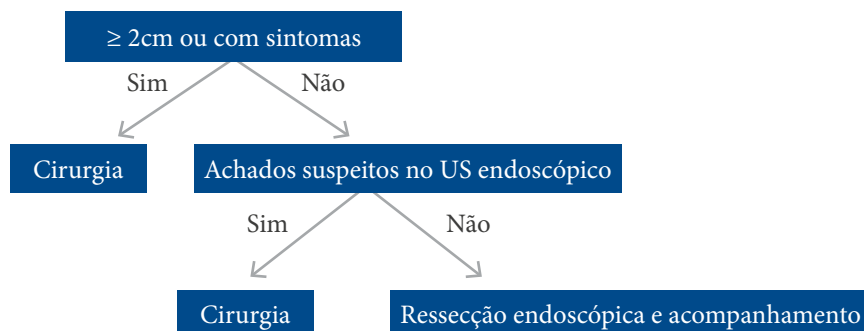
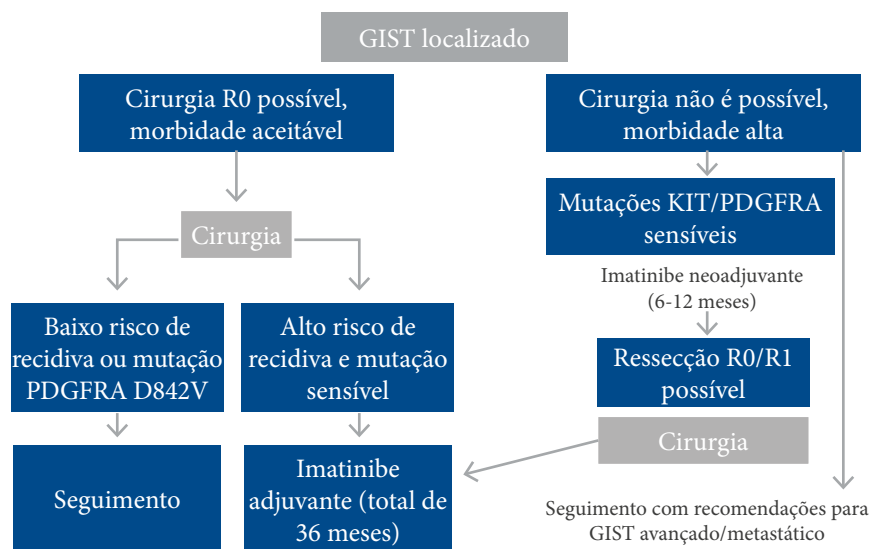


Figura 2. Algoritmo proposto para o tratamento do GIST maior que 2cm



A ressecção cirúrgica R0 é obtida na maioria dos pacientes, porém, em uma era onde não existia imatinibe, a recorrência era frequente, especialmente em lesões de alto risco. Baseado em dados de eficácia no cenário metastático, investigou-se o benefício do fármaco no contexto de doença localizada. O primeiro importante estudo randomizado a avaliar a adjuvância com imatinibe *versus* placebo foi o ACOSOG Z9001, mostrando benefício de sobrevida livre de doença (SLD) com o uso de um ano de imatinibe adjuvante na dose de 400mg ao dia para pacientes com alto risco de recorrência, sem, contudo, aumentar a sobrevida global (SG). A definição para entrada nesse estudo americano foram lesões de 3cm ou mais, com imuno-histoquímica positiva para KIT⁵.

O estudo foi interrompido após a primeira análise interina planejada, quando o objetivo primário (SLD) foi demonstrado. Posterior análise mostrou que o benefício de menor recorrência era maior para pacientes de alto risco, mas sem alterar a SG. Tal fato pode se justificar pelo curto seguimento e pela permissão de uso do imatinibe pós-progressão para o braço placebo. A partir desses achados, o fármaco foi aprovado em 2008.

Após o término de um ano de adjuvância, era comum que pacientes apresentassem recorrência, o que levou ao questionamento de estender o período de tratamento complementar. Na sequência, um outro importante estudo randomizado escandinavo mostrou que imatinibe 400mg por três anos aumentava a SLD e a SG quando comparado ao imatinibe por apenas um ano em pacientes

considerados de alto risco pelo NIH modificado (tabela 1)⁶. O seguimento ao longo de dez anos mostrou redução do número de mortes em aproximadamente 50%.

Um outro estudo de fase III comparando imatinibe por dois anos *versus* nenhuma outra terapia mostrou tendência de ganho em sobrevida livre de falência ao imatinibe (IFFS) e melhor SLD ao analisar os pacientes após quase dez anos de seguimento. O benefício foi maior em pacientes de alto risco. A IFFS é um potencial objetivo primário no cenário adjuvante, uma vez que está associada à resistência primária ao imatinibe, um dos principais fatores prognósticos adversos.

No momento, estudos randomizados estão em andamento para avaliar se mais de três anos de uso de imatinibe adjuvante é melhor do que três anos, pois, mesmo no estudo escandinavo, após o término dos três anos de adjuvância, parte dos pacientes no grupo imatinibe recorreu, principalmente no primeiro ano. Há um questionamento se o imatinibe é realmente capaz de erradicar micrometástases ou se apenas retarda seu aparecimento e seu crescimento. Um estudo de fase II não randomizado chamado PERSIST5 mostrou resultados promissores com taxa de SG em cinco anos de 95% com o uso de imatinibe adjuvante por cinco anos⁷. Ainda assim, alguns pacientes recorreram após os cinco anos de adjuvância.

Outro estudo recente de fase III, IMADGIST, mostrou evidências instigantes para se estender o imatinibe adjuvante para seis anos. Os pacientes receberam inicialmente imatinibe por três anos. Após, foram randomizados para tratamento de manutenção por mais três anos ou interrupção do imatinibe com reintrodução na progressão. O desfecho primário de sobrevida livre de doença (SLD) foi significativamente prolongado em pacientes em tratamento mantido *versus* descontinuado (SLD de três anos de 87% e 55%, respectivamente; $p = 0,008$). O risco de desenvolver resistência ao imatinibe não aumentou com o regime prolongado de seis anos, com toxicidades semelhantes em ambos os grupos⁸. Dados de sobrevida global ainda são aguardados, o que se faz fundamental para instituir tratamento longo com medicação de alto custo e relevante impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Os estudos de adjuvância com imatinibe sugerem que, para pacientes de alto risco, a adjuvância retarda a recorrência, mas não a evita definitivamente na maioria dos pacientes. A perda de benefício pode acontecer com o tempo, após um a três anos do fim da adjuvância. Mesmo assim, a adjuvância é recomendada para pacientes considerados de alto risco.

Na prática, pacientes com tumores classificados como de alto risco e com condições clínicas de receberem tratamento adjuvante devem ser genotipados. Aqueles que possuem mutação de KIT que não a de éxon 9 devem ser tratados com pelo menos três anos de imatinibe 400mg ao dia. Aqueles com

mutação no éxon 9, idealmente, devem usar 800mg ao dia, caso tolerem. Essa distinção de dose é baseada em estudos no cenário metastático, nos quais as análises de subgrupos mostraram que a presença de mutação no éxon 9 do KIT determina resistência a 400mg por dia de imatinibe, podendo ser sensível a 800mg por dia.

Pacientes com mutação de PDGFRA D842V no éxon 18 e os *wild-type* não se beneficiam do uso de imatinibe, uma vez que apresentam resistência primária ao fármaco^{2,6,9}. Tais regras também valem para o cenário neoadjuvante e metastático. Portanto, de uma maneira sucinta, pacientes classificados como de alto risco de recidiva e portadores de mutação sensível ao imatinibe (PDGFRA não D842V ou KIT) devem ser considerados para a terapia adjuvante.

3 – TRATAMENTO DA DOENÇA *BORDERLINE* OU IRRESSECÁVEL NÃO METASTÁTICA

Para pacientes com GIST *borderline* para ressecção completa ou claramente irressecável, mas que podem ser candidatos à futura cirurgia em caso de boa resposta ou ainda para aqueles cujo tipo de ressecção cirúrgica pode ser menos mórbida com o advento da redução da lesão, indica-se neoadjuvância com imatinibe (mesmas doses recomendadas na adjuvância e no cenário metastático, incluindo dose de 800mg em caso de mutação de KIT no éxon 9)^{2,9}.

Não existem estudos de fase III randomizados avaliando o papel do imatinibe neoadjuvante, mas apenas estudos retrospectivos e de fase II não randomizados, mostrando que tal estratégia é factível². Acredita-se que a melhor resposta se dá em três a nove meses de imatinibe e, caso o paciente se torne ressecável, imatinibe no pós-operatório deve ser oferecido até completar um total de pelo menos três anos^{2,9}. A avaliação de resposta radiológica precoce (tomografias ou PET-TC) é aconselhável, uma vez que, se notados sinais de resistência primária ao tratamento neoadjuvante, a troca da terapia pode ser efetuada. Isso é particularmente importante se a avaliação molecular não foi realizada.

4 – TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Antes do ano 2000, GISTs eram considerados sarcomas e não se conhecia nenhuma terapia eficaz, até que o imatinibe, então usado no tratamento de leucemia mieloide crônica, se mostrou eficaz em diversos estudos na maioria dos casos metastáticos, ou seja, naqueles com mutação de KIT e de PDGFRA (exceto PDGFRA D842V)^{2,9,10}. Se o status mutacional não é avaliado inicialmente, o imatinibe empírico deve ser iniciado até que esteja disponível o resultado do perfil molecular ou até que haja evidência de resistência ao tratamento.

Hoje, o imatinibe é considerado o tratamento padrão de primeira linha nos casos sensíveis e conseguiu mostrar um importante aumento de SG mediana quando comparado a controles históricos, de 18 para 57 meses¹⁰. Ademais, a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana é de aproximadamente 2 a 3 anos, embora não seja raro encontrarmos sobreviventes em longo prazo. A dose preconizada é de 400mg ao dia, salvo nos casos com mutação de KIT no éxon 9, quando então 800mg ao dia são recomendados¹¹. O medicamento deve ser mantido em uso contínuo, uma vez que interrupções podem levar a rápida progressão e são aconselhadas somente se toxicidade inaceitável. A interrupção do imatinibe em pacientes sem progressão com GIST avançado está associada a menor sobrevida e surgimento mais rápido de resistência em longo prazo. Logo, o manejo de toxicidade para melhor adesão dos pacientes é um grande desafio¹². Os principais efeitos colaterais são edema, principalmente periorbital, fadiga, câimbras, náusea e diarreia, mas a maioria de grau leve a moderado.

