e-ISSN: 2976-0062

REVISTA PORTUGUESA DE

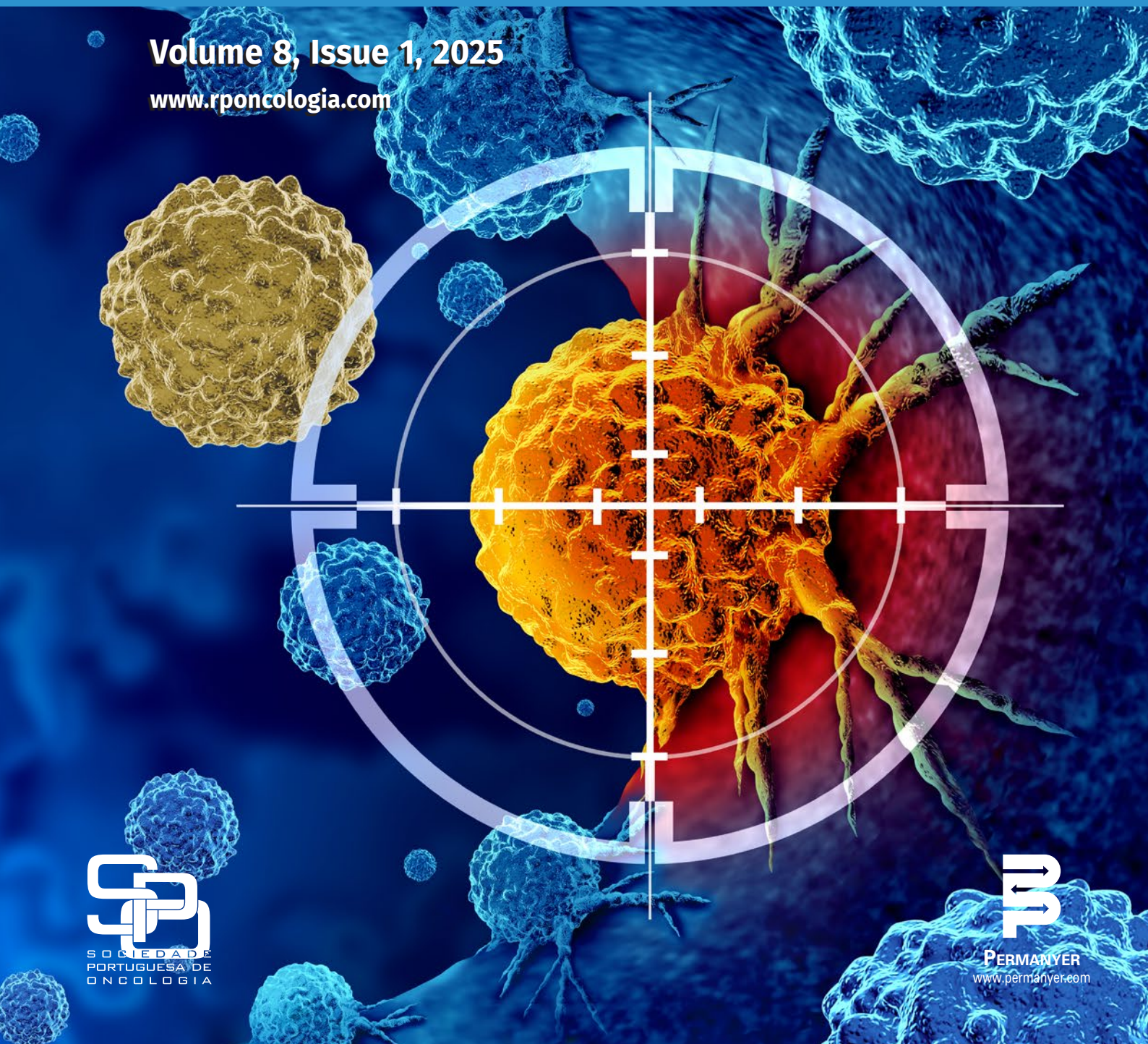
Oncologia

Journal of the Portuguese Society of Oncology

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Volume 8, Issue 1, 2025

www.rponcologia.com



SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA

PERMANYER
www.permanyer.com

REVISTA PORTUGUESA DE
Oncologia
Journal of the Portuguese Society of Oncology

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Editorial board

Director

José Luís Passos Coelho
Hospital da Luz Lisboa
President of the Portuguese Society of Oncology,
Lisboa, Portugal

Editor-in-Chief

Cláudia Caeiro
Unidade Local de Saúde de Braga,
Braga, Portugal

Deputy Editor-in-Chief

Catarina Fernandes
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Co-Editors

Alícia Guadalupe
Unidade Local de Saúde do Alentejo Central,
Évora, Portugal

Amanda Nobre
Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga,
Santa Maria da Feira, Portugal

Andreia Capela
Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho,
Vila Nova de Gaia, Portugal

Carolina Carvalho
Unidade Local de Saúde do Alto Ave,
Guimarães, Portugal

Cristina Sarmento
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Filipa Silva
Fundação Champalimaud,
Lisboa, Portugal

Isabel Dionísio Sousa
Unidade Local de Saúde de São João,
Porto, Portugal

Isabel Domingues
ULS da Região de Aveiro
Aveiro, Portugal

Marta Almeida
Unidade Local de Saúde de Braga,
Braga, Portugal

Renato Cunha
Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro,
Vila Real, Portugal

Susana Sousa
Unidade Local de Saúde de Tâmega e Sousa,
Guilhufe, Portugal

Tiago Ramos
Instituto Português Oncologia do Porto,
Porto, Portugal

Teresa Amaral
Tübingen University, Tübingen, Germany

Fábio Gomes
The Christie Foundation Trust, NHS, Manchester, UK

Rita Conde
Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

Original papers should be deposited in their electronic version through the following URL:

http://publisher.revportoncologia.permanyer.com



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona, Cataluña, España
permanyer@permanyer.com

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E – 1050-084 Lisboa

www.permanyer.com

e-ISSN: 2976-0062
Ref.: 10813APTG251

Reproductions for commercial purposes:
Without the prior written consent of the publisher, no part of this publication may be reproduced, stored in a retrievable medium or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, for commercial purposes.

Revista Portuguesa de Oncologia is an open access publication with the Creative Commons license CC BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.
The opinions, findings, and conclusions are those of the authors. The editors and publisher are not responsible and shall not be liable for the contents published in the journal.
© 2025 *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Efetividade do uso de inibidores de checkpoint imunitário em doentes com cancro da cabeça e pescoço – experiência de um centro português

Effectiveness of the use of immune checkpoint inhibitors in patients with head and neck cancer – experience from a Portuguese center

Sara Cerqueira Cabral, Rita Sobral, Miguel Santos, Sara Magno, Diana Pessoa, Pedro Freitas, Fátima Vaz, Teresa Alexandre, and Isabel Sargento*

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: *Os cancros de cabeça e pescoço (CCP) são potencialmente curáveis com estratégias multimodais. Contudo, a doença platinossensível recidivante ou metastática tem pior prognóstico. Para casos com combined positive score (CPS) ≥ 1, o uso de pembrolizumab, com ou sem quimioterapia, foi aprovado com base no estudo Keynote-048. O presente estudo avaliou o uso de pembrolizumab como primeira linha paliativa em doentes com doença platinossensível no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).* **Métodos***: Estudo observacional e retrospetivo com doentes tratados entre fevereiro de 2022 e agosto de 2024. Foram recolhidos dados sobre as caraterísticas da população, dos tumores e do tratamento. Os dados foram colhidos através de consulta do processo clínico. As toxicidades foram graduadas segundo CTCAE versão 5.0 e as toxicidades imunomediadas foram classificadas de acordo com as guidelines ESMO. A análise estatística é descritiva.* **Resultados***: Foram avaliados 66 doentes, maioritariamente homens (75,76%), com idade mediana de 61,5 anos, fumadores (72,72%) e com ECOG PS 1 (68,18%) ou 2 (19,68%). A localização tumoral principal foi a cavidade oral (45,46%). A recaída com metastização foi comum (53,03%), predominantemente pulmonar (30,30%). Foi preferencialmente utilizada a combinação de pembrolizumab com quimioterapia (60,61%). Entre os doentes tratados com pembrolizumab em monoterapia, 18 tinham mais de 70 anos e 8 tinham contraindicações para platina. O follow-up mediano foi de 32,59 meses. A overall survival (OS) mediana foi de 14,82 meses e a progression free survival (PFS) mediana de 4,37 meses. A taxa de resposta foi de 37,88% (com quatro respostas completas, três com pembrolizumab em combinação com quimioterapia e um com pembrolizumab isolado). Em 12,12% dos doentes houve toxicidades graves (G ≥ 3), incluindo toxidermia G4, pneumonite G3 e hipotiroidismo G3. Dois dos doentes mais idosos tratados com pembrolizumab em monoterapia apresentaram toxicidade G3 (hepatotoxicidade e pneumonite).* **Conclusão***: A população estudada teve resultados de OS e PFS semelhantes ao Keynote-048, apesar da idade avançada e do pior performance status (PS). A taxa de resposta e o perfil de toxicidade foram consistentes com os dados publicados.*

Palavras chave: *Cancro cabeça e pescoço. Pembrolizumab. Tratamento paliativo.*

***Correspondence:**
Sara Cerqueira Cabral
E-mail: srcabral@ipolisboa.min-saude.pt

Date of reception: 10-02-2025
Date of acceptance: 15-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000006

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):1-7
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

Introduction: *Head and neck cancers (HNC) are potentially cured with multimodal strategies. However, relapsed or metastatic platinum-sensitive disease has a poorer prognosis. For cases with a combined positive score (CPS) ≥1, the use of pembrolizumab, with or without chemotherapy, was approved based on the Keynote-048 trial. This study evaluated the use of pembrolizumab as first-line palliative therapy in platinum-sensitive disease at the Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).* **Methods***: This observational and retrospective study included patients treated between February 2022 and August 2024. Data were collected on patient characteristics, tumor features, and treatment details. Clinical records were reviewed. Toxicities were graded according to CTCAE version 5.0 and immune related toxicities were classified according to ESMO guidelines. The statistical analysis was descriptive.* **Results***: A total of 66 patients were evaluated, predominantly male (75.76%), with a median age of 61.5 years (min-max), smokers (72.72%), and with ECOG PS 1 (68.18%) or 2 (19.68%). The primary tumour site was most frequently the oral cavity (45.46%). Recurrence with metastatic disease was common (53.03%), predominantly pulmonary (30.30%). Pembrolizumab in combination with chemotherapy was the preferred treatment (60.61%). Among patients treated with pembrolizumab monotherapy, 18 were over 70 years old and 8 had contraindications for platinum. The median follow-up was 32.59 months. The mean overall survival (OS) was 14.82 months, and the mean progression-free survival (PFS) was 4.37 months. The response rate was 37.88%, with 4 complete responses (3 with pembrolizumab plus chemotherapy and 1 with pembrolizumab alone). Severe toxicities (G ≥ 3) were observed in 12.12% of patients, including grade 4 erythroderma, grade 3 pneumonitis, and grade 3 hypothyroidism. Two of the elderly patients treated with pembrolizumab monotherapy experienced immune-related toxicity G3 (hepatotoxicity and pneumonitis).* **Conclusion***: The studied population showed OS and PFS outcomes comparable to those reported in the Keynote-048 trial, despite older age and worse performance status. The response rate and toxicity profile were consistent with published data.*

Keywords: *Head and neck cancer. Pembrolizumab. Palliative care.*

Introdução

O cancro da cabeça e pescoço (CCP) abrange os carcinomas epidermoides localizados na cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe. Com cerca de 800.000 novos casos e 400.000 mortes registados em 2022, o CCP é o sétimo tipo de cancro mais prevalente mundialmente e a sua incidência tem vindo a aumentar[1].

Embora seja uma doença potencialmente curável em estádios precoces, o diagnóstico frequentemente ocorre em fases avançadas, o que limita as opções terapêuticas disponíveis e compromete significativamente o prognóstico. Antes da introdução da imunoterapia, o tratamento padrão para CCP recidivante ou metastático platinossensível era o regime EXTREME, uma combinação de platina, 5-fluorouracilo e cetuximab. Este protocolo, apesar de proporcionar uma sobrevivência mediana de 6 a 10 meses, estava associado a toxicidade significativa[2].

