

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2022

Sarcomas

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2022

Sarcomas



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerente comercial

Sâmya Nascimento

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Heryka Nascimento e Lucas Barroso

Revisora

Camila Morais

Designers gráficos

André Giordano, Douglas Almeida, Mariana Matos e Monica Mendes

Projetos Especiais

Bruno Aires e Thaís Novais

Gerentes de relacionamento

Fabiana Costa, Karina Maganhini e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Sabrina Silva 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, 2022.

ISBN 978-65-87679-85-3 (coleção impressa)

ISBN 978-65-87679-82-2 (volume impresso)

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 Conselho de Administração do Grupo Oncoclínicas; médico oncologista do Oncocentro Belo Horizonte; membro do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology) e da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business)

Bruno Lemos Ferrari

Fundador e Presidente do Conselho Administrativo do Grupo 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

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Diocesio Andrade

Coordenador do módulo Tumores Ginecológicos

Mariana Laloni

Coordenadora do módulo Tumores Torácicos

Mariane Fontes Dias

Coordenadora do módulo Tumores Geniturinários

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Max Mano

Coordenador do módulo Tumores da Mama

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

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

Renata D'Alpino

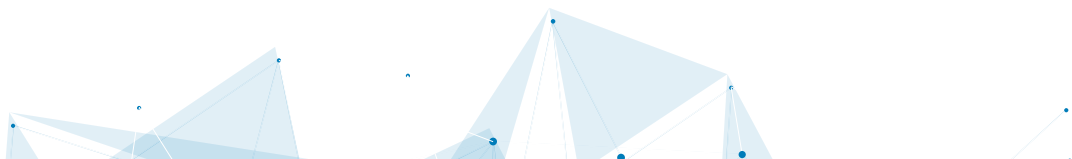
Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría



SUMÁRIO

12	Capítulo 1 Sarcomas de partes moles
38	Capítulo 2 Rabdomiossarcoma
54	Capítulo 3 Sarcoma de Kaposi
62	Capítulo 4 Tumor desmoide
70	Capítulo 5 Sarcomas ultrarraros
88	Capítulo 6 GIST
98	Capítulo 7 Osteossarcoma
110	Capítulo 8 Sarcoma de Ewing
116	Capítulo 9 Condrossarcoma



PREFÁCIO

A educação vem ganhando cada vez mais 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 a segunda edição do **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizada, revisada e pronta 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, Oncogeriatria, 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 2022

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 Frastorne – Especialista de Ensino
Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico
João Paulo de Almeida – Analista Administrativo II
Vitor Alexandre Sotelo da Silva Lopes – Analista Administrativo II
Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

VIDEOAULAS

Sarcomas

1. Aspectos gerais de patologia nos sarcomas de partes moles

Professor: Dr. Emílio Pereira

2. Sarcomas de partes moles: tratamento de doença localizada e metastática

Professora: Dr^a. Carolina Cardoso

3. Sarcomas ultrarraros

Professora: Dr^a. Bruna David

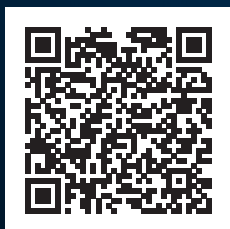
4. GIST

Professora: Dr^a. Bruna David

5. Osteossarcoma e Sarcoma de Ewing

Professor: Dr. Lauro Gregianin

Assista as videoaulas através do QRCode abaixo:



COLABORADORES

Coordenadora



Dr.ª. Bruna David

Oncologista clínica da Oncoclínicas RJ. Oncologista de Pesquisa Clínica no Instituto Nacional do Câncer (INCA). Membro da ESMO, ESMO Global Policy Committee e College of the European School of Oncology. Fellowship em Sarcoma e GIST: European School of Oncology - Istituto Nazionale dei Tumori - Milão

Professores



Dr.ª. Carolina Cardoso

Oncologista clínica da Oncoclínicas - MG. Fellowship em Oncologia Clínica pela Beneficência Portuguesa de São Paulo (2016-2017). Membro da SBOC e GBM



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)

Colaboradora



Dr.ª. Renata D'Alpino

Oncologista clínica da Oncoclínicas - SP; fellowship em Tumores Gastrointestinais pelo BC Cancer Agency, de Vancouver, no Canadá; diretora científica do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG); coordenadora nacional de Tumores Gastrointestinais e Neuroendócrinos do Grupo Oncoclínicas

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 diferenciar 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. A profundidade do tumor (superficial *versus* profundo) foi outro parâmetro prognóstico importante. 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 rhabdomyosarcoma alveolar, que são inerentemente de alto grau. Também problemáticos são os sarcomas raros considerados difíceis, senão impossíveis, de classificar. Sarcoma epiteloide, 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.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:

<http://ocacademia.com>