Vale ressaltar que usualmente a resposta ao imatinibe ou a outros TKIs não costuma se traduzir em redução no diâmetro do tumor, mas, sim, em precoces alterações de sua densidade e vascularização em tomografias ou mesmo na rápida queda de captação de 18-FDG no PET-CT. Portanto, o RECIST tradicional não é um bom método de se avaliar resposta em pacientes com GIST e se costuma utilizar os critérios de Choi, nos quais 15% de diminuição na atenuação pela tomografia ou 10% de redução no tamanho unidimensional são considerados respostas^{2,9}. Alguns pacientes com doença metastática podem ser candidatos à terapia cirúrgica quando apresentam doença metastática limitada e resposta ao imatinibe por tempo prolongado.

Com relação ao tratamento de segunda linha, quando o paciente falha ao imatinibe, o padrão é o também inibidor de tirosina-quinase sunitinibe, que apresenta ação em KIT e PDGFR, além de propriedades antiangiogênicas. O aumento da dose do imatinibe de 400mg para 800mg também pode trazer benefício para pacientes que toleraram bem e por muito tempo a dose habitual^{2,9}.

A escolha do sunitinibe em segunda linha ou em pacientes intolerantes ao imatinibe é pautada por um estudo randomizado de fase III, que mostrou significativo aumento da SLP quando comparada a placebo¹³. Interessantemente, os subgrupos que derivaram maior benefício com o sunitinibe foram os com mutação no éxon 9 do KIT e os com mutação de PDGFRA. A dose no estudo de fase III foi de 50mg uma vez ao dia por quatro semanas a cada seis semanas, embora na prática seja comum prescrevermos 37,5mg continuamente, esquema que se mostrou menos tóxico em avaliação posterior¹⁴.

Quando o paciente falha ao imatinibe e ao sunitinibe, o emprego do regorafenibe se mostrou eficaz em aumentar significativamente a SLP mediana de 0,9 para 4,8 meses no estudo de fase III randomizado GRID e passou a ser a opção

de escolha na terceira linha¹⁵. A dose recomendada é de 160mg diários do D1 ao D21 a cada 28 dias. Hipertensão, síndrome mão-pé e diarreia são os efeitos adversos mais comuns. Tanto o imatinibe quanto o sunitinibe e o regorafenibe estão aprovados para uso em GIST no Brasil.

Mais recentemente, um estudo de fase III chamado INVICTUS mostrou benefício de SLP semelhante ao sunitinibe e de SG a favor do ripretinibe em comparação a placebo em pacientes com GIST que já falharam às três drogas descritas anteriormente¹⁶. A taxa de resposta objetiva com ripretinibe também foi superior à do sunitinibe. Dados tais resultados, outro estudo de fase III comparou o uso de ripretinibe e sunitinibe, mostrando melhor tolerabilidade, mas sem ganho de SLP. Assim, ripretinibe continua indicado para GISTs refratários a múltiplas linhas de TKIs. Tal inibidor multiquinase com ação ampla em KIT e em PDGFRA (inclusive na mutação D842V) não está disponível no nosso país.

Recentemente, foram divulgados dados de análise exploratória de ct-DNA do subgrupo de pacientes portadores de mutação do exón 11 do KIT, sendo o ripretinibe mais eficaz em tumores com mutações de resistência secundária nos éxons 17 ou 18 do KIT. Em contraste, o sunitinibe foi mais eficaz naqueles com mutações de resistência secundária nos éxons 13 ou 14 do KIT¹⁷. Um estudo fase III está em andamento para elucidar esse fato¹⁸.

Pacientes refratários a múltiplos TKIs podem se beneficiar de retratamento com imatinibe ou sunitinibe. Essa abordagem é preferida em vez de parada definitiva da terapia. Existe a hipótese de que o retratamento iniba os clones da doença que retêm a sensibilidade a qualquer um dos medicamentos. No entanto, a duração relativamente curta do benefício sugere que os clones resistentes a TKI continuam a progredir.

No cenário específico de um paciente com GIST metastático e com mutação de PDGFRA em D842V, não está recomendado imatinibe na primeira linha, mas, sim, a droga avapritinibe, que possui ação nessa mutação, ou ainda o ripretinibe. A taxa de resposta com avapritinibe chegou a 90% no estudo de fase I NAVIGATOR¹⁹. Esses dados levaram à aprovação da droga na Europa e nos Estados Unidos em 2020. Contudo, tal droga também não é disponível no Brasil. O início do tratamento com avapritinibe é indicado para pacientes com doença avançada sintomática ou em progressão rápida, para evitar a toxicidade neurológica característica com a droga.

Muitos pacientes com GISTs deficientes em SDH com metástases hepáticas podem sobreviver por anos ou décadas sem tratamento específico, em contraste com pacientes com GISTs mutantes para o KIT ou PDGFRA, que são mais rapidamente progressivos quando metastáticos. Os GISTs *wild-type* apresentam resistência primária ao imatinibe, mas podem responder ao sunitinibe e ao regorafenibe.

É importante comentar que recorrências isoladas de um GIST previamente ressecado podem ser avaliadas em reuniões multidisciplinares para ressecção

cirúrgica, com intuito de postergar o uso de terapia-alvo. Já para pacientes em tratamento da doença metastática que evoluam com progressão, a terapia focal, como por exemplo, o nódulo dentro de uma massa. Terapias localizadas (metastectomia, ablação ou radioterapia) podem ser aventadas.

O CtDNA pode ser uma ferramenta de acompanhamento adicional promissora e econômica para monitorar a resposta ao tratamento e detectar precocemente progressões, poupando o paciente de radiação excessiva. Parece que a medição do volume total do tumor é o indicador mais preciso da atividade da doença GIST. Não há um valor de corte absoluto do volume do tumor no qual o ctDNA poderia ser detectado, mas alguns dados sugerem volume tumoral em torno de 450ml²⁰.

Figura 3. Escolha da primeira linha de acordo com o status mutacional

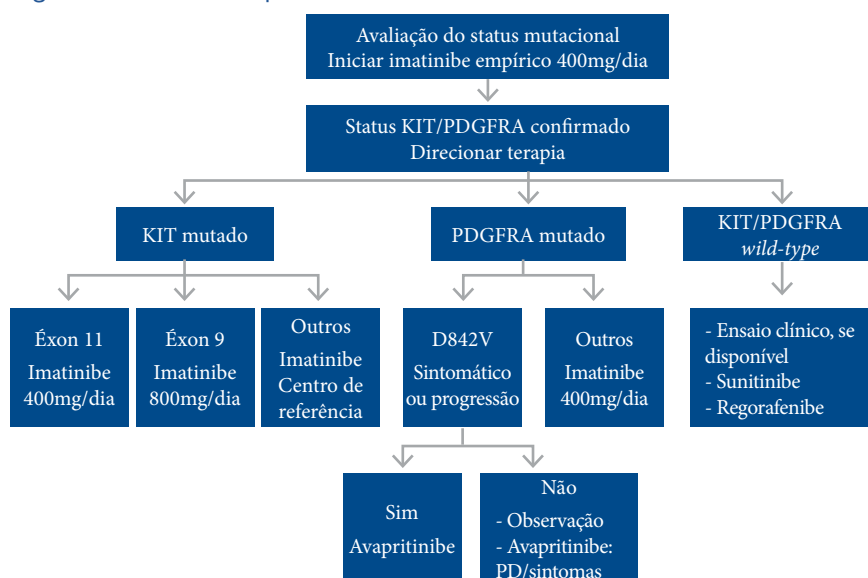
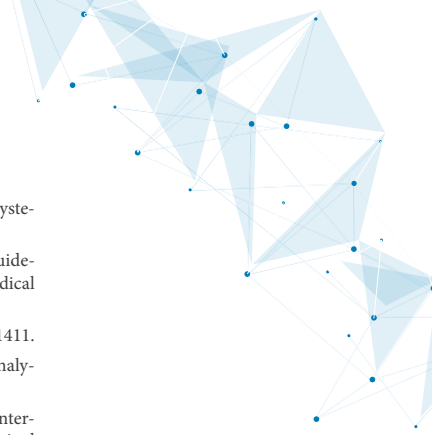


Tabela 2. TKIs e GIST

TKI	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta
Imatinibe	24 meses	70%
Sunitinibe	6 meses	7%
Regorafenibe	5 meses	5%
Ripretinibe	6,3 meses	9%
Avapritinibe	3,7 meses	20%
Avapritinibe PDGFRΑ	NA	79%
Rechallenge de imatinibe	1,8 meses	0



REFERÊNCIAS

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JÅ et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.
2. Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv68-iv78.
3. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008; 39:1411.
4. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
5. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Inter-group Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.
7. Raut CP, Espat NJ, Maki RG et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):e184060.
8. Le Cesne A, Chabaud S, Bouche O et al. IMADGIST: a randomized study of 6 vs 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *ESMO Open.* 2024;9(suppl.2):102445.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
10. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):620.
11. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1247.
12. Blay J-Y, Devin Q, Duffaud F et al. Resistance to imatinib induced by treatment interruption in advanced GIST: long-term outcome of the randomized BFR14 study. *ESMO Open.* 2024;9(suppl.2):102442.
13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329.
14. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1959-68.
15. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295-305.
16. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):923-34.
17. Bauer S, Jones RL, George S et al. Mutational heterogeneity of imatinib resistance and efficacy of ripretinib vs sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: ctDNA analysis from INTRIGUE. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl.36):397784.
18. George S, Blay J-Y, Chi P et al. INSIGHT: a phase 3, randomized, multicenter, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib harboring KIT exon 11 + 17 and/or 18 mutations. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):TPS11582.
19. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):935-46.
20. Bleckman RF, Haag C, Mathijssen RH et al. 1918MO Circulating tumor DNA in relation to tumor volume in gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Oncology.* 2023;34(1):S1032.