O pembrolizumab, um anticorpo monoclonal que inibe o recetor de morte programada-1 (PD-1), demonstrou, no ensaio clínico *Keynote-048*, vantagens significativas na *overall survival* (OS). Em monoterapia, a OS foi de 12,3 meses, enquanto a combinação com quimioterapia alcançou 13 meses. Além disso, o tratamento mostrou respostas mais duradouras e um perfil de toxicidade favorável, tanto isolado como em combinação com quimioterapia, em doentes com CCP recorrente ou metastático platinossensível com expressão de PD-L1 CPS ≥ 1, quando comparado com o regime EXTREME[3].

Apesar dos resultados promissores dos ensaios clínicos, é essencial avaliar a efetividade do pembrolizumab no contexto de vida real. Esta avaliação deve considerar desafios como a presença de comorbilidades e a maior fragilidade dos doentes. Com este estudo, propomo-nos a analisar o uso do pembrolizumab, isolado ou em combinação com quimioterapia, como primeira linha terapêutica em contexto paliativo em doença platinossensível, na população tratada no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Material e métodos

Foram incluídos doentes tratados no IPOLFG entre fevereiro de 2022 e agosto de 2024. Foram avaliadas as caraterísticas demográficas (sexo, idade, hábitos tabágicos e *performance status* (PS) segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), caraterísticas da doença (localização do tumor primário, histologia, extensão da doença à data do início do tratamento e *combined positive score* (CPS) e caraterísticas dos tratamentos (tratamento inicial, perfil de recidiva, tratamento incluindo pembrolizumab, taxas de resposta e eventos adversos).

Os eventos adversos foram classificados segundo os *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 5.0 e as toxicidades imunomediadas foram analisadas de acordo com as *guidelines da European Society for Medical Oncology* (ESMO). A *progression free survival* (PFS) foi definida como o tempo entre o início do tratamento com pembrolizumab e a progressão clínica ou imagiológica da doença, ou morte por qualquer causa. A OS foi definida como o tempo desde o início do pembrolizumab até à morte por qualquer causa.

Foram incluídos doentes com mais de 18 anos, diagnóstico histológico confirmado de carcinoma pavimento-celular recidivante e/ou metastático platinossensível, submetidos a tratamento com pembrolizumab isolado ou em combinação com quimioterapia à base de platina e 5-fluorouracilo. Os dados foram recolhidos através da consulta de processos clínicos, garantindo a ocultação dos dados identificadores e respeitando o direito à confidencialidade. Por se tratar de um estudo retrospetivo, com recolha dos dados previamente discriminados e sem intervenção no curso clínico dos doentes, foi dispensada a obtenção de consentimento informado.

Os resultados foram apresentados de forma agregada. A análise estatística foi descritiva e realizada com o apoio dos *softwares* Microsoft® Excel® e IBM® SPSS®. Para variáveis com distribuição não-normal foram aplicados os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Curvas de Kaplan-Meier foram geradas para análise da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Resultados

Foram avaliados 66 doentes, cujas caraterísticas demográficas, do tumor primário, do tratamento inicial e da apresentação da doença avançada estão detalhadas na tabela 1. A maioria da população era composta por homens (75,76%, n = 50), com uma idade mediana de 61,5 anos (intervalo: 41-84 anos). A maior parte dos doentes era fumadora (72,72%, n = 48) e apresentava ECOG PS 1 (68,18%, n = 45) ou 2 (19,68%, n = 13).

A principal localização do tumor primário foi a cavidade oral (45,46%, n = 30). A maior parte dos doentes foi submetida a cirurgia do tumor primário (69,70%, n = 46) e 50,00% (n = 33) realizaram radioterapia adjuvante. Oito (%) doentes apresentaram metastização à distância no momento do diagnóstico.

Na recaída, menos de um quarto dos doentes (24,24%, n = 16) apresentavam doença locorregional irressecável e a maioria dos doentes foi tratada no contexto de metastização, com ou sem recidiva local associada (53,03%, n = 35). A principal localização das metástases foi pulmonar (30,30%, n = 20), ganglionar (27,27%, n = 18) e óssea (12,12%, n = 8).

A combinação de pembrolizumab com quimioterapia foi utilizada em 60,61% dos casos (n = 40). Desses doentes, 25% (n = 10) foram tratados com esquemas à base de cisplatina e 75% (n = 30) com carboplatina. 39,39% (n = 26) dos doentes foram tratados com pembrolizumab em monoterapia, sendo que 22,73% (n = 15) tinham idade igual ou superior a 70 anos e 16,67% (n = 11) apresentavam contraindicações ao uso de platina.

Tabela 1. Caraterísticas da população

Caraterística	n (%)
ECOG PS	
0	8 (12,12)
1	45 (68,18)
2	13 (19,70)
Idade	
≥ 70 anos*	21 (31,82)
Fumadores	48 (72,73)
Localização do tumor primário	
Cavidade oral	30 (45,45)
Orofaringe	12 (18,18)
Orofaringe p16 +	3 (4,55)
Laringe	13 (19,70)
Hipofaringe	11 (16,67)
Estadiamento inicial	
II	9 (13,64)
III	9 (13,64)
IVa	27 (40,91)
IVb	13 (19,70)
IVc	8 (12,12)
1 ≥ CPS < 20	60 (90,91)
CPS ≥ 20	6 (9,09)
Tratamento inicial	
Cirurgia do tumor primário**	46 (69,70)
Cirurgia e RT adjuvante	33 (50,00)
Cirurgia e QRT adjuvante	7 (10,61)
Cisplatina	6 (9,09)
Carboplatina	1 (1,52)
QRT definitiva com cisplatina	14 (21,21)
RT definitiva exclusiva	2 (3,03)
Status da doença avançada	
Recidiva local	31 (46,97)
Metastização	35 (53,03)
Metastização pulmonar	20 (30,30)
Metastização ganglionar	18 (27,27)
Metastização óssea	8 (12,12)
Metastização hepática	3 (4,55)

* Idade no diagnóstico de recidiva.
** 4 doentes foram submetidos a cirurgia do primário mas posteriormente os exames complementares de diagnóstico revelaram doença metastática ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; CPS: combined positive score; RT: radioterapia; QRT: quimiorradioterapia.

A taxa de resposta global foi de 37,88% (n = 25), incluindo quatro doentes com resposta completa. Todos os doentes com resposta completa foram tratados em contexto de recidiva local. Destes, dois apresentavam CPS ≥ 20; três foram tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia (dois com cisplatina e um com carboplatina) e um apresentou resposta completa com pembrolizumab em monoterapia. A tabela 2 apresenta uma descrição detalhada das especificações do tratamento realizado e das respetivas respostas terapêuticas.

Dois dos doentes com resposta completa desenvolveram endocrinopatia imunomediada de grau 3, o que levou à descontinuação do tratamento, no entanto, a resposta clínica foi mantida.

O perfil de toxicidade, descrito detalhadamente na tabela 3, foi considerado manejável na maioria dos doentes, com descontinuação do tratamento devido a eventos adversos registados em 12,12% dos casos (n = 8). Destacam-se os seguintes eventos adversos: um episódio de toxidermia de grau 4, toxicidade hematológica de grau 3 em 10 doentes, um caso de pneumonite de grau 3, um caso de hepatite imunomediada de grau 3, hipotiroidismo de grau 3 em quatro doentes e um caso de insuficiência suprarrenal de grau 3.

A nossa população inclui 21 doentes (31,82%) com idade igual ou superior a 70 anos. Relativamente às comorbilidades deste grupo etário 11 (52,38%) apresentavam HTA, cinco (23,81%) dislipidemia, cinco (23,81%) diabetes *mellitus*, três (14,29%) cardiopatia isquémica, dois (9,53%) doença cerebrovascular, um doente apresentava défice cognitivo ligeiro e um doente tinha demência alcoólica.

Três destes doentes com 70 anos, com ECOG PS 0 e sem comorbilidades, foram considerados *fit* e tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia, sem toxicidades de relevo a reportar e com resposta parcial.

18 doentes com idade igual ou superior a 70 anos foram tratados com pembrolizumab em monoterapia. Neste *pool* de doentes registaram-se dois eventos de toxicidade imunomediada de grau 3: hepatotoxicidade e pneumonite. O doente com hepatotoxicidade, após suspender a terapêutica, manteve a resposta parcial. Nesta população mais idosa tratada com pembrolizumab em monoterapia verificou-se também um episódio de toxicidade cutânea G2 e um diagnóstico de hiponatremia G2. Não foram registadas mortes tóxicas.

O *follow-up* mediano foi de 32,59 meses (intervalo: 5,42-219,01 meses). A OS mediana foi de 14,82 meses (intervalo: 6,22-23,41 meses) e a PFS mediana foi de 4,37 meses (intervalo: 2,40-6,34 meses). Os resultados são apresentados nas figuras 1 e 2.

Tabela 2. Caraterísticas do tratamento e da resposta terapêutica

Caraterística	n (%)
Tratamento	
Pembrolizumab em monoterapia	26 (39,39)
Quimioterapia + pembrolizumab	40 (60,61)
Quimioterapia com cisplatina	10 (15,15)
Quimioterapia com carboplatina	30 (45,45)
Resposta	
Resposta completa	4 (6,06)
Resposta parcial	21 (31,82)
Doença estável	4 (6,06)
Progressão de doença	37 (56,06)

Discussão

As caraterísticas da população do nosso estudo são consistentes com o esperado para esta patologia. A idade mediana foi de 61,5 anos, valor próximo ao reportado no ensaio *Keynote-048*. No entanto, 21 doentes (31,82%) tinham 70 anos ou mais, representando uma população mais idosa e com mais comorbilidades. Dois doentes, com mais de 80 anos, sofriam de alterações mnésicas (incluindo um diagnóstico de demência alcoólica) mas apresentavam doença avançada com deterioração da qualidade de vida pela sintomatologia, pelo que, tendo em conta a relação risco/benefício, foi proposto tratamento sistémico com pembrolizumab em monoterapia. Em termos de *performance status*, cerca de 20% dos doentes apresentavam ECOG PS 2, evidenciando a fragilidade da nossa população com CCP avançado, um subgrupo que também não foi representado no *Keynote-048.*

Relativamente à localização do tumor primário, identificámos algumas diferenças. No nosso estudo, os tumores primários da cavidade oral representaram 45,45% dos casos, enquanto no *Keynote-048* corresponderam a 27-30%. Em contrapartida, tumores da orofaringe foram mais frequentes no *Keynote-048* (38-40%) comparativamente aos 18,18% observados no nosso estudo. Adicionalmente, tumores da orofaringe p16 positivo, que no *Keynote-048* representaram 21-22% da população, corresponderam apenas a 4,55% no nosso estudo.

No que diz respeito ao CPS, a proporção de tumores com CPS ≥ 20 foi inferior no nosso estudo (9,09%) em

Tabela 3. Perfil de toxicidade

Toxicidade	n (%)
Toxicidade hematológica	
Anemia G ≥ 3	3 (4,54)
Anemia G < 3	19 (28,79)
Neutropenia G ≥ 3	5 (7,56)
Neutropenia G < 3	9 (13,64)
Trombocitopenia G ≥ 3	2 (3,03)
Trombocitopenia G < 3	8 (12,12)
Toxicidade endócrina	
Hipotiroidismo G ≥ 3	4 (6,06)
Hipotiroidismo G < 3	13 (19,70)
Insuficiência suprarrenal G ≥ 3	1 (1,52)
Insuficiência suprarrenal G < 3	1 (1,52)
Alterações metabólicas	
Hiperglicemia G < 3	1 (1,52)
Hiponatremia (SIADH) G < 3	3 (4,55)
Toxicidade gastrointestinal	
Vómitos G ≥ 3	1 (1,52)
Vómitos G < 3	8 (12,12)
Mucosite G ≥ 3	2 (3,03)
Mucosite G < 3	2 (3,03)
Toxicidade cutânea	
Eritrodermia G ≥ 3	2 (3,03)
Eritrodermia G2	4 (6,06)
Toxicidade pulmonar	
Pneumonite G ≥ 3	1 (1,52)
Toxicidade hepática	
Hepatite imunomediada G ≥ 3	1 (1,52)
Descontinuação do tratamento por toxicidade	8 (12,12)

SIADH: *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion.*

comparação com os 43% no *Keynote-048*. Contudo, os nossos doentes foram todos selecionados com CPS ≥ 1, enquanto no *Keynote-048* esta proporção foi de 85%.

Em termos de tratamento prévio para o tumor primário, foi realizada quimiorradioterapia em 31,82% dos casos no nosso estudo, sendo a cisplatina utilizada em 30,3%. No *Keynote-048* não foram reportadas informações detalhadas sobre tratamento prévio, em contexto de doença localizada.

Quanto ao tratamento da doença avançada, o pembrolizumab foi combinado com quimioterapia em 60,61% da nossa população, comparável aos 65,87% do *Keynote-048*. Desses, 45,45% receberam carboplatina no nosso estudo, enquanto no *Keynote-048* esta proporção foi de 57%.

Os nossos resultados sugerem um benefício clinicamente relevante com esta estratégia terapêutica, mesmo considerando o prognóstico reservado associado ao CCP avançado. A taxa de benefício clínico foi de 43,94% (incluindo doentes com resposta completa, resposta parcial e doença estável).

É importante destacar as limitações do nosso estudo, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra e a sua natureza retrospetiva, que podem dificultar a interpretação dos resultados. Além disso, admite-se a possibilidade de subestimação de eventos adversos no perfil de segurança, dada a limitação de colheita de dados através de consulta de processos clínicos.

O *follow-up* mediano no nosso estudo foi 32,59 meses (IC 95%, 5,42-219,01 meses), inferior ao reportado na atualização dos resultados do *Keynote-048* (*follow-up* mediano de 45 meses). A OS mediana no ensaio clínico foi de 12,3 meses ou 13,6 meses, no grupo com com CPS ≥ 1, tratados com pembrolizumab em monoterapia ou em combinação com quimioterapia, respetivamente. Na nossa população global a OS mediana foi de 14,82 meses. Relativamente à taxa de resposta foi de 37,88% (com quatro respostas completas, três com pembrolizumab em combinação com quimioterapia e um com pembrolizumab isolado). As taxas de resposta apresentadas no *Keynote-048* no grupo CPS ≥ 1 são de 19,1% para o grupo tratado com pembrolizumab em monoterapia e 37,2% para o grupo tratado com combinação com quimioterapia.

Apesar destes dados não serem diretamente comparáveis, era expetável que o ensaio clínico reportasse dados de sobrevivência mais favoráveis, provavelmente devido à seleção criteriosa dos doentes incluídos em ensaio clínico. Contudo, no nosso contexto de vida real, mesmo incluindo doentes que seriam excluídos do ensaio, encontramos valores muito semelhantes aos apresentados no *Keynote-048*[4].

O perfil de toxicidade que reportamos neste estudo é semelhante ao descrito no ensaio *Keynote-048*. Registámos 12,12% (n = 8) eventos adversos com grau ≥ 3, que motivaram descontinuação do tratamento. Ao contrário do ensaio clínico em que se registaram duas mortes tóxicas por pneumonite, não verificámos nenhuma morte tóxica e houve apenas um episódio de pneumonite num doente mais idoso (70 anos), fumador e previamente tratado com radioterapia adjuvante (na doença localizada da hipofaringe). Na última atualização do ensaio *Keynote-048* foram reportadas toxicidades com grau 3 em 17% dos doentes tratados com pembrolizumab em monoterapia e 71,7% dos doentes tratados com pembrolizumab em combinação com quimioterapia. No ensaio clínico, 11,3% dos doentes

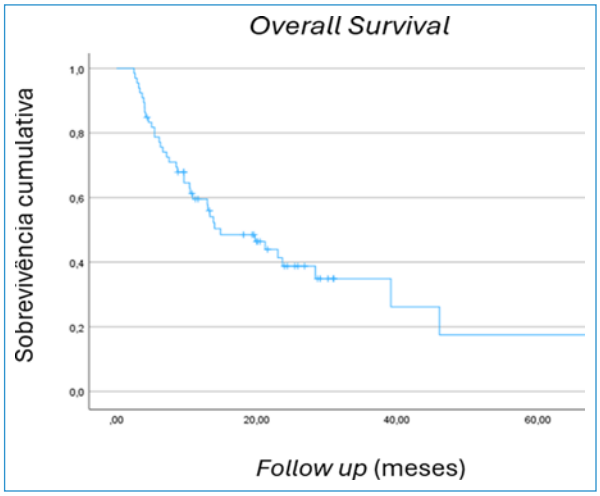


Figura 1. *Overall survival.*

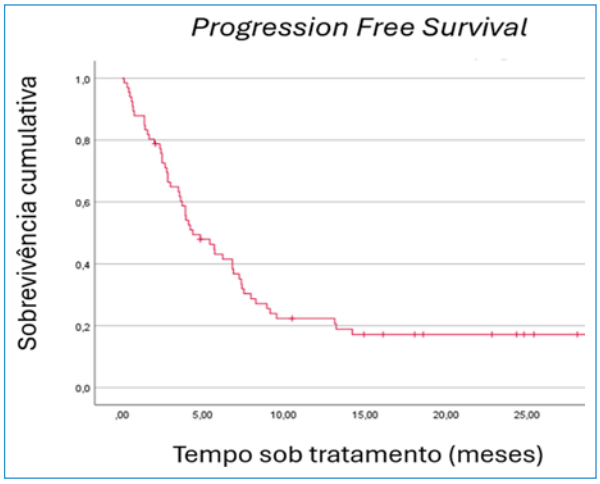


Figura 2. *Progression free survival.*

tratados com pembrolizumab descontinuaram o tratamento por evento adverso, enquanto no grupo tratado com combinação com quimioterapia este valor é de 17,3%[4].

A taxa de benefício clínico foi de 43,94% na nossa população (considerando os doentes que atingiram resposta completa, resposta parcial e doença estável). A amostra reduzida que reportamos e a natureza retrospetiva deste estudo são limitações importantes que podem dificultar a interpretação dos resultados. Relativamente ao perfil de segurança, admite-se que possa existir subestimação dos eventos adversos.

Conclusão

Este estudo demonstra que a nossa população apresenta uma OS semelhante às publicadas na atualização do ensaio *Keynote-048*: 14,8 meses vs. 13,6 meses com a combinação e 12,3 meses com pembrolizumab em monoterapia. Embora se trate de uma população mais idosa com pior *performance status*, verificámos uma taxa de resposta de 37,88% (vs. 37,2% com combinação e 19,1% com monoterapia), com uma taxa de 12,12% de descontinuação do tratamento por toxicidade grave (vs. 17,3% com combinação e 11,3% com monoterapia). Tendo em conta o mau prognóstico associado a esta neoplasia em estádios avançados, consideramos que os nossos resultados demonstram um benefício clinicamente relevante com esta estratégia terapêutica no contexto da vida real.

Agradecimentos

O presente trabalho foi apresentado no 14º Simpósio do Grupo de Estudos de Cancro da Cabeça e Pescoço (GECCP) sob a forma de póster. Um agradecimento à parceria do GECCP com a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) que permitiu a submissão deste trabalho à Revista Portuguesa de Oncologia.

Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses na realização do presente trabalho.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores obtiveram a aprovação do Comitê de Ética para a análise de dados clínicos obtidos de forma rotineira e anonimizados, portanto, não foi necessário o consentimento informado. As recomendações pertinentes foram seguidas.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottery S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359:1116-27.
3. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915-28.
4. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro Jr., et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol. 2023;41(4):790-802.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

REVIEW ARTICLE

A casuística do melanoma na síndrome de Li-Fraumeni, uma revisão da literatura

Case reports of melanoma in patients with Li-Fraumeni syndrome, a literature review

Dione Fernandes Tavares[1,2*], Gabriel A. Araújo Vieira Marcque[2], Helen V. de Santana Silva Lopes[2], Marco A. Vieira Andrade[2], Gustavo Pedreira Dantas[3], Lucca Habib Brandão[3], Mônica Andressa da Silva de Freitas[4], Maria J. Lara Lamac Vieira Cunha[5], Joanna Goes Castro Meira[6], Larissa Souza Mario Bueno[6], Polyanna Carôzo de Oliveira[7], Laércio Moreira Cardoso-Júnior[8], Victoria Chaves Ribeiro[9], Renata Lopes Britto[2], Thiago Rhangel Gomes Teixeira[10], Daniela Machado Pereira[2], Tainara Soares Carvalho[2], Rafaella Rodrigues Costa[11], and Paula Gomes Guerra[12]

[1]Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS); [2]Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (FMB/UFBA), Salvador, Bahia; [3]Centro Universitário UniFTC (UniFTC), Salvador, Bahia; [4]Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo Baiano (CCS/UFRB), Santo Antônio de Jesus, Bahia; [5]Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Betim; [6]Serviço de Genética Médica, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (SGM/COM-HUPES/UFBA), Salvador, Bahia; [7]Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (DCV/UNEB), Salvador, Bahia; [8]Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS), Porto Alegre; [9]Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ/USP), São Paulo; [10]Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (COMHUPES/UFBA), Bahia; [11]Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte; [12]Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Maringá, Maringá. Brasil

Resumo

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença autossómica dominante rara causada pela mutação do gene supressor tumoral TP53; esta síndrome está associada a várias doenças oncológicas malignas que geralmente se manifestam em indivíduos jovens e com história familiar de malignidade. Embora não exista uma associação direta com melanoma, a descrição de casos na literatura tem-se tornado frequente, assim como a associação com piores prognósticos. O objetivo foi demonstrar Demonstrar o estado da arte dos relatos/séries de casos de melanoma em indivíduos com diagnóstico genético de LFS. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura entre abril de 2021 e março de 2024, a partir das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores «Síndrome de Li-Fraumeni», «Melanoma» e «Relato de caso» e os respetivos correspondentes em inglês. Foram encontrados 354 artigos, dos quais apenas 12 cumpriam os critérios de inclusão, demonstrando a história clínica dos indivíduos com melanoma, em associação ao diagnóstico pessoal ou familiar de LFS. Além disso, foi também especificada a metodologia utilizada no processo diagnóstico de cada um deles. O melanoma ainda é considerado um componente controverso e esporádico da LFS. No entanto, a avaliação dermatológica tem-se revelado uma ferramenta eficaz para rastrear lesões melanocíticas e continua a ser recomendada nestes pacientes.

Palavras chave: *Melanoma. Síndrome de Li-Fraumeni. Síndromes neoplásicas hereditárias. Relatos de casos.*

***Correspondence:**
Dione Fernandes Tavares
E-mail: dionefernandestavares@gmail.com

Date of reception: 27-08-2024
Date of acceptance: 10-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000004

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):8-23
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

Li-Fraumeni syndrome is a rare genetic disorder which is inherited in an autosomal dominant pattern and is associated with mutations in the TP53 gene. LFS is associated with different oncological malignant diseases that tend to be discovered in individuals of young age and with family history of this syndrome. Even though there is no direct relation with melanoma, the case reports in the literature are turning up to be frequent. There is also an increasing association with worse prognosis. The objective was to demonstrate the current knowledge of melanoma in patients with LFS, out of case reports. The researchers conducted an integrative literature review, between April 2021 and March 2024, using the databases from PubMed, SciELO e LILACS, with the descriptors "Li-Fraumeni Syndrome", "Melanoma", and "Case reports" and the correspondent descriptors in english. We found 354 articles, from which only 12 fulfilled the inclusion criteria by demonstrating individuals with clinical history of melanoma, in association with the diagnosis of LFS in themselves or in a family member. Melanoma is still considered a controversial and sporadic component of LFS. However, dermatological evaluation is turning up to be an effective tool for screening of melanocytic lesions, therefore it should be used for evaluation of these patients.