Capítulo 7

Osteossarcoma

1 – INCIDÊNCIA

O osteossarcoma (OS) é a segunda neoplasia óssea primária mais frequente (29% dos casos) no adulto, após o condrossarcoma (40%). Entre crianças e adolescentes, representa a neoplasia óssea mais comum¹. Apresenta uma distribuição bimodal, com um pico no início da adolescência seguido por um segundo pico de incidência próximo dos 60 anos². A variante convencional do OS pode surgir em qualquer osso, mas a grande maioria origina-se nos ossos longos das extremidades, mais comumente no fêmur distal (30%), seguido pela tíbia proximal (15%) e pelo úmero proximal (15%), ou seja, locais das placas de crescimento mais proliferativas.

Nos ossos longos, o tumor costuma ser metafisário (90%) e somente infrequentemente se desenvolve na diáfise (9%) e raramente na epífise. As mandíbulas são o quarto local de origem mais comum. O envolvimento dos ossos pequenos das extremidades e o osteossarcoma multifocal, sincrônico ou metacrônico são raros, o último representando disseminação metastática em vez de vários tumores primários independentes. Os OS telangiectásicos também se desenvolvem frequentemente ao redor do joelho (~60%) e no úmero proximal (~20%). Eles ocorrem na metáfise, comumente com extensão direta para epífise e diáfise adjacentes. O OS de pequenas células tem uma distribuição semelhante, mas se desenvolve mais comumente na diáfise dos ossos longos (10% a 15%)³.

2 – PATOLOGIA

O OS é um sarcoma intramedular de alto grau, no qual as células tumorais produzem osso e pode ser classificado nos seguintes subtipos: OS convencional, OS telangiectásico e OS de células pequenas.

2.1 – Patogênese

A patogênese e a célula de origem do OS são desconhecidas. Muitos genes condutores potenciais no osteossarcoma foram identificados. O maior estudo de sequenciamento até o momento encontrou 67 genes controladores diferentes em uma série de 112 OS.

O OS é caracterizado por aneuploidia cromossômica altamente complexa e heterogeneidade intertumoral e intratumoral devido à instabilidade cromossômica. As alterações somáticas envolvem várias alterações numéricas e estruturais, enquanto as mutações pontuais específicas são pouco frequentes. Há um consenso geral sobre amplificações recorrentes para algumas regiões, como ganhos de braços cromossômicos 6p (40% a 50% dos casos, abrigando RUNX2, VEGFA, E2F3 e CDC5L [CDC5]), 8q (45% a 55% dos casos, abrigando MYC)

e 17p, que foram detectados por cariótipo clássico e hibridização genômica comparativa convencional, bem como sequenciamento profundo.

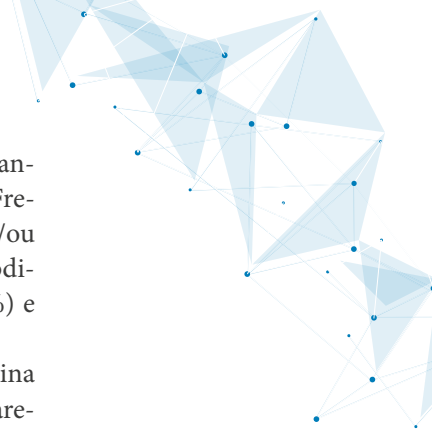
O antagônista TP53 MDM2 é amplificado em cerca de 10% dos casos, sugerindo um OS central de baixo grau pré-existente que sofreu desdiferenciação em pelo menos um subconjunto de casos. Amplificações de FGFR1 foram demonstradas em 18,5% dos casos e alterações na via de sinalização do IGF1R foram observadas em 14% dos OS. A perda homozigótica de CDKN2A ocorre em 10% dos OS, está associada a um resultado adverso e foi implicada no desenvolvimento de OS de um progenitor mesenquimal. Perda do RB1 é observada em cerca de 50% dos OS. Outros genes deletados de forma recorrente incluem LSAMP, DLG2 e WWOX. Padrões distintos de transições em grande escala e perda de heterozigotidade remanescente daquela observada em tumores deficientes em BRCA-1/BRCA-2 foram identificados em OS, sugerindo uma deficiência no reparo de recombinação homóloga (chamado *BRCAness*). Essas descobertas indicam uma sensibilidade potencial aos inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP).

A inativação de TP53 é a mutação mais comum em OS (mais de 90%). Mutações de IDH1 e IDH2 não foram detectadas em condrossarcoma e podem ser úteis na distinção entre OS condroblástico e condrossarcoma. Outras mutações pontuais somáticas recorrentes foram identificadas em RB1, ATRX e NF2. Foi demonstrado que a carga mutacional tumoral é relativamente baixa, com 0,3 a 1,2 mutações por megabase, designando assim o OS como um tumor chamado de frio, com potencial limitado para imunoterapia.

2.2 – Aspectos macroscópicos e histopatológicos

O OS geralmente se apresenta como uma grande massa intramedular (mais de 5 a 10cm), centrada na região metafisária, com extensão variável para diáfise e epífise adjacentes. A superfície de corte é heterogênea dependendo do tipo e do grau de mineralização da matriz predominante. Os tumores fortemente mineralizados são branco-acastanhados ou amarelados e densamente sólidos (assemelhando-se ao osso cortical), enquanto os componentes cartilagosos não mineralizados são cinzentos e elásticos (se hialinos por natureza) ou mucoides (se a matriz sofreu degeneração mixoide). Áreas de hemorragia, necrose tumoral e alteração cística são comuns. O OS telangiectásico mostra uma lesão multicística hemorrágica cheia de coágulos de sangue.

O OS convencional tem um amplo espectro histomorfológico. A identificação da formação óssea neoplásica é essencial para o diagnóstico. O tumor cresce com um padrão permeativo, substituindo o espaço medular, encerrando e erodindo trabéculas pré-existentes. As células neoplásicas tipicamente demonstram anaplasia e pleomorfismo intenso, podendo ser fusiformes, plasmocitoides ou epitelioides. A atividade mitótica é geralmente alta e abundantes figuras mitóticas atípicas estão frequentemente presentes.



Os OS podem ter padrões histológicos diferentes. Atualmente, no entanto, não há relação entre padrões histológicos, tratamento e prognóstico. Frequentemente, eles contêm quantidades variáveis de cartilagem neoplásica e/ou componentes fibroblásticos. Baseados na matriz predominante, eles são subdivididos em tipos osteoblásticos (76% a 80%), condroblásticos (10% a 13%) e fibroblásticos (10%).

No OS condroblástico, o componente predominante é a cartilagem hialina com atipia citológica acentuada, mas a matriz condroide também pode aparecer mixoide com células únicas ou delicados cordões de células exibindo atipia mais sutil. Células gigantes não neoplásicas do tipo osteoclasto, espalhadas por todo o tumor, são a marca registrada do subtipo rico em células gigantes. O OS de pequenas células é composto por pequenas células com citoplasma escasso, associado à produção de osteoide. Os núcleos são redondos a ovais, a cromatina pode ser fina a grossa e as mitoses podem ser facilmente encontradas.

O OS tem um amplo perfil imuno-histoquímico que carece de especificidade diagnóstica. Antígenos comumente expressos incluem SATB2, osteocalcina (BGLAP), osteonectina (SPARC), osteoprotegerina (TNFRSF11B), RUNX2, S100, actinas e CD99. É importante ressaltar (porque é uma armadilha diagnóstica) que os OS também podem expressar citoqueratina e EMA. O SATB2 é considerado um marcador muito sensível para a diferenciação osteoblástica, mas carece de especificidade. Nenhum teste diagnóstico específico de patologia molecular está disponível.

2.3 – Patogênese e etiologia

Existe um risco de ocorrência mais elevada de OS em pacientes portadores de algumas mutações germinativas específicas, entre elas a síndrome de Li-Fraumeni (mutação do gene TP53), e em pacientes com a mutação do gene RB1, em que, após o retinoblastoma, a neoplasia mais frequente é o OS4. Outras síndromes genéticas associadas incluem a síndrome de Bloom e a de Werner. Também tem relação com a doença de Paget óssea e com a exposição à radiação. É o sarcoma ósseo mais comum induzido por radiação.

A doença metastática ao diagnóstico está presente em cerca de 20% dos pacientes, sendo os pulmões o sítio mais frequente, enquanto ossos e linfonodos são sítios infrequentes. Sua presença confere um pior prognóstico⁵.

A aquisição de instabilidade cromossômica também é a marca registrada do OS esporádico e, provavelmente, a etapa mais importante para iniciar e conduzir o desenvolvimento do tumor. Os OS relacionados a síndromes foram reconhecidos há muito tempo, mas o uso crescente de sequenciamento de DNA para genotipagem de neoplasias e também para a linhagem germinativa de indivíduos identificou mutações patogênicas na linha germinativa em até 17,9% dos OS em grandes estudos⁶.

3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EXAMES DE IMAGEM

Geralmente, há uma história curta (semanas a meses) de uma massa dolorosa e crescente, determinando aumento de volume local e, ocasionalmente, de restrição de movimento na articulação adjacente. A pele que recobre o tumor pode ser quente e eritematosa. Uma minoria de pacientes (10% a 15%) apresenta fratura patológica, mais comumente observada em tumores de fêmur e de úmero. A apresentação clínica do OS telangiectásico e do OS de pequenas células é semelhante à do OS, embora a fratura patológica seja mais comum em OS telangiectásico (~30% dos casos).

A imagem do OS no raio-x normalmente mostra destruição óssea permeativa em conjunto com a mineralização do tumor, dando uma aparência lítica ou esclerótica mista, com ossificações tumorais imaturas e mal definidas. Geralmente, há destruição cortical não expansível e deslocamento mecânico do periósteo, que produz osso novo reativo, sendo classicamente orientado perpendicularmente ao tumor, mas pode ser paralelo (semelhante a uma casca de cebola) ou divergente (semelhante a um raio de sol). A resposta periosteal pode ser interrompida centralmente e resulta em triângulo de Codman perifericamente. A extensão extraóssea é comum e geralmente grande, frequentemente excêntrica e mineralizada.