Keywords: *Melanoma. Li-Fraumeni Syndrome. Neoplastic syndromes. Hereditary. Case reports.*

Introdução

A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença de predisposição hereditária para cancro, com apresentações clínicas e moleculares heterogéneas, caraterizada por uma herança autossómica dominante e um início precoce de tumores em um ou mais indivíduos de uma família afetada. Diferentemente de outras síndromes de predisposição hereditária para cancro, predominantemente caraterizadas por cancros específicos e localizados, a LFS apresenta uma variedade de tipos de tumores, sendo mais comuns os osteossarcomas e sarcomas de tecidos moles, cancros da mama, tumores cerebrais, leucemias e carcinomas adrenocorticais[1].

O diagnóstico clínico clássico é realizado quando existe: a) um indivíduo com diagnóstico de sarcoma antes dos 45 anos; b) um parente de primeiro grau com qualquer tipo de cancro antes dos 45 anos, e c) um parente de primeiro ou segundo grau adicional na mesma linhagem que apresente cancro em qualquer idade[1].

A LFS também pode manifestar-se na forma *like*, denominada síndrome Li-Fraumeni-*like* (LFS-*like*). Esta apresentação clínica ocorre num indivíduo com qualquer cancro infantil, sarcoma, tumor cerebral ou tumor adrenocortical antes dos 45 anos de idade, associado a um parente de primeiro ou segundo grau com um tumor típico da LFS clássica em qualquer idade, e um parente de primeiro ou segundo grau adicional com qualquer tipo de cancro antes dos 60 anos[2].

Em relação aos aspetos genéticos da doença, a LFS apresenta uma alta penetrância ao longo da vida, sendo que, aos 50 anos de idade, as mulheres têm um risco geral mais elevado (93%) de desenvolver cancro em comparação aos homens (68%), assim como uma idade mais precoce de início (29 anos nas mulheres vs. 40 anos nos homens)[3]. A síndrome está fortemente associada a mutações heterozigóticas no gene supressor tumoral *TP53*, localizado no cromossoma 17p13. Este gene codifica uma fosfoproteína tetramérica de 53 kDa, que se liga especificamente ao DNA e atua como um fator de transcrição. Mutações somáticas neste gene estão presentes em aproximadamente 50% dos cancros humanos, tornando o *TP53* o alvo mais comum de alterações genéticas no processo neoplásico[3–5].

O melanoma é o tipo mais agressivo de cancro de pele e a sua incidência vem aumentando ao longo dos anos[6]. Embora não esteja diretamente associado à LFS, mutações no *TP53* são caraterísticas de muitos tipos de cancros e vêm sendo associadas a piores prognósticos nos pacientes diagnosticados com melanoma[7,8]. Mesmo não estando diretamente relacionados, têm sido comuns relatos de casos de portadores de LFS que desenvolvem melanoma.

Desta forma, levando-se em consideração a não-associação direta do melanoma com a LFS e a comum associação do cancro de pele melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS, este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão de todos os casos publicados de indivíduos com diagnóstico de LFS que tiveram diagnóstico adicional de melanoma ao longo da vida.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cujo intuito foi realizar o levantamento dos relatos ou séries de casos de melanoma em indivíduos ou famílias com diagnóstico de LFS. Realizou-se, em primeiro lugar, um estudo de caráter exploratório, visando dimensionar o

número de trabalhos indexados em diferentes bases de dados, dentre as quais foram consultadas: a) Scientific Electronic Library Online (SciELO) – (http://www.scielo.org/php/ index.php); b) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) – (http://lilacs.bvsalud.org/); e c) U. S. National Library of Medicine (PUBMED) – (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). A consulta foi realizada de abril de 2021 a março de 2024.

Após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) – (http://decs.bvs.br/), elegeram-se os descritores «Síndrome de Li-Fraumeni», «Melanoma» e «Relatos de caso» para realização de estudo comparativo nas bases de dados SciELO e LILACS. Após consulta aos Medical Subject Headings (MeSH) – (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh), elegeram-se os descritores «Li-Fraumeni Syndrome» e «Case reports» para realização de estudo comparativo na base de dados PUBMED.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos de março de 1980 a março de 2024; em português ou inglês; e o desenho dos estudos deveria corresponder a relato ou série de casos, abordando pacientes que apresentaram diagnóstico clínico confirmado por meio de análise genética para a LFS e que desenvolveram melanoma em qualquer faixa etária. Critérios de exclusão utilizados: revisões de literatura independentemente da metodologia aplicada; relatos/séries sem o diagnóstico de melanoma. Devido à inexistência de trabalhos nas bases de dados SciELO e LILACS, utilizaram-se apenas trabalhos publicados na base PUBMED. Posteriormente à seleção final dos artigos, foram extraídas as seguintes informações: história clínica, história familiar, anatomia patológica, avaliação de possível metástase, análise molecular e tratamento proposto. A estratégia de busca detalhada pode ser observada na figura 1, na seção dos resultados.

Resultados

Com base nas estratégias definidas para a busca, um total de 354 publicações foram selecionadas, das quais 107 foram excluídas pelos revisores após a leitura dos títulos e resumos. Depois da remoção no processo anterior, os 88 artigos remanescentes foram avaliados em etapas, excluindo as revisões, estudos não-relacionados com a LFS, estudos sem acesso ao texto integral (resumos) e ainda aqueles que não se enquadraram nos objetivos propostos para o estudo, possibilitando a inclusão final de seis estudos. Em seguida, foi feita a avaliação das referências dos seis artigos de texto incluídos na síntese, nos quais foram encontrados outros seis trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão, totalizando 12 artigos incluídos na íntegra (Tabela 1).

Os trabalhos supramencionados foram então avaliados quanto aos dados epidemiológicos dos indivíduos estudados, a história clínica e os antecedentes familiares tumorais destes (Tabela 2).

Além destes dados, foram também tabeladas as informações quanto aos meios complementares de diagnóstico utilizados à época da investigação de cada indivíduo, nos trabalhos em estudo (Tabela 3).

Discussão

Como já citado anteriormente, a LFS é uma síndrome rara de predisposição hereditária para cancro, de herança autossómica dominante, causada por mutações da linha germinativa do gene *TP53* localizado no cromossoma 17. É associada ao início precoce de vários tipos de cancro – principalmente sarcomas de tecidos moles e ósseos, cancros da mama, tumores cerebrais, mielomas múltiplos, cancros do ovário e carcinomas adrenocorticais[7,9].

A associação de melanoma com síndromes de predisposição hereditária ao cancro foi relatada pela primeira vez em 1987. Porém, somente em 2011, houve associação específica de melanoma com LFS, quando, no primeiro relato de caso, foram diagnosticados cinco melanomas num único paciente com mutação germinativa de *TP53*[14,15]. Embora a associação de melanoma e LFS seja considerada rara, relatamos e discutiremos diferentes casos publicados na literatura.

O primeiro caso traz um paciente de 41 anos, encaminhado ao serviço de dermatologia de um hospital universitário para a realização de dermatoscopia digital com mapeamento corporal total, devido ao diagnóstico de melanoma na região abdominal, concomitante ao de um leiomiossarcoma mandibular. Na avaliação, 3 das 385 lesões de pele avaliadas mostraram caraterísticas dermatoscópicas atípicas, sendo realizadas biópsias que confirmaram a suspeita de melanoma. Tendo em consideração o histórico do caso relatado e a importante história familiar, conforme descrito na tabela 3, foi indicada uma avaliação genética, na qual foi confirmada, por sequenciação, uma mutação patogénica no gene *TP53*, compatível com LFS. O indivíduo em questão tinha um historial importante de exposição solar, que, como se sabe, é um fator de risco para o desenvolvimento de melanoma. A sua mutação

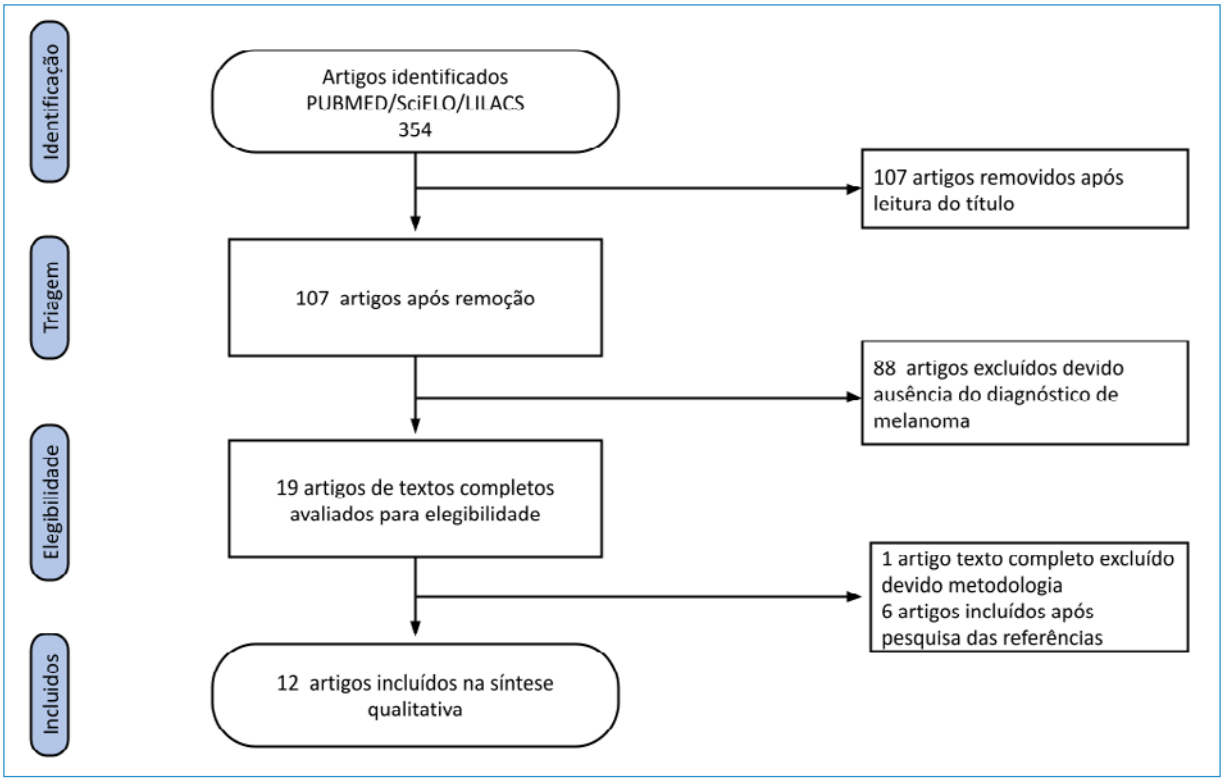


Figura 1. Estratégia de busca.

germinativa, somada à exposição solar, pode ter aumentado o risco, ou ter sido simplesmente uma mera coincidência[9].

O segundo trabalho elencado neste artigo traz duas irmãs gémeas idênticas, com diagnóstico clínico de LFS com história familiar importante, assim como o artigo anteriormente discutido. Numa das irmãs houve a confirmação molecular de LFS, apresentando mutação patogénica no gene *TP53*. Devido ao diagnóstico concomitante de melanoma em ambas, analisou-se também o gene *CDKN2A* –gene supressor tumoral– que foi associado à suscetibilidade ao melanoma, com base em famílias com alto risco de melanoma. Não foram encontradas mutações no *CDKN2A* em nenhuma das irmãs[10,21]. Novamente, é notória a importância do acompanhamento com dermatoscopia e mapeamento corporal total para reconhecimento de atipias em lesões de pele e intervenções precoces.

No terceiro relato apresentado foram descritos dois casos isolados, não-familiares, de lesões melanocíticas cutâneas atípicas em crescimento, com despigmentação e prognóstico incerto, no contexto da LFS. Em ambos os casos, realizaram-se estudos clínicos, morfológicos e moleculares que ligaram as duas condições, indicando que elas poderiam representar um passo inicial para a melanogénese. Os autores chamam atenção para que os médicos que acompanham pacientes com LFS necessitam de estar cientes desses primeiros sinais clínicos, como crescimento e despigmentação. Além disso, as caraterísticas morfológicas (melanócitos epitelioides dérmicos) são comuns também a outros eventos de iniciação em várias origens moleculares, solicitando mais estudos de tais lesões[11].

O quarto relato de caso encontrado representa o primeiro caso relatado de LFS associado a melanoma das mucosas. Melanomas na região de cabeça e pescoço são raros, com desfechos geralmente desfavoráveis, principalmente em pacientes com doença nodal avançada como o caso elencado. O tratamento padrão inclui cirurgia e radioterapia adjuvante. Apesar do risco conhecido de malignidades primárias entre pacientes com LFS, a radioterapia adjuvante foi utilizada pesando o risco teórico e o benefício evidente. Neste caso, o risco teórico foi superado pela necessidade de obter o controlo locorregional para uma neoplasia agressiva. Nos casos em que a radioterapia é utilizada, o acompanhamento de longo prazo é necessário para determinar se uma outra malignidade primária se desenvolverá. No caso em questão, até ao trigésimo mês de *follow-up*, não foi encontrada nenhuma nova lesão ou sinal de nova metástase[12,22,23].

Tabela 1. Caraterísticas gerais dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS

Título	Ano	País	Revista	Metodologia	Ref.
A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome?	2019	Turquia	The Australasian Journal of Dermatology	Relato de caso	9
Familial melanoma associated with Li-Fraumeni syndrome and atypical mole syndrome: total-body digital photography, dermoscopy and confocal microscopy	2017	Espanha	Acta Dermato-Venereologica	Relato de caso	10
Atypical cutaneous melanocytic tumours arising in two patients with Li–Fraumeni syndrome	2017	França	Pathology	Relato de caso	11
Li-Fraumeni syndrome presenting as mucosal melanoma: Case report and treatment considerations	2017	EUA	Head & Neck	Relato de caso	12
Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome	2014	EUA	Pediatric and developmental pathology	Relato de caso	13
Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome	2011	EUA	JAMA Dermatology	Relato de caso	14
BRCA1, BRCA2, TP53, and *CDKN2A* germline mutations in patients with breast cancer and cutaneous melanoma	2007	Holanda	Familial Cancer	Série de casos	15
p53 germline mutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome and three metachronous malignancies	2002	Alemanha	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Relato de caso	16
p53 expression in three separate tumours from a patient with Li-Fraumeni's syndrome	1993	Inglaterra	Journal of Clinical Pathology	Relato de caso	17
Familial malignant melanoma of the uvea and p53: A Victorian detective story	1993	Holanda	Survey of Ophthalmology	Série de casos	18
Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms	1990	EUA	Science	Série de casos	19
Malignant melanoma in families of children with osteosarcoma, chondrosarcoma, and adrenal cortical carcinoma	1987	Inglaterra	Journal of Medical Genetics	Série de casos	20

Ref.: referência; EUA: Estados Unidos da América.

No quinto relato de caso encontrado foi diagnosticado um melanoma spitzoide num campo previamente irradiado para tratamento de um carcinoma dos plexos coroideus. O melanoma spitzoide é um subtipo de melanoma cutâneo que, frequentemente, apresenta dificuldade diagnóstica e, embora raro em crianças, compreende a maioria dos melanomas nessa faixa etária. Embora alguns casos de melanoma em adultos tenham sido relatados em pacientes com LFS, como nos casos anteriores aqui discutidos, a ocorrência de um melanoma spitzoide num paciente pediátrico com LFS não havia sido relatada anteriormente[13].

O sexto relato aqui abordado é também o primeiro relato de caso de múltiplos melanomas cutâneos primários associados a LFS. Neste caso, uma paciente jovem (32 anos), com diagnóstico prévio de sarcoma osteogénico de mandíbula aos 28 anos de idade, realizou dermatoscopia em consulta com dermatologista, tendo sido encontradas lesões melanocíticas atípicas em diferentes regiões, incluindo a região de radiação

Tabela 2. Caraterísticas clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Akay, et al. 2019[9]	M	41 anos	Paciente encaminhado ao Serviço de Dermatologia para realização de dermatoscopia e mapeamento corporal total, devido a diagnóstico prévio de melanoma expansivo em região abdominal. Ao exame físico, foram identificadas 385 máculas e pápulas hiperpigmentadas atípicas, de 0,3 a 1,8 cm, localizadas principalmente no tronco e membros superiores. Das 285 lesões de pele encontradas, três possuíam caraterísticas dermatoscópicas atípicas, sendo indicada a biópsia. Três meses depois, foi detetada nova lesão atípica em couro cabeludo que também foi biopsiada. Relato de exposição solar excessiva com história importante de queimaduras solares prévias. Classificação na escala de Fitzpatrick: II.	Diagnosticado simultaneamente com leiomiossarcoma mandibular.	Avó paterna com história de carcinoma de pulmão. Pai com diagnóstico de osteossarcoma, que morreu devido a metástase pulmonar. Dois tios paternos com diagnóstico de carcinoma de próstata, duas tias com leucemia e uma tia com carcinoma de mama. Os dois filhos do tio mais velho foram diagnosticados com carcinoma de pulmão e os três filhos do tio mais novo foram diagnosticados com carcinoma de mama e morreram antes dos 30 anos.
Giavedoni, et al. 2017[10]	F	28 anos	Duas irmãs gémeas idênticas, de 28 anos, ambas com diagnóstico clínico de LFS, apresentavam lesões de pele atípicas e foram incluídas num protocolo clínico na Unidade de melanoma de um hospital em Barcelona. Caso 1: diagnóstico de melanoma *in situ* no tornozelo. Foram encontrados 103 nevos entre 2 e 5 mm e 14 nevos entre 5 e 10 mm; muitas dessas lesões apresentavam padrão atípico. Relato de moderada exposição solar, com proteção adequada. Histórico de dez sessões de bronzeamento artificial. Classificação na escala de Fitzpatrick: III. Caso 2: na dermatoscopia apresentava 90 nevos entre 2 e 5 mm e 15 nevos entre 5 e 10 mm. Duas lesões atípicas foram encontradas com o acompanhamento e biopsiadas. Também relatada exposição solar moderada com adequada proteção solar. Histórico de cinco sessões de bronzeamento artificial. Classificação na escala de Fitzpatrick: III.	Caso 1: múltiplos cancros, incluindo: mama, adrenal e osteossarcoma de costela. Caso 2: carcinoma ductal *in situ* da mama diagnosticado em 2003.	O pai das irmãs tinha cancro de origem desconhecida com metástases no fígado, ossos e pulmões. Tio paterno com cancro de pele de tipo incerto, possivelmente melanoma, e outro com diagnóstico de cancro desconhecido. Tia com melanoma ocular. Avô paterno com tumor na veia cava e um primo paterno com tumor no sistema nervoso central.

(*Continua*)

Tabela 2. Caraterísticas clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Jacquemus, et al. 2017[11]	Caso 1: F Caso 2: M	Caso 1: 5 anos Caso 2: 27 anos	Caso 1: encaminhada ao hospital devido a um nódulo acrómico na região lombar, medindo cerca de 7 mm de diâmetro, de crescimento rápido recente. Caso 2: encaminhado ao hospital para avaliação de nevo abdominal, heterogeneamente pigmentado de aproximadamente 7 mm.	Caso 1: carcinoma adrenocortical com 1 ano de idade. Recentemente diagnosticada com uma leucemia mieloide aguda. Caso 2: carcinoma adrenocortical e carcinoma do plexo coroide na infância e um neurinoma aos 14 anos.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.
Klein, et al. 2017[12]	F	21 anos	Foi observada uma lesão pigmentada na cavidade oral na região maxilar e, subsequentemente, apresentou uma massa cervical ipsilateral de aumento progressivo.	Não descrito.	O pai, o tio e três primos faleceram com leucemia e eram positivos para a mutação germinativa *TP53*. A irmã e os sobrinhos da paciente são positivos para a mutação germinativa *TP53* e um sobrinho teve diagnóstico de leucemia. O avô faleceu de um cancro desconhecido com *status* de mutação desconhecido.
Kollipara, et al. 2014[13]	M	3 anos	Paciente acompanhado desde os quatro meses de idade, devido a um carcinoma dos plexos coroideus. Apresentou um nódulo rosa, indolor de 1 cm, na região retroauricular do couro cabeludo. Inicialmente, foi considerada uma lesão reativa à válvula de derivação ventriculo-peritoneal proximal, como um granuloma piogénico. A lesão foi ressecada e encaminhada para anatomia patológica.	Carcinoma do plexo coroideu aos quatro meses.	A história familiar era significativa para melanoma; o avô materno apresentava história de uma ressecção cirúrgica de um melanoma que não necessitou de tratamento adicional.
Curiel-Lewandrowski, et al. 2011[14]	F	32 anos	Em avaliação dermatológica, foram identificadas múltiplas máculas e pápulas hiperpigmentadas atípicas com tamanhos de 0,4 a 1,3 cm. O exame dermatoscópico de cinco lesões pigmentadas revelou caraterísticas dermatoscópicas atípicas, sendo indicada a realização de biópsia.	Sarcoma osteogénico da mandíbula aos 28 anos.	Irmão diagnosticado com três melanomas malignos cutâneos, tendo falecido aos 37 anos de presumível metástase.
Monnerat, et al. 2007[15]	Caso 1: F Caso 2: F	Caso 1: 74 anos Caso 2: 43 anos	Caso 1: paciente com diagnóstico de melanoma cutâneo aos 65 anos; portadora conhecida de mutações nos genes *TP53* e *BRCA2*, pertencente a uma família que não cumpre os critérios clássicos da síndrome de Li-Fraumeni. Caso 2: paciente apresentou história de múltiplos melanomas cutâneos primários aos 43 anos; portadora conhecida de mutação nos genes *TP53* e *BRCA2*.	Caso 1: cancro de mama e de ovário aos 69 anos e cancro de cólon aos 74 anos. Caso 2: sem cancros prévios.	Caso 1: irmã com diagnóstico de cancro de mama aos 75 anos, sendo que esta também possui a mutação confirmada para os genes *TP53* e *BRCA2*; irmão com diagnóstico de cancro de cólon aos 66 anos; outros familiares com história de cancro de bexiga e carcinoma de cabeça e pescoço. Caso 2: dois familiares de primeiro grau com mutação para os genes *TP53* e *BRCA2*; sem relato de carcinoma entre os familiares.