A tomografia computadorizada (TC) demonstra destruição cortical e extensão extraóssea e ajuda a identificar ossificação em tumores pouco mineralizados ou que envolvem sítios anatómicos complexos (por exemplo, coluna e pélvis). O OS mostra um sinal intermediário heterogêneo na ressonância magnética (RM) ponderada em T1 e hiperintensidade em sequências sensíveis a fluidos, com áreas hemorrágicas hiperintensas e mineralizadas hipointensas. A ossificação periosteal perpendicular pode ser vista como fios radiantes de baixo sinal e o periósteo externo pode formar uma cápsula de baixo sinal, que geralmente é rompida de maneira focal. Após a administração de meio de contraste, o tumor viável aumenta, enquanto as áreas tumorais ossificadas podem permanecer hipointensas e pode haver realce septal ou nodular em áreas condroblásticas.

O diagnóstico muitas vezes pode ser previsto a partir dos aspectos radiográficos, mas os subtipos histológicos não podem ser identificados de forma confiável. Um tumor predominantemente lítico sugere certos subtipos de OS (fibroblástico, células pequenas, telangiectásicos e tumores secundários), mas pode, no entanto, ser osteoblástico com deposição de matriz imatura e ainda não calcificada. O OS de pequenas células frequentemente se assemelha ao OS convencional, mas ocasionalmente mostra também uma aparência predominantemente lítica, não mineralizada, que pode mimetizar o sarcoma de Ewing, particularmente quando ocorre na diáfise de um osso longo. O OS telangiectásico está tipicamente associado a destruição óssea agressiva, remodelação expansiva, extensão extraóssea e fratura patológica.

A esclerose é rara e a ossificação do tumor, frequentemente sutil, exigindo TC para visualização. Estriações corticais sugerindo veias intraósseas hipertrofiadas podem ser vistas adjacentes ao tumor. A RM revela um tumor multicístico, que consiste em grande parte de espaços cheios de sangue. Recomenda-se que a biópsia por agulha seja realizada pelo cirurgião familiarizado e que, posteriormente, fará o tratamento cirúrgico do paciente.

4 – ESTADIAMENTO

A 8ª edição da classificação TNM da União para o Controle Internacional do Câncer (UICC) de tumores malignos estadia o OS do esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais com base na maior dimensão do tumor (T1: $\leq 8\text{cm}$ e T2: $> 8\text{cm}$) e envolvimento descontínuo do sítio ósseo primário (T3). O estadiamento de tumores espinhais e pélvicos é baseado na extensão e no tamanho anatômico intraósseo e extraósseo⁷.

A oitava edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC) estadia o OS surgindo nos ossos do esqueleto apendicular, tronco e craniofacial com base na presença ou na ausência de metástase à distância, grau histológico e maior dimensão do tumor ($\leq 8\text{cm}$ ou $> 8\text{cm}$). No entanto, a dicotomização do tamanho do tumor não contribui com informações prognósticas significativas nesse sistema de estadiamento⁸.

O sistema de estadiamento da Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) é, sem dúvida, o sistema de estadiamento mais útil clinicamente para o planejamento da terapia cirúrgica ideal, sendo baseado na presença de doença metastática, grau histológico e extensão anatômica local (definida pela presença de extensão extraóssea). No entanto, romper o córtex com elevação do periósteo (e periósteo intacto) não parece estar associado a um pior resultado *per se*. Em vez disso, foi demonstrado que a extensão do tumor além do periósteo se correlaciona significativamente com um prognóstico inferior.

5 – PROGNÓSTICO

O crescimento local agressivo e a disseminação sistêmica hematogênica rápida caracterizam o curso clínico do OS. O fator prognóstico desfavorável mais significativo é a presença de metástases. As metástases pulmonares, seguidas por depósitos esqueléticos (às vezes, se apresentando como *skip* de metástases), são os locais mais frequentes de doença sistêmica. Infelizmente, os pacientes que apresentam doença metastática ou recorrente têm uma taxa de sobrevida de menos de 30%. Outro fator prognóstico importante é a resposta histológica avaliada pelo Índice de Necrose, havendo uma sobrevida inferior quando esse índice for menor de 90% após a quimioterapia neoadjuvante.

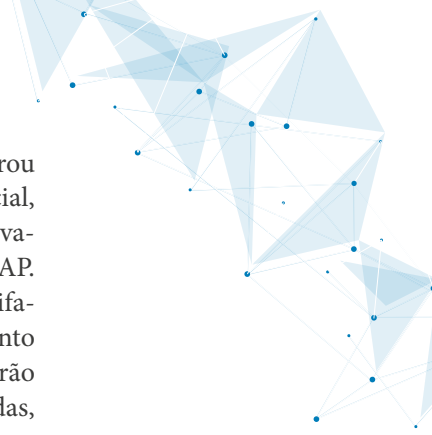
O prognóstico do osteossarcoma também é influenciado pelo estágio do tumor, pela localização anatômica e pela adequação das margens de ressecção cirúrgica. Doença distal localizada, com mais de 90% de necrose tumoral induzida pela quimioterapia, e ressecção completa são fatores prognósticos positivos associados a uma taxa de sobrevida em cinco anos maior que 80%. Os fatores relacionados a um desfecho insatisfatório incluem envolvimento da extremidade proximal ou do esqueleto axial, grande tamanho (volume do tumor), metástases detectáveis no diagnóstico e má resposta à quimioterapia pré-operatória (< que 90% de necrose tumoral).

6 – TRATAMENTO

O objetivo do tratamento consiste em obter sobrevida com mínimo de morbidade cirúrgica, preferencialmente com a preservação do membro. A abordagem terapêutica do OS de alto grau inclui quimioterapia sistêmica neoadjuvante, tratamento cirúrgico local agressivo e adjuvância para controle das micrometástases. Com isso, a sobrevida dos pacientes com OS localizado é de aproximadamente 70% e cerca de 90% deles sem a necessidade de amputação. Entre os pacientes com doença metastática, a sobrevida é de 20%. Atualmente, o esquema de quimioterapia que determina melhores resultados inclui altas doses de metotrexato (MTX) associado à cisplatina e à doxorubicina (MAP)^{10,11}.

Apesar dos vários estudos buscando alternativas terapêuticas ao tradicional esquema MAP, não foi observada melhora significativa na sobrevida nos últimos 20 anos⁹. As tentativas de identificar novas estratégias para melhorar a sobrevida não têm sido bem-sucedidas. Uma delas foi intensificar o tratamento para os respondedores pobres. O estudo ERAMOS-1 randomizou os pacientes que obtiveram IN menor que 90% para receberem MAP *versus* MAPIE (MAP + ifosfamida e etoposídeo). Não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos (SLE) entre os dois grupos, consolidando o esquema MAP como o padrão para essa neoplasia¹².

Esse mesmo estudo, conduzido pelo consórcio europeu e norte-americano, também avaliou de forma randomizada o uso de interferon alfa-2b (INF-2b) entre os pacientes que tiveram uma resposta pobre (IN < 90%), entretanto observaram que essa estratégia não agregou benefícios aos pacientes que receberam essa droga. Foi observado um comprometimento da adesão, possivelmente pelo tratamento prolongado de 74 semanas de INF-2b^{12,13}. A substituição de CDDP e ADM por IFO/ETO na neoadjuvância, com intuito de diminuir a ototoxicidade e a cardiotoxicidade, mostrou maior taxa de resposta histológica para o segundo, porém, a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) foram similares nos dois braços¹⁴.



O mifamurtide, um análogo sintético da parede celular do BCG, mostrou resultados encorajadores em estudos pré-clínicos. Considerando seu potencial, foi conduzido um estudo de fase III, randomizado (desenho fatorial 2x2), avaliando a adição de ifosfamida em altas doses e mifamurtide ao esquema MAP. Apesar de a ifosfamida não ter determinado impacto, os resultados com mifamurtide pareciam ser promissores¹⁵. Entretanto, as evidências até o momento da eficácia da associação de mifamurtide ao regime de quimioterapia padrão no tratamento de pacientes com OS de alto grau são consideradas limitadas, não permitindo uma conclusão definitiva¹⁶.

Apesar das evidências da superioridade do esquema MAP, é importante salientar que a maioria dos estudos mostrando o benefício das altas doses do MTX foi realizada em pacientes com idade até 40 anos, com predominância de adolescentes. Pacientes adultos não eliminam o MTX tão eficientemente quanto as crianças, contribuindo para atrasos na administração subsequente do ciclo de quimioterapia (QT), reduzindo assim a intensidade da dose e impactando negativamente o resultado. A presença de comorbidades entre pacientes com mais idade limita ainda mais o uso de altas doses de MTX¹⁷.

6.1 – Tratamento local

O sucesso no tratamento do paciente com osteossarcoma necessita de terapia combinada com QT, obrigatoriamente associada a ressecção cirúrgica completa da doença com margens seguras. Usualmente, o tratamento cirúrgico é realizado após oito a dez semanas de tratamento com QT, tempo considerado suficiente para a confecção de prótese. Atualmente, a preferência se resume a cirurgias conservadoras em aproximadamente 90% dos casos, sendo amputação ou desarticulação exceções e somente indicadas após esgotada a possibilidade de preservação do membro¹⁸.

Eventualmente, quando as margens estiverem muito próximas da neoplasia, deve ser considerada uma reintervenção com ampliação dessas margens, principalmente se a resposta histológica for inadequada¹⁹. Se no momento do diagnóstico houver indicação imediata para amputação, a cirurgia deve ser o primeiro tratamento, caso a natureza da ressecção não seja alterada pela neoadjuvância. O tratamento cirúrgico das metástases deve ser procedido após a ressecção do tumor primário.

A radioterapia (RT) está indicada em casos selecionados, visto que o OS não apresenta uma radiosensibilidade relevante. O uso dessa modalidade de tratamento tem se restrito a contexto paliativo e, infelizmente, com resultados pouco animadores.