(*Continua*)

Tabela 2. Caraterísticas clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Pötzsch, et al. 2002[16]	F	33 anos	Diagnóstico de melanoma aos 22 anos, no pé esquerdo, superficial, com estadiamento pT1N0M0.	Leiomiossarcoma aos 22 anos e cancro de mama aos 30 anos.	Irmão diagnosticado com astrocitoma aos 21 anos; mãe diagnosticada com cancro de mama, tendo falecido aos 26 anos devido ao mesmo. Outras doenças são citadas em familiares por parte materna, com os respetivos graus de parentesco: cancro de próstata (quarto grau), cancro de estômago (terceiro grau) e carcinoma de laringe (quarto grau).
King, et al. 1993[17]	M	20 anos	Paciente acompanhado desde os três anos de idade, devido a rabdomiossarcoma embrionário. Em avaliação aos 20 anos foi detetado nódulo em couro cabeludo, sendo indicada a realização de biópsia.	Rabdomiossarcoma embrionário aos três anos e condrossarcoma na quinta costela direita aos 15 anos.	Mãe falecida em consequência de carcinoma de mama disseminado aos 37 anos; irmão morreu aos quatro anos após ressecção subtotal de meduloblastoma cerebeloso; irmã com carcinoma adrenocortical ressecado aos 22 meses.
Jay, et al. 1993[18]	Caso 1: F Caso 2: F	Caso 1: 38 anos Caso 2: 20 anos	Caso 1: crescimento de tumor posterior à esclera no olho esquerdo, de coloração mosqueada entre preto e branco; apresentou amaurose aos 38 anos, durante a sua sexta gestação. Possuía ainda história de visão turva durante uma das gestações prévias, aos 34 anos. Veio a falecer 13 meses após início da amaurose, durante outra gravidez, com autópsia referindo tumor disseminado, com metástases encontradas em fígado, gânglios axilares e inguinais, e pele. Caso 2: diagnóstico aos 20 anos, tendo também evoluído com amaurose durante a gravidez, e foi submetida a enucleação de olho esquerdo; falecimento dois meses após a cirurgia, secundário a metástases da doença.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: pai com história de olho inflamado, com posterior redução de tamanho e história de enucleação cirúrgica desse olho; uma das irmãs morreu aos 40 anos, secundariamente a cancro de mama metastático e tinha também historial de enucleação de um olho; uma irmã gémea teve um olho removido cirurgicamente, também após uma gestação; a paciente teve ainda duas filhas diagnosticadas com melanoma maligno, sendo que uma delas também foi diagnosticada com cancro de mama; duas netas com história de melanoma maligno. Caso 2: a segunda paciente é uma das filhas da paciente anterior, a qual foi diagnosticada com melanoma maligno, mas não com cancro de mama.
Malkin, et al. 1990[19]	Caso 1: M Caso 2: M	Caso 1: 54 anos Caso 2: 45 anos	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Ambos os pacientes são da mesma família, sendo que, com relação ao caso 2. Caso 2: um familiar de primeiro grau (filho) desenvolveu sarcoma de tecidos moles aos cinco anos, e posteriormente, osteosarcoma aos 21 anos; um familiar de primeiro grau (Caso 1) desenvolveu melanoma aos 54 anos; um familiar de primeiro grau (mãe) desenvolveu carcinoma uterino aos 66 anos; um familiar de segundo grau (tia) desenvolveu carcinoma bilateral da mama aos 68 anos.

(*Continua*)

Tabela 2. Caraterísticas clínicas, antecedentes oncológicos e história familiar dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de LFS (*continuada*)

Ref.	Sexo	Idade	Avaliação clínica	Tumores prévios	Histórico familiar
Hartley, et al. 1987[20]	Caso 1: F Caso 2: F Caso 3: M Caso 4: F Caso 5: F Caso 6: M Caso 7: F	Caso 1: 31 anos Caso 2: 36 anos Caso 3: 58 anos Caso 4: 70 anos Caso 5: 36 anos Caso 6: 32 anos Caso 7: 66 anos	Caso 1: paciente apresentava lesão verrucosa na coxa direita desde o nascimento, que aos 31 anos de idade evoluiu em tamanho e iniciou sangramento. Após excisão, foi confirmado diagnóstico de melanoma maligno. Caso 2: paciente desenvolveu melanoma maligno em região malar direita aos 36 anos, em região onde apresentava nevo intradérmico de longa data. Caso 3: paciente apresentou enucleação de olho direito aos 58 anos, secundário a melanoma maligno da coroide. Caso 4: paciente morreu aos 70 anos, com o diagnóstico de melanoma maligno no antebraço direito. Caso 5: paciente nasceu com edema não-especificado no olho direito, para o qual fez repetidas excisões, tendo finalmente sido diagnosticado um melanoma maligno no limbo da conjuntiva, aos 36 anos. A paciente apresentava-se bem 10 anos após, tendo, no entanto, desenvolvido lesões de queratose seborreica no braço esquerdo, nas mamas e nas costas. Caso 6: paciente apresentou lesão pigmentada, pedunculada, sangrante na região pré-auricular esquerda, em crescimento há seis meses, onde anteriormente se encontravam máculas de efélides. A lesão foi clinicamente diagnosticada como melanoma maligno e excisada. Caso 7: a certidão de óbito da paciente revelou o diagnóstico de melanoma maligno da órbita aos 66 anos.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: filha com condrossarcoma do úmero direito, diagnosticada aos 14 anos; pai com lesões cefálicas caraterísticas de carcinoma de células basais, além de uma massa mediastínica, que não foi biopsiada, diagnosticada aos 63 anos. Caso 2: irmão com diagnóstico de osteossarcoma no fémur direito, diagnosticado aos 14 anos; mãe diagnosticada com adenocarcinoma produtor de mucina no estômago aos 61 anos; pai com diagnóstico de lipoma, removido aos 62 anos. Caso 3: neta com diagnóstico de osteossarcoma na tíbia direita aos 13 anos. Caso 4: neta apresentou diagnóstico de carcinoma de córtex adrenal aos 9 anos. Caso 5: sobrinho apresentou diagnóstico de sarcoma osteogénico no fémur direito aos 14 anos; pai apresentou diagnóstico de carcinoma pulmonar aos 61 anos; um tio apresentou diagnóstico de cancro do pâncreas aos 63 anos; um primo apresentou diagnóstico de linfoma mesentérico aos 43 anos. Caso 6: sobrinho foi diagnosticado com condrossarcoma mesenquimatoso no perónio esquerdo aos dois anos; Caso 7: bisneto apresentou osteossarcoma de fémur direito, aos 10 anos; neto apresentou papiloma pigmentado de células basais, no abdómen, sem evidência de malignidade.

M: masculino; F: feminino.

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Akay, et al. 2016[9]	Não descrito.	A avaliação histopatológica das três lesões atípicas iniciais demonstrou melanoma *in situ*, melanoma *in situ* surgindo num nevo congénito, e melanoma surgindo num nevo displásico, ambos com Breslow de aproximadamente 0,4 mm. A biópsia do couro cabeludo foi compatível com lesão melanocítica severamente atípica com comportamento biológico desconhecido, sem critérios suficientes para diagnosticar a lesão como melanoma.	Devido à história pessoal e familiar, foi realizada sequenciação genética, através do método Sanger, com uma amostra de sangue periférico e foi detetada a alteração NM_000546.5: c.323_329dup (p.Leu111Phefs) no exão 4 do gene *TP53*, uma variante patogénica associada à síndrome de Li-Fraumeni.	Não descrito.
Giavedoni, et al. 2017[10]	Não descrito.	Caso 1: a anatomia patológica foi compatível com melanoma *in situ* com regressão. Caso 2: a biópsia foi compatível com melanoma *in situ* e melanoma invasivo precoce com índice de Breslow de 0,6 mm.	Devido ao diagnóstico clínico de LFS, foi indicada a realização de análise genética. Apenas o caso 1 aceitou a realização do teste genético, onde uma mutação no gene *TP53* foi confirmada. A avaliação de *CDKN2A* foi negativa em ambas.	Não descrito.
Jacquemus, et al. 2017[11]	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: o exame histológico mostrou lesão assimétrica com expansão nodular dérmica lateral. Os melanócitos no nódulo exibiram morfologia epitelioide com grandes núcleos ovais e amplo citoplasma amelanótico. O pleomorfismo citonuclear estava presente, bem como a atividade mitótica, atingindo até 4 mitoses/mm na área avaliada. A imuno-histoquímica mostrou forte marcação nuclear de p53 nos melanócitos epitelioides restritos à área nodular e, em contraste, fraca expressão focal no componente convencional lateral. Caso 2: O exame histológico mostrou uma proliferação melanocítica de composto assimétrico. O componente juncional exibiu áreas de grandes ninhos agrupados de melanócitos numa epiderme hiperplásica e papilomatosa, alternando com áreas contendo apenas pequenos ninhos ou melanócitos lentiginosos. Na derme superior, os melanócitos	Caso 1: a hibridização genómica comparativa (CGH) realizada no nódulo mostrou um perfil quase haploide com monossomia de todos os cromossomas, excluindo os pares 4, 7, 15, 20 e 21. A sequenciação de DNA de *TP53* encontrou uma mutação p.R273H (substituição de nucleotídeo c.818G > A) no exão 8, correspondendo à mutação germinativa conhecida. Caso 2: a CGH mostrou um ganho isolado na região 7q. A análise de *zoom* sugeriu um possível rearranjo de *BRAF*. A sequenciação de RNA definiu ainda mais a alteração molecular como um rearranjo do gene *AGK* (e2) -*BRAF* (e8). Nenhuma perda de heterozigotia foi detetada especialmente no cromossoma 17. A sequenciação de DNA de *TP53* mostrou uma mutação p.R248W no exão 7 (substituição de nucleotídeo c.742 > T), correspondendo à mutação da linha germinativa conhecida.	Em ambos os casos, as lesões foram removidas por excisão cirúrgica.

(*Continua*)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (*continuada*)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
		estavam dispostos em ninhos dispersos e células isoladas, às vezes associadas a um fundo fibrocolagenoso denso. Os melanócitos eram de citologia nevoide e epitelioide com células grandes, um núcleo frequentemente hipercromático ou nucleolado com pleomorfismo leve. A imuno-histoquímica mostrou forte expressão de p53 em melanócitos juncionais e dérmicos.		
Klein, et al. 2017[12]	A tomografia computadorizada de cabeça e pescoço, num corte axial, revelou um defeito cortical no maxilar e extensa adenopatia do lado esquerdo. O estadiamento com uma tomografia por emissão de positrões revelou adenopatia hipermetabólica dos níveis cervicais I, II e III, sem evidência de metástase à distância. Uma ressonância magnética do cérebro não revelou metástases intracranianas.	A biópsia da lesão oral pigmentada revelou melanoma maligno e a aspiração com agulha fina do nódulo de 5 cm revelou melanoma metastático.	Devido à idade precoce no diagnóstico e forte história familiar de malignidade, o paciente foi submetido à pesquisa de mutação germinativa do gene *TP53*, que confirmou o diagnóstico de LFS.	A paciente foi submetida a uma maxilectomia posterior esquerda, esvaziamento cervical radical modificado esquerdo e reconstrução de partes moles com retalho anterolateral livre da coxa. A avaliação patológica confirmou melanoma da mucosa totalmente ressecado e múltiplas metástases cervicais nos níveis II a IV, com extensão extracapsular. Devido às caraterísticas patológicas de alto grau, a paciente foi tratada com radioterapia pós-operatória, com 60 Gy em 5 frações. No acompanhamento de 30 meses, a paciente estava livre da doença, sem evidência de recidiva local, regional, distante, ou um segundo tumor primário.
Kollipara, et al. 2014[13]	As tomografias computadorizadas de cabeça, pescoço, tórax, abdómen e pelve foram negativas para doença metastática.	Histologicamente, a lesão apresentava: células fusiformes predominantemente atípicas e ninhos de células epitelioides; pleomorfismo nuclear e várias mitoses atípicas nas células tumorais dérmicas; ninhos juncionais raros. A lesão era predominantemente dérmica, envolvendo a margem profunda da excisão. As células tumorais envolveram a derme reticular e o tecido adiposo subcutâneo. O tumor tinha espessura de Breslow de 6,5 mm. A imuno-histoquímica mostrou que as células	Devido à presença de duas doenças malignas e mielodisplasia relacionada com a terapêutica, suspeitou-se de uma síndrome de predisposição ao cancro subjacente, como LFS. A sequenciação do gene *TP53*, realizada no sangue periférico, revelou uma mutação heterozigótica *missence* no exão 8, que resultou na alteração de G para T no nucleotídeo 880.	Foi realizada a ressecção cirúrgica do tumor e, após resultado histológico, foi necessária uma segunda abordagem para ampliação das margens. A segunda excisão do tumor residual foi completa com margens livres.

(*Continua*)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (*continuada*)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
		fusiformes atípicas eram fortemente positivas para S100 e negativas para pi6. Marcadores melanocíticos mais específicos, incluindo HMB45, tirosinase e Melan-A, foram negativos, mas NKI-C3 e p53 foram focalmente positivos. A lesão foi diagnosticada como melanoma spitzoide. A biópsia do gânglio sentinela não mostrou evidência de metástases nos dois gânglios excisados.		
Curiel-Lewandrowski, et al. 2011 (14)	Não descrito.	A avaliação histológica das lesões demonstrou melanoma. O estádio final de todos os cinco melanomas foi IB	Dada a apresentação incomum, a paciente foi encaminhada para aconselhamento genético e o teste revelou uma mutação germinativa heterozigótica no gene *TP53*, em amostra de sangue periférico. Especificamente, uma mudança C → G no nucleotídeo 13151 foi detetada, resultando numa substituição de arginina por glicina no codão 158 no exão 5. A mãe e a irmã da paciente tiveram resultados negativos para qualquer mutação de p53.	A paciente foi submetida a ampla excisão local e biópsia de gânglio sentinela para todos os melanomas primários, com exceção da lesão mandibular, e nenhuma evidência de doença metastática foi encontrada.
Monnerat, et al. 2007[15]	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Foi realizada sequenciação genética, a partir de amostras de sangue, seguida de PCR com auxílio de *kits* específicos. Caso 1: foi detetada a mutação deletéria no gene *TP53*, R110L, não descrita na base de dados genéticos IARC. Caso 2: foi detetada a mutação deletéria no gene *TP53*, R248Q, descrita nove vezes na base de dados IARC.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.
Pötzsch, et al. 2002[16]	Não descrito.	Análise histológica compatível com melanoma maligno.	A análise genética revelou mutação do gene *TP53* no exão 7, codão 248.	Ressecção cirúrgica da lesão.
King, et al. 1993[17]	Não descrito.	O exame histológico mostrou ilhas de células com citoplasma anfofílico e núcleos fusiformes com nucléolos eosinofílicos proeminentes. Verificou-se um pronunciado pleomorfismo nuclear e atividade mitótica. A epiderme sobrejacente estava ulcerada. As células tumorais apresentaram forte coloração positiva para a proteína S100. Análise compatível com melanoma maligno de células fusiformes.	A análise do DNA extraído dos linfócitos sanguíneos deste paciente mostrou a presença de uma mutação germinativa do gene *TP53*, com defeito no codão 248 (paciente 11-4 na família 5). A coloração imuno-histoquímica com anticorpo para a proteína p53 mostrou que a maioria dos núcleos do rabdomiossarcoma eram fortemente positivos. Muitos dos núcleos do melanoma também coraram positivamente.	Foi realizada a ressecção cirúrgica da lesão.

(*Continua*)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (*continuada*)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
			A maioria das células nas áreas mais celulares do condrossarcoma foi positiva, embora muito poucas células nas partes mais diferenciadas tenham reagido. As células normais em tecido adjacente aos três tumores não mostraram imunorreatividade à proteína p53 usando este anticorpo.	
Jay, et al. 1993[18]	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Ambas as peças cirúrgicas se encontravam bem preservadas em potes num museu em Londres, permitindo a sua análise genética. Imuno-histoquímica mostrou fraca positividade S100 (DAKO Z311, técnica peroxidase-antiperoxidase [P-A-P]). No entanto, não foi possível demonstrar positividade HMB 45, um marcador mais específico para melanócitos (DAKO M634, P-A-P). Foi realizada imuno-histoquímica para o gene supressor tumoral *p53* (CM-1, P-A-P), com resultado positivo para as peças das duas pacientes examinadas, quando comparadas com controlo. Caso 1: histopatologia de úvea do olho comprometida com melanoma maligno; peça corada com hematoxilina e eosina, apresentando tumor com células fusiformes, em aproximação de 280X. Caso 2: histopatologia também identificou melanoma maligno.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	A evisceração do olho comprometido foi realizada em ambos os casos, sem demais informações.
Malkin, et al. 1990[19]	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.	Foi realizada a análise genética do familiar que desenvolveu sarcoma de tecidos moles e osteossarcoma (não foi diretamente dos indivíduos em que foi diagnosticado melanoma) para mutação do gene p53, sendo encontrada uma transição de C para T no primeiro nucleotídeo do codão 248.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito.

(*Continua*)

Tabela 3. Exames complementares, avaliação genética e tratamento dos relatos de casos de melanoma em pacientes com diagnóstico de síndrome de Li-Fraumeni (*continuada*)

Ref.	Imagem	Patologia	Análise Genética	Tratamento
Hartley, et al. 1987[20]	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: melanoma maligno invasivo, com componente adjacente *in situ* de disseminação superficial. Caso 2: melanoma maligno nodular. Caso 3: melanoma maligno invasivo. Caso 4: melanoma maligno. Caso 5: melanoma maligno invasivo. Caso 6: peça histológica foi perdida antes da confirmação do diagnóstico histológico. Caso 7: melanoma maligno.	Caso 1: não descrito. Caso 2: não descrito. Caso 3: não descrito. Caso 4: não descrito. Caso 5: não descrito. Caso 6: não descrito. Caso 7: não descrito.	Caso 1: foi submetida à excisão com margens livres. Caso 2: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 3: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 4: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 5: foi biopsiado, porém sem demais informações. Caso 6: excisão sem análise anatomopatológica. Caso 7: não descrito.

prévia para tratamento do sarcoma. As lesões foram biopsiadas e confirmadas para melanoma. Assim como nos trabalhos anteriores, os autores não conseguem determinar se o melanoma poderia ser parte constituinte da LFS, mas chamam a atenção para que novas pesquisas sejam realizadas[14]. Um possível viés nesse trabalho seria a exposição a radiação prévia, assim como no quarto relato de caso[12] aqui discutido, visto que a exposição a radiação aumenta o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de cancros[23].

Numa série de casos, correspondente ao sétimo artigo incluído na síntese qualitativa deste artigo, avaliando os genes *BRCA1, BRCA2, TP53* e *CDKN2A* em pacientes com cancro da mama e melanoma cutâneo, dois indivíduos, não-consanguíneos, apresentaram mutações nos genes *BRCA2* e *TP53* concomitantes. Ambos desenvolveram, em diferentes períodos da vida, cancro da mama e melanoma. Embora essa série de casos não explore a fundo a história clínica dos mesmos, a descrição enriquece bastante a presente discussão ao relatar essa associação pela primeira vez na literatura[15].

O relato de uma mulher de 32 anos, em 2002, é o oitavo artigo incluído nessa síntese qualitativa. Foi encaminhada para realização de aconselhamento genético devido a uma história pessoal prévia de leiomiossarcoma aos 22 anos, melanoma maligno aos 26 anos, cancro da mama aos 30 anos e história familiar muito importante para suspeição de uma síndrome de predisposição hereditária para cancro. Todos os três tumores desse indivíduo foram tratados cirurgicamente. O trabalho discutido levanta a questão de que, atendendo à raridade das mutações germinativas do gene *TP53* e à diversidade das suas manifestações clínicas, a terapêutica e o aconselhamento genético para famílias com diagnóstico de LFS devem ser aplicados com base em estudos clínicos, envolvendo acompanhamento multidisciplinar, com especialistas em oncologia, psicologia e genética médica e molecular. Assim como em todos os demais trabalhos, também se discutiu a possível inclusão do melanoma como componente raro no espetro da síndrome[16].

Na década de 90, antes mesmo de se pensar em dermatoscopia e muito menos em mapeamento corporal total, alguns relatos já eram descritos, principalmente sobre pacientes em acompanhamento após tratamento contra o cancro, como é o caso do nono artigo aqui discutido. No relato de caso em questão, o caso índice era acompanhado desde os três anos de idade, devido a rabdomiossarcoma embrionário, tendo desenvolvido também condrossarcoma na quinta

costela direita aos 15 anos. Em avaliação de seguimento aos 20 anos, o paciente apresentou um nódulo no couro cabeludo, tendo a biópsia sido compatível com melanoma maligno de células fusiformes. No trabalho em questão, os autores avaliaram a expressão da proteína p53 nos três diferentes tumores através de imuno-histoquímica. As células nas áreas mais celulares dos três tumores foram positivas e as células normais, em tecido adjacente aos três tumores, não mostraram imunorreatividade para a proteína p53 usando este anticorpo, correspondendo ao primeiro relato de caso a descrever e levantar a questão se a expressão de p53 em tumores estaria ligada ou não com o prognóstico do paciente[17].

Em 1905, foi descrita pela primeira vez uma família com história de quatro gerações com diagnóstico de melanoma uveal associado a cancro da mama. A história familiar foi atualizada, em 1993, através de fontes genealógicas secundárias para determinar a origem destas doenças na família, que foi datada aproximadamente do início do século XIX, onde obtiveram os primeiros registos. Além disso, como as peças cirúrgicas dos tumores da família estavam guardadas num museu, as amostras seguiram para investigações imuno-histoquímicas e mostraram p53 mutante na amostra de melanoma uveal, após 150 anos. Esta família não só representa o primeiro relato da associação de LFS com melanoma uveal, mas provavelmente também representa o exemplo mais antigo da LFS registado. Esse estudo compõe o décimo trabalho da nossa síntese qualitativa[18,24].

Ainda nos anos 90, um estudo descreveu mutações de linhagem germinativa numa síndrome familiar de cancro da mama, sarcomas e outras neoplasias, chamando a atenção para dois casos (pai e filho) com diagnóstico de melanoma numa família com critérios clínicos, hoje, mais bem elucidados. Nessa família, ainda que não diretamente nos casos índices de melanoma, foi confirmada a presença de mutações germinativas no gene *TP53*. Este é um dos trabalhos mais antigos já publicados sobre o tema, compondo o décimo primeiro artigo incluído na nossa síntese qualitativa[19].

No décimo segundo e último trabalho incluído, são descritos sete casos de melanoma maligno, numa família com diagnóstico de osteossarcoma e condrossarcoma, em crianças. Nos anos 80, a apresentação de doenças malignas infantis (carcinoma adrenal cortical, osteossarcoma, condrossarcoma, retinoblastoma) ainda era discutida como síndrome SBLA (do inglês *sarcoma, breast, leukemia and adrenocortical tumor syndrome*), nome inicialmente dado ao que conhecemos hoje como LFS. A associação desta síndrome com melanoma maligno é discutida no trabalho em questão, e é proposta a hipótese de que, em algumas famílias, o melanoma maligno pode ser outra manifestação do mesmo defeito genético que resulta em suscetibilidade a tumores caraterísticos do que chamamos hoje de LFS. Esse trabalho é pioneiro em tentar associar o melanoma, no largo espetro, à LFS[20].

Conclusão

A LFS é uma doença autossómica dominante rara causada pela mutação do gene supressor tumoral *TP53*. Está associada a várias doenças malignas que se apresentam em idade jovem e à presença de história familiar positiva para esta síndrome.

A avaliação dermatológica, com a realização de dermatoscopia digital e mapeamento corporal total, demonstrou ser uma efetiva ferramenta de rastreio de lesões melanocíticas, nos casos aqui elencados.

Nenhum dos trabalhos analisados conseguiu provar uma associação direta da LFS com melanoma. Até ao momento, apenas associações esporádicas e controversas foram relatadas entre LFS e melanoma, sendo necessários mais estudos para uma melhor investigação.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram na conceção e desenho do trabalho; e aquisição, análise, interpretação dos dados, redação e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final para publicação.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –Brasil (CAPES)– Código de Financiamento 001.