6.2 – Doença metastática

De forma análoga aos OS localizados, o tratamento sistêmico associado ao controle de todos os focos de doença macroscópica é essencial para o sucesso

do tratamento da doença metastática. A minoria dos pacientes com doença metastática que alcançam sobrevida em longo prazo é presumivelmente curada, mesmo se tratada com uma combinação de cirurgia, QT e, às vezes, RT.

É praticamente consenso que, para o sucesso do tratamento, esses pacientes devem receber o esquema MAP-AP associado à ressecção do tumor primário e das metástases. Pacientes com doença pulmonar exclusiva tendem a se beneficiar mais do tratamento cirúrgico radical com metastasectomia de todas as lesões²⁰. Portanto, deve haver um esforço para ressecar todas as metástases pulmonares, sendo o benefício mais evidente aos pacientes com um ou dois nódulos, quando comparado à presença de mais de três nódulos metastáticos (SLE 78% *versus* 28%)²¹. Foi avaliada uma alternativa para esses pacientes, adicionando o esquema ETO-IFO com altas doses (ifosfamida 17,5g) em combinação com MAP, apresentando melhor taxa de resposta global, porém com toxicidade considerável (dois óbitos por toxicidade em 43 pacientes avaliados)²⁰.

6.3 – Doença recidivada após tratamento com MAP-AP

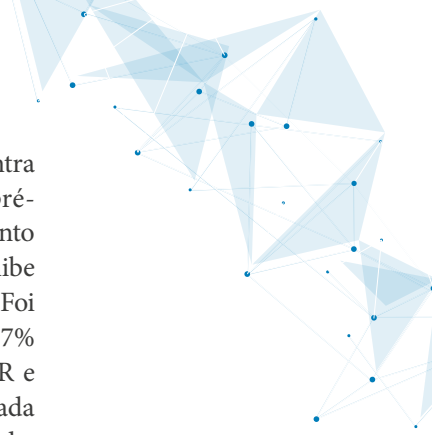
A necessidade de terapias alternativas para pacientes com doença metastática que apresentam somente 20% sobrevida e para os recaídos com apenas 10% é imperativa²². Atualmente, não há padrão-ouro para o tratamento da doença recidivada. Entre os vários esquemas de quimioterapia avaliados, o uso de ifosfamida associado a etoposídeo mostrou inicialmente taxas de resposta de 40%, porém com SLP em quatro meses de apenas 42%²³. Resultados animadores com ifosfamida em altas doses (15g/m²), usada isoladamente em 51 pacientes, mostraram uma taxa de resposta global de 20% (uma resposta completa – RC e nove parciais – RP) e uma SLP em seis meses de 51%²⁴.

Outra associação de drogas – ciclofosfamida associada a etoposídeo – determinou uma SLP em quatro meses de 42%²⁵. A associação de gencitabina com taxotere em 51 pacientes com doença recaída resultou em uma SLP em quatro meses de 46%, beneficiando, principalmente, os pacientes com melhor status de performance²⁶. O estudo INT-0133 mostrou uma tendência de melhora na SLE para pacientes com doença metastática que receberam mifamurtide. Porém, devido a alguns questionamentos estatísticos, não houve uma conclusão definitiva sobre seu benefício¹⁹.

A cirurgia de ressecção das metástases pode ser considerada, dado o tempo de evolução, o número e a localização das lesões. A SG em cinco anos para recaída em mais de dois anos *versus* menos de dois anos é de 35% *versus* 14%^{27,28}.

6.4 – Novos agentes

Várias drogas alternativas para pacientes com doença metastática ou recaída têm sido foco de investigação.



O sorafenibe, um inibidor da tirosina quinase, apresenta atividade contra BRAF, VEGFR-3, VEGFR-2, PDGFR, Flt-3, c-KIT, e FGFR-1. Estudos pré-clínicos, demonstrando atividade intermediária, motivaram o desenvolvimento de outros estudos, entre eles um de fase II, avaliando a eficácia de sorafenibe 400mg, duas vezes ao dia, em 35 pacientes com doença recaída ou irresssecável. Foi observada uma SLP em quatro meses de 46% e RP maior que seis meses em 17% dos pacientes²⁹. Outro estudo combinou essa droga com inibidor do mTOR e com everolimus, sendo observada uma SLP de 45% em seis meses, considerada abaixo do esperado pelos autores³⁰. Apesar da eficácia estar abaixo do esperado, o sorafenibe utilizado isoladamente ou em combinação ainda está em debate.

Estudos conduzidos pelo Children's Oncology Group (COG), não obtiveram resultados satisfatórios com a eribulina, um inibidor de microtúbulos de segunda geração³¹. O estudo SARC024, fase II, duplo-cego em pacientes com OS metastático em progressão, após em média 2,3 regimes de tratamento prévio, foram randomizados para receber regorafenibe *versus* placebo. Foram incluídos 42 pacientes com idade média de 37 anos (18 a 76 anos). O estudo foi suspenso prematuramente pelo benefício significativo do regorafenibe sobre o placebo, sendo observada uma média de SLP de 3,6 meses (95% CI, 2 a 7,6 meses) *versus* 1,7 meses (95% CI, 1,2 a 1,8 meses), respectivamente (HR 0,42, 95% CI 0.21-0.85; p=0.017)³². Esses dados foram consistentes com outro estudo recente e com desenho similar (REGOBONE), em que os pacientes tratados com regorafenibe (n=26) tiveram uma taxa de não progressão de 65% em oito semanas *versus* 0% entre os pacientes do grupo placebo (n=12). A média de SLP foi de 3,8 meses para o regorafenibe *versus* 1 mês para o grupo placebo³³.

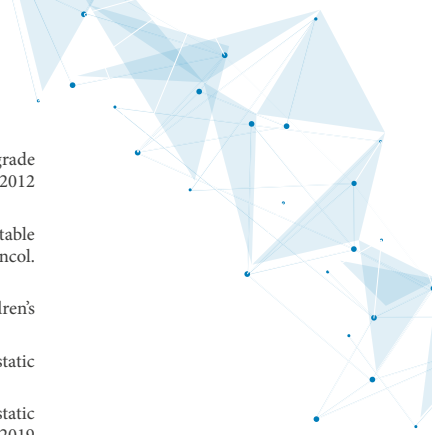
Em um estudo de fase II com cabozantinibe, inibidor de MET e VEGFR2, em 45 pacientes com OS avançado, a droga foi relativamente bem tolerada. Cinco (12%) de 42 pacientes apresentaram RP e 14 (33%) não tiveram progressão nos primeiros seis meses³⁴.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), implicado na homeostase óssea pela regulação da diferenciação e da ativação dos osteoclastos. O RANKL é detectado por imuno-histoquímica em 75% dos OS e está associado a pior prognóstico. Entretanto, seu benefício para pacientes com doença recaída e refratária, quando usado isolado ou em combinação com QT convencional, ainda necessita de melhor elucidação^{35,36}.

REFERÊNCIAS

1. Cancer.Net. Bone cancer (sarcoma of bone): statistics. Acessado em: 2021 jun 23. Disponível em: <www.cancer.net/cancer-types/bone-cancer/statistics>.
2. Mirabello L, Troisi RJ, Savage AR. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescence, middle ages, and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125:229-34.

3. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):555-81.
4. Mirabello L, Yeager M, Mai PL et al. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 20;107(7):djv101.
5. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997; 44: 973-89.
6. Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma*. 2011;2011:548151.
7. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). *TNM classification of malignant tumours*. 8ª ed. Oxford (UK): Wiley Blackwell, 2017.
8. Amin MB, Edge S, Greene F et al. (eds.). *AJCC cancer staging manual*. 8ª ed. New York (NY): Springer, 2017.
9. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Jan;18(1):39-50.
10. Meyers PA. Systemic therapy for osteosarcoma and Ewing sarcoma. 2015 ASCO Annual Meeting Educational Book: 2015.
11. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2431-45.
12. Marina N, Smeland S, Bielack SS et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1396-408.
13. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon Alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2279-87.
14. Le Deley MC, Guinebreière JM, Gentet JC et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperati Le Deley e high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(4):752-61.
15. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective, trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005;23:2004-11.
16. Jimmy R, Stern C, Lisy K et al. Effectiveness of mifamurtide in addition to standard chemotherapy for high-grade osteosarcoma: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2017 Aug;15(8):2113-52.
17. Negrão MV, da Silva Rocha LS, da Motta Girardi D et al. Perioperative chemotherapy with and without high-dose methotrexate in adult osteosarcoma. *Anticancer Drugs*. 2017 Sep;28(8):915-21.
18. Bielack S, Jurgens H, Jundt G et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res*. 2009;152:289-308.
19. Geller DS, Singh MY, Zhang W et al. Development of a model system to evaluate local recurrence in osteosarcoma and assessment of the effects of bone morphogenetic protein-2. *Clin Cancer Res*. 2015 Jul 1;21(13):3003-12.
20. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):426-33.
21. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep*. 2000 Mar-Apr;7(2):339-46.
22. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):559-68.
23. Kung FH, Pratt CB, Vega RA et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase II study. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1898-903.
24. Palmerini E, Setola E, Grignani G et al. High dose ifosfamide in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma patients: a retrospective series. *Cells*. 2020 Oct 31;9(11):2389.
25. Berger M, Grignani G, Ferrari S et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*. 2009 Jul 1;115(13):2980-7.
26. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer*. 2016 Apr 20;16:280.
27. Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M et al; European Osteosarcoma Intergroup. Survival after recurrent osteosarcoma: data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer*. 2011 Apr;47(6):895-902.
28. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep*. 2000 Mar-Apr;7(2):339-46.

- 
29. Grignani G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):508-16.
 30. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V et al; Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):98-107.
 31. Isakoff MS, Goldsby R, Villaluna D et al. Rapid protocol enrollment in osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb;63(2):370-1.
 32. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1424-31.
 33. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):120-33.
 34. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):446-55.
 35. Lee JA, Jung JS, Kim DH et al. RANKL expression is related to treatment outcome of patients with localized, high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:738-43.
 36. Punzo F, Tortora C, Argenziano M et al. Can denosumab be used in combination with doxorubicin in osteosarcoma? *Oncotarget*. 2020 Jul 14;11(28):2763-73.

Capítulo 8

Sarcoma de Ewing

1 – INCIDÊNCIA

O sarcoma de Ewing inclui o Ewing extraósseo, os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), os tumores malignos de pequenas células da região toracopulmonar (tumor de Askin) e o Ewing atípico. É uma neoplasia agressiva que acomete ossos e partes moles (~25%), com pico de incidência na adolescência (15 anos) e predominância para o sexo masculino (relação de 1,5 homens para 1 mulher) e entre caucasianos¹.

Na população adulta, representa a terceira neoplasia primária de osso mais comum, após o condrossarcoma e o osteossarcoma, tendo sua origem histológica ainda não totalmente compreendida (neuroectodérmico *versus* mesenquimal) e não sendo possível associar a qualquer fator de risco ambiental. O sítio anatômico mais frequente inclui pelve, fêmur e axial, determinando uma clínica de dor e aumento de volume. Tem comportamento invasivo local e com propensão à disseminação à distância (25% a 30% dos casos), em ordem decrescente, para pulmões, ossos, linfonodos e medula óssea^{1,2}.

2 – PATOLOGIA

O sarcoma de Ewing é um sarcoma de pequenas células redondas, que mostra fusões gênicas envolvendo um membro da família de genes FET (geralmente EWSR1) e um membro dos fatores de transcrição da família ETS. Alguns sarcomas de pequenas células redondas, anteriormente considerados subtipos do sarcoma de Ewing (sarcomas semelhantes a Ewing), são entidades genética e clinicamente distintas e incluem o sarcoma com rearranjo do CIC e o sarcoma com alterações genéticas do BCOR.

2.1 – Patogênese

A maioria dos casos é esporádica, mas foram detectadas mutações na linha germinativa. Todos os casos de sarcoma de Ewing estão associados a rearranjos estruturais que geram genes de fusão FET-ETS. Mutações adicionais podem ocorrer em STAG2 (15% a 22%), CDKN2A (12%) e TP53 (7%)³. Os genes de fusão FET-ETS codificam fatores de transcrição quiméricos, que servem como reguladores principais para ativar e reprimir milhares de genes. Os eventos decorrentes dessa fusão estabelecem um programa de expressão gênica oncogênica, que fundamenta a transformação e subsequente iniciação do tumor.

2.2 – Histopatologia e patologia molecular

A maioria dos casos é constituída por pequenas células redondas, uniformes, com núcleos redondos contendo cromatina pontilhada e nucléolos

inconspícuos. O citoplasma é claro ou eosinofílico, com membranas citoplasmáticas indistintas. Em alguns casos, as células tumorais são maiores, com núcleos proeminentes e contornos irregulares (sarcoma de Ewing atípico). Após a quimioterapia de indução, as células do sarcoma de Ewing apresentam um grau variável de necrose e são substituídas por tecido conjuntivo frouxo.

No estudo imuno-histoquímico, o CD99 (glicoproteína de superfície celular) é um marcador diagnóstico relevante nessa neoplasia. A expressão forte e difusa de CD99 na membrana citoplasmática é evidente em cerca de 95% dos casos. O NKX2-2 tem uma especificidade mais alta do que o CD99⁴. A expressão da citoqueratina está presente em aproximadamente 25% dos casos. FLI1 e ERG são frequentemente expressos nos casos com as fusões gênicas correspondentes.

A confirmação genética é frequentemente necessária para o diagnóstico do sarcoma de Ewing. A translocação mais comum (presente em cerca de 85% dos casos) é t (11; 22) (q24; q12), que resulta na proteína e transcrito de fusão EWSR1-FLI1. A segunda mais comum é t (21; 22) (q22; q12), que resulta em EWSR1-ERG em cerca de 10% dos casos. Os casos restantes têm translocações alternativas, que unem o EWSR1 ou o FUS (que, junto com o TAF15, forma a família FET) a outros membros da família ETS. Todos os casos de sarcoma de Ewing abrigam uma fusão FET-ETS.

3 – FATORES PROGNÓSTICOS E PREDITIVOS

O prognóstico dessa neoplasia melhorou consideravelmente com a terapia multimodal atual, com uma taxa de cura de 65% a 70% para a doença localizada. No entanto, os tumores metastáticos e de recidiva precoce têm um prognóstico ruim, com uma taxa de sobrevida em cinco anos menor que 30%. A presença de metástases parece ser o principal fator prognóstico. Outros fatores prognósticos negativos incluem a localização anatômica do tumor, como a pelve. A resposta patológica completa à quimioterapia (QT) neoadjuvante é um fator de prognóstico favorável⁵. Atualmente, não há outros marcadores de prognóstico em uso generalizado.

4 – ESTADIAMENTO

O estadiamento deve incluir o mapeamento ósseo (cintilografia e/ou PET-CT), tomografia computadorizada (TC) de tórax e biópsia de medula óssea (somente se sugerido pelo PET, visto que é positiva em apenas ~0,5% dos pacientes supostamente com doença localizada).

5 – TRATAMENTO

A abordagem terapêutica atual inclui QT neoadjuvante, tratamento local (cirurgia e/ou radioterapia – RT) e adjuvância, que tem resultado em índices de cura de 70% para doença localizada. A presença de metástase é considerada o pior fator prognóstico, sendo observada uma sobrevida de 30% entre os pacientes com doença pulmonar isolada e de apenas 10% para metástases múltiplas extrapulmonares³. Outros fatores desfavoráveis incluem o tamanho do tumor primário (maior que 8cm ou volume maior que 200ml), idade (mais de 20 anos) e resposta inadequada à neoadjuvância (índice de necrose menor que 99%). Não foi identificada qualquer influência prognóstica do subtipo de translocação com o gene EWSR^{6,7}.

5.1 – Doença localizada

EUROEWING, 2012⁸. Desenho: estudo randomizado entre o padrão europeu (R1 – braço A, VIDE) e o americano de tratamento (R1 – braço B, VDC/IE) com ou sem adição de ácido zoledrônico (R2); n=640. Formato Bayesiano (interpretação baseada em probabilidades posteriores). Pacientes estratificados em: R1 – risco padrão (localizado); R2 – risco alto (respondedor pobre) e metástases pulmonares; R3 – metástases extrapulmonares. Resultados: seguimento por 1,7 ano; HR 0,70, 95% CI 0.51-0.95 para sobrevida livre de eventos (SLE) e 0,64 0.42-0.96 para sobrevida geral (SG) em favor do braço B.

Os resultados da randomização com ácido zoledrônico ainda são esperados. O EuroEwing 2012 estabeleceu, portanto, o esquema VDC/IE, de intervalo comprimido com fator de crescimento granulocítico, como padrão-ouro de tratamento⁸.

5.2 – Quimioterapia

Normalmente, são administrados seis ciclos de QT neoadjuvante seguida pelo tratamento local e, então, oito ciclos de adjuvância da mesma associação de drogas no pós-operatório. Resumidamente, VDC (vincristina 1,5mg/m² D1 + doxorrubicina* 75mg/m² D1 + ciclofosfamida 1,2g/m² D1) alternado com IE (ifosfamida 3g/m² ao dia D1, D2 e D3, etoposídeo 150mg/m² ao dia D1, D2 e D3) em intervalo de 14 dias (uso de fator de crescimento granulocítico obrigatório).

***Atenção:** a dose cumulativa máxima da doxorrubicina é de 350mg/m², devendo ser omitida durante a RT (substituir VDC por VC).

5.3 – Tratamento local

A excisão cirúrgica completa, com mínimo de morbidade e sequelas associadas, é considerada a melhor modalidade de controle local. O sarcoma de Ewing é radiosensível, porém, o risco de recorrência local é maior quando a RT é utilizada como único tratamento do tumor primário. A cirurgia deve envolver a excisão de todos os tecidos originalmente envolvidos com o tumor (não apenas o tecido que é deixado após a redução da QT) ou ser complementada por RT. A RT isolada (na faixa de 45–60Gy, dependendo da localização) deve ser aplicada se a excisão cirúrgica completa for impossível. A RT pós-operatória deve ser administrada em casos de margens cirúrgicas inadequadas e discutida quando a resposta histológica na amostra cirúrgica foi pobre (ou seja, mais de 10% de células tumorais viáveis) ou o tumor inicial apresentar alto volume (mais de 200ml)^{9,10}.

5.4 – Doença metastática

A abordagem do paciente com sarcoma de Ewing metastático deve ser com intenção curativa. Com as abordagens multimodais atualmente recomendadas, incluindo QT, a sobrevida em cinco anos é de 20% a 40% na doença metastática, variabilidade que depende dos locais das metástases e da carga tumoral⁷. O padrão de tratamento se mantém como na doença localizada, da mesma maneira que o controle local do tumor primário. O plano terapêutico das metástases deve ser questionado juntamente com equipe multidisciplinar. Todo paciente com metástase pulmonar ao diagnóstico deve ser avaliado para receber baixas doses de radioterapia em ambos os campos pulmonares durante a adjuvância. Lesões metastáticas ósseas devem ser consideradas para receber RT. Entretanto, devido às altas doses cumulativas, esses casos devem ser discutidos individualmente com o radioterapeuta.

Altas doses

O estudo EUROEWING 99 avaliou o papel da terapia multimodal associada ao transplante de medula autóloga para respondedores pobres ou pacientes metastáticos. Pacientes metastáticos não foram avaliados, pois 82% morreram após um ano. Para pacientes com doença localizada, o benefício foi maior naqueles que obtiveram resposta intermediária (IN > 70%) e pacientes mais jovens (menos de 25 anos). Contudo, a toxicidade foi o fator limitante¹¹.

5.5 – Doença recaída

Recente revisão sistemática indica uma superioridade de regimes contendo QT convencional, se destacando o irinotecano, sendo a terapia-alvo com

inibidores da TK isolado ou em combinação com QT ainda necessitando de mais investigações. A imunoterapia atualmente é somente para uso *off-label*¹².

Os dados preliminares do estudo rEECur, recentemente divulgados, mostraram resultados interessantes. Trata-se de um estudo randomizado do tipo *drop-a-loser* de fase II / III, desenho bayesiano em múltiplos pares, com interpretação baseada em probabilidades posteriores (com antecedentes não informativos). Foram incluídos 366 pacientes e inicialmente randomizados para receber um dos quatro esquemas: topotecano e ciclofosfamida (TC); irinotecano e temozolomida (IT); gencitabina e docetaxel (GD); e ifosfamida (IFO) em altas doses (15g/m²) em cinco dias.

Resultados: após a primeira análise interina, GD foi excluído por piores taxa de resposta geral e SLP. O braço IT também foi excluído após a segunda análise por probabilidade de piores resultados de taxa de resposta geral, SLP e SG. A inclusão está em andamento, sendo acrescentados outros dois esquemas (carboplatina com etoposídeo e ifosfamida com levantinibe). No segmento de fase III desse estudo, comparando ifosfamida TC em 146 pacientes, foi observada uma possível vantagem no grupo ifosfamida (SLE em seis meses de 46% *versus* 37%; SG em um ano de 55% *versus* 45%), entretanto não é significativamente diferente. A vantagem da ifosfamida em altas doses também foi observada na resposta objetiva (30% *versus* 21%)¹³.

REFERÊNCIAS

1. Durer S, Shaikh H. Ewing sarcoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
2. Cancer.Net. Bone cancer (sarcoma of bone): statistics. Acessado em: 2021 jun 23. Disponível em: <www.cancer.net/cancer-types/bone-cancer/statistics>.
3. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1326-41.
4. Machado I, Yoshida A, Morales MGN et al. A review with novel markers facilitates precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging, “undifferentiated small round cell tumors”: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis. *Ann Diagn Pathol*. 2018;34:1-12.
5. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M et al. Ewing’s sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1138-44.
6. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing’s sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006 May;11(5):503-19.
7. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing’s tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing’s Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3108-14.
8. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *J Clin Oncol*. 2020 May 20; 38(suppl.15):11500.
9. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jan 1;55(1):168-77.
10. Gerrand C, Bate J, Seddon B et al. Seeking international consensus on approaches to primary tumour treatment in Ewing sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2020 Nov 17;10(1):21.
11. Whelan J, Le Dely MC, Dirksen U et al; Euro-EWING.99 and EWING-2008 Investigators. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-EWING.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516.
12. Xu J, Xie L, Sun X et al. Management of recurrent or refractory Ewing sarcoma: a systematic review of phase II clinical trials in the last 15 years. *Oncol Lett*. 2019 Jul;18(1):348-58.
13. McCabe M, Kirton L, Khan M et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol*. 2022;40(suppl.17):LBA2.

Capítulo 9

Condrossarcoma

1 – INTRODUÇÃO

O condrossarcoma é a neoplasia óssea primária mais frequente no adulto, representando 40% dos casos¹. É composto por um grupo heterogêneo de tumores, que apresentam em comum a produção de matriz cartilaginosa². Em geral, as localizações mais frequentes são a pelve e o fêmur proximal.

Considerando a estrutura óssea, pode ser classificado como primário (ou central), provavelmente originado na medular de um osso aparentemente normal, e secundário, que geralmente surge no periósteo a partir de uma lesão benigna pré-existente, como exemplo um encondroma³. Transformação maligna tem sido reportada a partir de uma lesão de encondromatose isolada (síndrome de Olivier) ou associada a hemangiomas (síndrome de Maffucci)⁴. Alterações genéticas, como a mutação do IDH1 ou IDH2, estão presentes na maioria dos condrossarcomas primários e em aproximadamente 65% dos associados à síndrome de Olivier e à síndrome de Maffucci⁵.

2 – CONDIROSSARCOMA CENTRAL, GRAUS 2 E 3 – ASPECTOS GERAIS

Os condrossarcomas centrais de grau 2 e 3 são neoplasias produtoras de matriz cartilaginosa maligna central (intramedular), de grau intermediário (grau 2) e de alto grau (grau 3). A incidência de condrossarcoma central de graus 2 e 3 foi de 0,95 casos por 1 milhão de pessoas ao ano entre 1989 e 1996 e de 1,81 casos por 1 milhão de pessoas ao ano entre 2005 e 2013. Os adultos da terceira à sexta décadas de vida são predominantemente afetados, com distribuição igualitária por sexo.

A localização é semelhante ao do tumor cartilaginoso e ao condrossarcoma atípico central – grau 1 (TCA/CS1) e pode afetar todas as partes do esqueleto decorrentes da ossificação endocondral (ossos tubulares longos, especialmente fêmur proximal, úmero proximal e fêmur distal), os ossos chatos, especialmente a pelve (mais frequentemente, o íleo) e as costelas. Acomete ocasionalmente a coluna vertebral ou a base do crânio.

A manifestação clínica é variável. Os sintomas dependem da localização e do tamanho da lesão, sendo que classicamente os de localização pélvica ou axial tendem a determinar manifestação clínica de dor, mas somente após alcançar uma dimensão significativa⁶. Ocasionalmente, a lesão é diagnosticada devido a uma fratura patológica. No condrossarcoma primário em ossos longos e na pelve, esses tumores têm normalmente mais de 5cm e os achados radiológicos evidenciam grandes áreas osteolíticas, destruição das trabéculas medulares e da cortical e progressão para invasão extraóssea para os tecidos moles. Nos casos secundários, ou seja, quando existem lesões prévias, as suspeitas devem

ser consideradas quando as radiografias seriadas evidenciam um crescimento acelerado do encondroma ou do osteocondroma pré-existente⁷.

Pacientes com encondromatose, portadores de uma mutação do mosaico somático em IDH1 ou IDH2, apresentam risco aumentado de progressão para condrossarcoma, dependendo da localização dos tumores.

3 – PATOGÊNESE

Cerca de metade desses tumores apresenta mutações IDH1 ou IDH2, sugerindo que eles progrediram do encondroma ou do TCA/CS1. São caracterizados por aneuploidia e por cariótipos complexos. Alterações nas vias de sinalização de p53 e RB1 estão envolvidas na progressão do tumor. A via RB1 é afetada em 86% dos condrossarcomas de alto grau, incluindo perda de p16 e superexpressão e/ou amplificação do CDK4. O TP53 é mutado em 20% a 49% dos casos, enquanto mutações em CDKN2A (codificando p16) são infrequentes.

Mutações no gene COL2A1 foram encontradas em cerca de 45% dos condrossarcomas centrais. O gene COL2A1 codifica a cadeia alfa das fibras de colágeno do tipo II, que são o principal componente da matriz cartilaginosa⁸. A variação do número de cópias CDKN2A ocorre em cerca de 75% dos condrossarcomas centrais de alto grau⁹.

4 – ASPECTOS MACROSCÓPICOS E HISTOPATOLOGIA

As amostras de ressecção revelam uma superfície de corte translúcida, geralmente lobular, cinza-azulada ou branca. Podem ser observadas alterações císticas, bem como áreas com material mixoide. A calcificação pode ser visível como áreas brancas amareladas. Erosão e destruição do córtex com extensão aos tecidos moles estão frequentemente presentes.

Os tumores exibem lóbulos permeando e aprisionando as trabéculas ósseas pré-existent. As células tumorais estão imersas na matriz cartilaginosa que, na maioria das vezes, mostra alterações mixoides em extensão variável. Mais frequentemente, os núcleos variam em tamanho, com cromatina aberta e nucléolo visível. A atipia nuclear pode estar presente, mas geralmente não é intensa. Binucleação pode ser observada e necrose pode estar presente. Nos condrossarcomas de grau 3, as mitoses são encontradas mais facilmente.

Os tumores podem ser positivos para proteína S100 no estudo imuno-histoquímico. A análise molecular não é necessária para o diagnóstico na maioria dos casos. A detecção de mutações nos genes IDH1 e IDH2 pode ser útil no diagnóstico diferencial com o osteossarcoma condroblástico⁸.

5 – AVALIAÇÃO

Exames clínicos e de imagens, incluindo radiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do sítio primário, com contraste, sempre devem ser realizados. Avaliação dos pulmões com TC também está indicada ao diagnóstico e, posteriormente, conforme a necessidade.

6 – FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos mais importantes são a histologia, o tamanho e a localização da lesão, independentemente se o condrossarcoma for primário ou secundário¹⁰. Análises multi e univariadas indicam o grau histológico e o estadiamento como os principais fatores prognósticos¹¹. Em relação ao sítio anatômico, a localização axial está associada a um prognóstico mais reservado. A ocorrência de metástases apresenta relação com o subtipo histológico.

De acordo com dados do SEER, a presença de metástases ao diagnóstico, observada no subtipo desdiferenciado (19,8%), foi maior do que no mesenquimal (10,6%) ou no justacortical (2,1%). Da mesma maneira, o prognóstico desfavorável de acordo com a histologia se manifesta na mediana de sobrevida, sendo observado entre o subgrupo desdiferenciado de 11 meses, enquanto entre os pacientes com a variante justacortical foi de 97 meses¹².

7 – SOBREVIDA

A taxa de sobrevida geral (SG) relatada em cinco anos para o condrossarcoma grau 2 é de 74% a 99% e, para tumores grau 3, de 31% a 77%. A taxa de SG em dez anos para o grau 2 é de 58% a 86% e, para os tumores de grau 3, de 26% a 55%. As taxas de recorrência local são de 19% para o grau 2 e 26% para o condrossarcoma grau 3. Metástases são observadas em 10% a 30% dos tumores de grau 2 e em 32% a 71% dos tumores de grau 3¹³.

8 – TRATAMENTO

8.1 – Cirurgia

De maneira geral, os melhores resultados ocorrem quando houver ressecção em bloco completa da lesão, com margens livres, independentemente da localização e do subtipo histológico, refletindo positivamente na SG e na sobrevida livre de eventos (SLE)¹⁴, sendo observadas uma SG e uma SLE de 61% e 44%,

respectivamente, quando a ressecção for adequada com margens negativas, contrastando com índices de 17% e 0% na presença de margens inadequadas¹⁵. Seguem abaixo recomendações de manejo em situações específicas.

8.2 – Radioterapia (RT)

A RT deve ser considerada na presença de doença residual pós-operatória, em locais desfavoráveis e na doença irresssecável, assim como no tratamento paliativo. O uso de RT pré ou pós-operatória em condrossarcomas volumosos e irresssecáveis pode determinar respostas satisfatórias e duradouras¹⁶. O uso de técnicas mais modernas, como RT com feixe de prótons, tem mostrado excelentes respostas, com controle sustentado das lesões de base de crânio e da coluna cervical¹⁷.

8.3 – Quimioterapia (QT)

Não apresenta uma eficácia adequada, particularmente nos subtipos convencional e desdiferenciado. Possivelmente, os pacientes com o subtipo mesenquimal possam ser beneficiados, particularmente os mais jovens^{18,19}. Existem sugestões do benefício da QT convencional, utilizando esquemas de tratamento para osteossarcoma em pacientes com condrossarcoma do tipo desdiferenciado, e de protocolos para sarcoma de Ewing para o subtipo mesenquimal.

Buscando outras alternativas, o estudo SARC009 avaliou a resposta em seis meses de acompanhamento com uso de inibidores da tirosina quinase. O estudo recrutou pacientes dos mais variados diagnósticos de sarcoma, incluindo 33 pacientes com condrossarcoma graus 1 ou 2. Seis pacientes obtiveram uma resposta objetiva e, em quatro deles, a doença se estabilizou com uso do dasatinibe²⁰. Apesar do baixo índice de resposta, foi superior a estudos com QT convencional²¹.

Outra droga da mesma família, o pazopanibe foi avaliado em pacientes com doença irresssecável ou metastática. Um estudo de fase II observou uma taxa de controle da doença em 43% entre 42 pacientes e mediana de SLE e de SG de 7,9 meses e 17,6 meses, respectivamente²². Um estudo de fase I com o ivosidenibe, um inibidor seletivo de IDH1 que foi utilizado em 21 pacientes, determinou doença estável em 52% dos pacientes em seis meses, sendo, portanto, uma alternativa interessante para os casos com IDH1 mutado²³.

8.4 – Tratamento para situações específicas

Doença localizada

Doença classificada como OMS grau 1

Para pacientes em que as características clínicas e imagens radiológicas sugerem tumor cartilaginoso atípico com base em características não agressivas e, portanto, exclui condrossarcoma, o que pode ser observado por RM. Não

há consenso sobre a frequência e o período de tempo de seguimento com RM, o que geralmente depende da instituição. Para pacientes com progressão da doença durante a observação, curetagem intralesional extensa, seguida por tratamento químico adjuvante local (fenolização) ou crioterapia, e cimentação ou enxerto ósseo da cavidade devem ser realizados. Isso produz um controle local satisfatório e de longo prazo, ao mesmo tempo que minimiza a necessidade de uma reconstrução extensa²⁴⁻²⁶. Não há papel para a quimioterapia.

Doença classificada como OMS graus 2 ou 3

Para o condrossarcoma de grau 2 ou 3 e os subtipos perióstico, de células claras, mesenquimais e desdiferenciado, a excisão intralesional representa uma forma inadequada de tratamento local, com altas taxas de recorrência local. Ressecção local completa da lesão é o tratamento de escolha. O papel da quimioterapia para G3 é incerto²⁷.

Desdiferenciado

Estudos retrospectivos, que sugerem cirurgia e quimioterapia com base nos protocolos de osteossarcoma, podem ter um resultado melhor do que aqueles tratados apenas com cirurgia^{28,29}.

Mesenquimal

Em pacientes com doença localmente avançada, a quimioterapia neoadjuvante é uma opção razoável. Porém, o melhor regime não está estabelecido. Regime baseado em esquemas de tratamento de sarcoma de Ewing parece ser aceitável¹⁸.

Condrossarcoma periférico

Recomenda-se a remoção cirúrgica completa da capa de cartilagem, com a pseudocápsula³⁰.

Doença recaída

Deve ser considerada a ressecção cirúrgica com margens livres. Caso não for possível, a RT deve ser utilizada. Para os pacientes com lesões metastáticas ou irresssecáveis, também deve-se considerar tratamento sistêmico.

Doença metastática ou refratária

Primeira linha

A abordagem da doença oligometastática ou disseminada obedece a mesma estratégia, seja no diagnóstico ou na recaída. Na presença de poucas metástases, a ressecção das lesões deve ser sempre considerada. Na impossibilidade, a RT deve ser utilizada, devendo considerar associação com terapia sistêmica. Porém, os benefícios da QT convencional são limitados. A combinação de doxorubicina mais cisplatina, como para outros sarcomas ósseos, é a mais usada. Pacientes de alto grau tendem a responder melhor. Condrossarcoma mesenquimal segue as orientações preconizadas para o sarcoma de Ewing.

Segunda linha

O benefício do pazopanibe (800mg/dia VO) foi avaliado em estudo de fase II, em 47 pacientes com condrossarcoma convencional, mostrando uma taxa de resposta em 43% dos pacientes na semana 16, com uma mediana de SG de 17,6 meses e uma mediana de SLP de 7,9 meses²².

Tumor de células gigantes (TCG)

As opções cirúrgicas para o tratamento de TCG apendicular variam em extensão e invasividade, desde opções intralesionais até ressecção em bloco com ou sem reconstrução. O tipo de cirurgia depende do local, tamanho, extensão do tumor em relação às estruturas adjacentes (intraósseo/extraósseo) e presença de fratura patológica. Doença recorrente deve ser ressecada quando possível. RT, embolização e denosumabe são alternativas para tumores irresssecáveis e metastáticos.

Denosumabe neoadjuvante

Em estudo de fase II, 267 pacientes ressecáveis e não ressecáveis e já em uso de denosumabe prévio receberam denosumabe 120mg SC por 28 dias, durante um período médio de 20 meses. O acompanhamento foi em média de 53 meses, sendo que 63% dos pacientes foram submetidos à cirurgia e aproximadamente 40% (106 pacientes) a uma cirurgia menos extensa, em geral curetagem. A taxa de recorrência pós-operatória foi de 27%. A duração ideal do denosumabe pré-operatório está estabelecida como sendo o tempo mínimo necessário para converter o paciente em operável. Nesse sentido, a maioria dos pacientes costuma ser tratado por aproximadamente seis meses. O momento subsequente da cirurgia geralmente é baseado no grau de melhora radiológica³¹.



REFERÊNCIAS

1. Cancer.Net. Bone cancer (sarcoma of bone): statistics. Acessado em: 2021 jun 23. Disponível em: <www.cancer.net/cancer-types/bone-cancer/statistics>.
2. Soft tissue and bone tumours. In: WHO Classification of Tumours. 5ª ed. New York: WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed.), IARC Press, 2020.
3. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008 Mar;13(3):320-9.
4. Verdegaal SH, Bovée JV, Pansuriya TC et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist*. 2011;16(12):1771-9.
5. Halai D, Berisha F, Pollock R et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol*. 2011 Jul;224(3):334-43.
6. Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O. Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study. *Ann Oncol*. 2001 Jun;12(6):859-64.
7. Norman A, Sissons HA. Radiographic hallmarks of peripheral chondrosarcoma. *Radiology*. 1984 Jun;151(3):589-96.
8. Tarpey PS, Behjati S, Cooke SL et al. Frequent mutation of the major cartilage collagen gene COL2A1 in chondrosarcoma. *Nat Genet*. 2013;45(8):923-6.

- 
9. Speetjens FM, de Jong Y, Gelderblom H et al. Molecular oncogenesis of chondrosarcoma: impact for targeted treatment. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):314-22.
 10. Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nystrom LM. Survival in mesenchymal chondrosarcoma varies based on age and tumor location: a survival analysis of the SEER database. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Mar;475(3):799-805.
 11. Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG et al. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 May;91(5):1063-72.
 12. Amer KM, Munn M, Congiusta D et al. Survival and prognosis of chondrosarcoma subtypes: SEER database analysis. *J Orthop Res*. 2020 Feb;38(2):311-9.
 13. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A et al. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):849.
 14. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Jan;84(1):93-9.
 15. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S et al. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop*. 2011 Dec;82(6):749-55.
 16. Indelicato DJ, Rotondo RL, Begosh-Mayne D et al. A prospective outcomes study of proton therapy for chordomas and chondrosarcomas of the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):297-303.
 17. Hug EB, Loredi LN, Slater JD et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg*. 1999 Sep;91(3):432-9.
 18. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients: a European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer*. 2015 Feb;51(3):374-81.
 19. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2424-31.
 20. Schuetz SM, Bolejack V, Choy E et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2017 Jan 1;123(1):90-7.
 21. Villalobos VM, Hoffner B, Elias AD. We can study ultrarare tumors effectively in this day and age, it just takes a cooperative approach: the role of dasatinib in assorted indolent sarcomas. *Cancer*. 2017 Jan 1;123(1):20-4.
 22. Chow W, Frankel P, Ruel C et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):105-11.
 23. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15):1693-701.
 24. Hickey M, Farrokhyar F, Deheshi B et al. A systematic review and meta-analysis of intralesional versus wide resection for intramedullary grade I chondrosarcoma of the extremities. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1705-9.
 25. Donati D, Colangeli S, Colangeli M et al. Surgical treatment of grade I central chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Feb;468(2):581-9.
 26. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY et al. Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Oct;463:166-72.
 27. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Mavrogenis AF et al. Survivorship analysis in patients with periosteal chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jul; 448:199-207.
 28. Keating JF, Blachut PA, O'Brien PJ et al. Reamed nailing of Gustilo grade-IIIB tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Nov;82(8):1113-6.
 29. Staals EL, Bacchini P, Mercuri M et al. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 May;89(5):987-93.
 30. Ganz R, Parvizi J, Beck M et al. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Dec;417:112-20.
 31. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1719-29.