Conflito de interesses

Nada a declarar.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. O estudo não envolve dados pessoais de pacientes nem requer aprovação ética. As diretrizes SAGER não se aplicam.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res. 1988;48(18):5358-62.
2. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. Cancer Res. 1994;54(5):1298-304.
3. Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, Friedrick D, Barbuto D, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. J Med Genet. 2009;46(10):689-93.
4. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lolfson NA, Rinker-Schaeffer CW, Brody JR, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. Genet Med. 2011;13(7):651-7.
5. Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. Adv Cancer Res. 2000;77:81-137.
6. Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. Oncogene. 2003;22(20):3138-51.
7. Soussi T, Béroud C. Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2001;1(3):233-40.
8. Li W, Sanki A, Karim RZ, Thompson JF, Soon Lee C, Zhuang L, et al. The role of cell cycle regulatory proteins in the pathogenesis of melanoma. Pathology. 2006;38(4):287-301.
9. Akay BN, Okcu Heper A, Topcu V, Farabi B. A rare case of multiple cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome: A coincidental association or a component of the syndrome?. Australas J Dermatol. 2019;60(3):e214-e216.
10. Giavedoni P, Ririe M, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Familial Melanoma Associated with Li-Fraumeni Syndrome and Atypical Mole Syndrome: Total-body Digital Photography, Dermoscopy and Confocal Microscopy. Acta Derm Venereol. 2017;97(6):720-3.
11. Jacquemus J, Perron E, Pissaloux D, Alberti L, de la Fouchardière A. Atypical cutaneous melanocytic tumours arising in two patients with Li-Fraumeni syndrome. Pathology. 2017;49(7):801-5.
12. Klein JD, Kupferman ME. Li-Fraumeni syndrome presenting as mucosal melanoma: Case report and treatment considerations. Head Neck. 2017;39(2):E20-E22.
13. Kollipara R, Cooley LD, Horii KA, Durham BH, Pettenati MJ, et al. Spitzoid melanoma in a child with Li-Fraumeni syndrome. Pediatr Dev Pathol. 2014;17(1):64-69.
14. Curiel-Lewandrowski C, Speetzen LS, Cranmer L, Warneke JA, Loescher LJ. Multiple primary cutaneous melanomas in Li-Fraumeni syndrome. Arch Dermatol. 2011;147(2):248-50.
15. Monnerat C, Chompret A, Kannengiesser C, De Pauw A, Avril MF, Stoppa-Lyonnet D, et al. BRCA1, BRCA2, TP53, and CDKN2A germline mutations in patients with breast cancer and cutaneous melanoma. Fam Cancer. 2007;6(4):453-61.
16. Pötzsch C, Voigtländer T, Lübbert M. p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. J Cancer Res Clin Oncol. 2002;128(8):456-60.
17. King P, Craft AW, Malcolm AJ. p53 expression in three separate tumours from a patient with Li-Fraumeni's syndrome. J Clin Pathol. 1993;46(7):676-7.
18. Jay M, McCartney AC. Familial malignant melanoma of the uvea and p53: a Victorian detective story. Surv Ophthalmol. 1993;37(6):457-62.
19. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms [published correction appears in Science. 1993;259(5097):878]. Science. 1990;250(4985):1233-8.
20. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB, Harris M. Malignant melanoma in families of children with osteosarcoma, chondrosarcoma, and adrenal cortical carcinoma. J Med Genet. 1987;24(11):664-8.
21. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. Genes Cancer. 2011;2(4):475-84.
22. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. Int J Cancer. 2001;96(4):238-42.
23. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. Radiat Oncol. 2010;5:104.
24. Parsons JH. Some anomalous sarcomata of the choroid. Case 4. Trans Ophthalmol Soc UK 1905; 25:205-11.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Cardiac metastasis of bladder carcinoma: case report and literature review

Metástase cardíaca de carcinoma da bexiga: um caso clínico e revisão da literatura

Ana R. Teixeira[1], Ana Vaz-Ferreira[2], José P. Sousa[3], and Filipa Carneiro[1]*

[1]Serviço de Oncologia Médica, IPO Porto, Porto; [2]Serviço de Oncologia Médica, Hospital do Divino Espírito Santo, Açores; [3]Serviço de Cardiologia, IPO Porto, Porto. Portugal

Abstract

Introduction: *The diagnosis of an intracardiac lesion may be an incidental finding or suggested by the presence of symptoms. Commonly, intracardiac lesions represent thrombi or vegetations and, in that regard, may be accompanied by a specific clinical context, such as atrial fibrillation or bacterial endocarditis, respectively. Rarely, these masses may be malignant.* **Case report:** *We report a case of a 69-year-old male on maintenance therapy with immunotherapy for bladder cancer carcinoma with documented lung, lymph node, and bone metastases. Three months after beginning therapy, the patient underwent a thoracoabdominal-pelvic computed tomography that revealed a mass in the right ventricle. A transthoracic echocardiogram confirmed a non-obstructive mass adherent to the free wall of the right ventricle. A positron emission tomography was performed and suggested a metastatic nature.* **Conclusion:** *Despite being rare, secondary cardiac tumors must be remembered as a differential diagnosis since they exert important implications for both treatment and prognosis.*

Keywords: *Urinary bladder neoplasms. Cardiac imaging techniques. Heart neoplasms. Neoplasm metastasis.*

Resumo

Introdução: *O diagnóstico de umalesão cardíaca pode ser incidental ou sugerido pela presença de sintomas. Comumente, as lesões cardíacas representam trombos ou vegetações e, nesses casos, podem ser acompanhadas por umquadro clínico específico como fibrilação atrial ou endocardite bacteriana, respectivamente. Mais raramente, essas massas podem ter etiologia maligna.* **Relato de caso:** *Neste artigo, descrevemos o caso clínico de um homem de 69 anos em tratamento de manutenção com imunoterapia por carcinoma urotelial da bexiga com metástases pulmonares, ganglionares e ósseas. Após três meses de tratamento, foi realizada uma tomografia computadorizada toracoabdominal que revelou uma massa no ventrículo direito. Um ecocardiograma transtorácico confirmou a existência de uma massa não-obstrutiva aderente à parede livre do ventrículo direito. Foi realizada uma tomografia por emissão de pósitrons, que sugeriu etiologia metastática.* **Conclusão:** *Apesar de raros, os tumores cardíacos secundários devem ser considerados como diagnóstico diferencial, dada a importância no tratamento e prognósticos desses pacientes.*

Palabras clave: *Neoplasias da bexiga urinária. Técnicas de imagem cardíaca. Neoplasias cardíacas. Metástase de neoplasias.*

***Correspondence:**
Ana Raquel Teixeira
E-mail: anaraquel.teixeira9@gmail.com

Date of reception: 05-10-2023
Date of acceptance: 18-06-2024
DOI: 10.24875/RPO.M25000002

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):24-29
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2024 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Cardiac masses may be divided into two categories: neoplastic or, most commonly, non-neoplastic (Table 1)[1]. Frequently, non-neoplastic clots or vegetations are found in clinical conditions such as arrhythmias, such asatrial fibrillation and left ventricular apical infarcts, on the one hand, or infective endocarditis, on the other[2,3].

In turn, neoplastic lesions may be classified as primary or secondary[3]. Between 80% and 90% of primary neoplasms are benign, mostly myxomas, in adults[2-4]. The prevalence of secondary cardiac tumors (metastases to the heart) is higher than primary tumors, with a ratio of at least 20:1[5,6].

Cardiac metastization can occur by direct invasion of the primary tumor, hematogenous (arterial or venous), or lymphatic spread (often seeding the pericardium or the endocardium)[2,3].

The neoplasms more commonly associated with cardiac metastization are thoracic carcinomas (lung, breast, esophagus) followed by hematologic malignancies and melanoma (which displays the highest propensity)[1,3,7].

The location of cardiac masses usually conveys information on their etiology. Myxomas and most sarcomas tend to develop in the left cardiac chambers, while angiosarcomas are usually diagnosed in the right atrium[2]. Cardiac metastases are more common in right cardiac chambers because the lower blood flow favors the anchorage of cancer cells. On the other hand, valve involvement is rare in such settings due to constant movement and poor vascularization[7].

The diagnosis may be incidental or the result of cardiac symptoms investigation[1].

Case report

A 67-year-old man without any relevant medical or family history, a former smoker, presented with macroscopic hematuria and was diagnosed with bladder cancer (high-grade urothelial carcinoma). He didn't undergo neoadjuvant chemotherapy due to a perioperative embolic stroke and has, instead, subjected to radical cystoprostatectomy, with the construction of an ileal conduit (Fig. 1). The pathological stage was pT3bN2M0.

A year later, during surveillance, lung, bone, and lymph node metastization were detected. He started chemotherapy with cisplatin and gemcitabine, but the treatment was stopped after fivecycles due to ototoxicity. As he accomplished partial response, he continued maintenance treatment with immunotherapy (avelumab, an anti-PD-L1 antibody).

In August 2021, after 3 months of immunotherapy, the patient underwent thoraco-abdominopelvic computed tomography (CT) for response evaluation. This exam revealed a mass in the right ventricle (axial dimension 52 × 29 mm, longitudinal dimension 80 mm), reaching the emergence of the pulmonary artery. A transthoracic echocardiogram (TTE) confirmed a mobile non-obstructive mass anchored in the free wall of the right ventricle (Fig. 2), without any other significant cardiac alteration, measuring 25 × 30 mm. The patient was asymptomatic and his physical examination was unremarkable. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging was not available in our institution. A ^{18}Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT (^{18}FDG PET-CT) was instead performed. The exam showed high ^{18}FDG uptake in the right ventricle mass (Fig. 3), supporting the hypothesis of a metastatic nature.

It is important to note that, despite the patient's good performance and asymptomatic status, metastatic bladder cancer usually carries a poor vital prognosis. On this account, and due to disease progression during immunotherapy, a new treatment line with a taxane was proposed. However, the patient developed grade 4 thrombocytopenia. The bone marrow aspiration revealed a high number of megakaryocytes. The case was discussed with Hematology, and the most likely diagnosis was avelumab-induced thrombocytopenia. Although the patient received γ globulins and corticosteroids, thrombocytopenia was treatment-refractory and contraindicated chemotherapy. Meanwhile, he presented clinical deterioration due to disease progression and died in October 2021, 2 months after the cardiac metastasis diagnosis.

Discussion

Bladder cancer is the 10th most commonly diagnosed cancer worldwide[8]. In Portugal, bladder cancer has the seventh highest incidence and eighth highest mortality rate among all cancers (4.3% and 4.0%, respectively)[9]. Most frequently, metastization occurs to regional nodes and later to the lung, liver, bone, brain, and subcutaneous tissue[10]. Cardiac metastasis of bladder cancer is a rare condition, only described in a few case reports[11,12].

There is no established diagnostic approach for such a condition, but imaging is essential. Diverse cardiac imaging modalities are available, including TTE or

Table 1. Cardiac masses: most common etiologies[1,2,6,15]

Cardiac masses			Type	Most common location
Non-neoplastic			Crista terminalis	Atria (right)
			Intracardiac thrombus	Ventricles
			Lipomatous hypertrophy	Atrial septum
			Non-neoplasmatic calcified masses	Posterior mitral annulus
			Pericardial cyst	Pericardium
			Valvular vegetation	Valves
Neoplastic	Primary tumors	Benign	Fibroma	Ventricles
			Hamartoma of mature cardiac myocytes	Ventricles
			Hemangioma	Ventricles
			Lipoma	Pericardium
			Myxoma	Atria
			Papillary fibroelastoma	Valves
			Paraganglioma	Atria
			Rhabdomyoma	Ventricles
		Malignant	Angiosarcoma	Atria
			Lymphoma	Pericardium
			Mesothelioma	Pericardium
			Myxofibrosarcoma	Atria
			Osteosarcoma	Atria
			Rhabdomyosarcoma	Ventricles
			Solitary fibrous tumor	Pericardium
	Secondary tumors		Metastatic	Atria, pericardium

transesophageal echocardiogram (TEE), CMR, cardiac CT (CCT), and ^{18}FDG-PET[1,2].

TTE is usually the first diagnostic approach because of its widespread availability and its high sensitivity and specificity in the detection of cardiac tumors (90% and 95%, respectively)[13]. However, TTE may be insufficient to determine the extent and origin of the mass and could be limited by patients' characteristics such as obesity or chronic lung disease[1,3,4]. If a valvular lesion is suspected, a TEE should follow[3]. Cardiac magnetic resonance imaging or CCT are useful examinationfor mass characterization since some of itsfeatures may suggest a malignant nature (for instance, multiple and large lesions, irregular margins, modest to intense enhancement, or signs of infiltration)[1,14]. If a malignant etiology is suspected, ^{18}FDG-PET may provide a more accurate determination of myocardial and pericardial involvement[3].

Histological confirmation would theoretically be necessary for both diagnosis and appropriate management of intracardiac masses, mostly if a primary cardiac cancer is suspected[13].

Clinical presentation depends on tumor location and size[2,3]. Most cardiac masses are asymptomatic or associated with mild symptoms[2,7]. However, cardiac tumors may present with heart failure symptoms, angina, syncope, electrical disturbances (including fatal arrhythmias), and even constitutional manifestations[2]. Pulmonary and/or systemic thromboembolic phenomena may occur since tumor fragments or thrombi that form around the tumor may well get access to the circulation[2,3,6,13]. Pre-disposition to

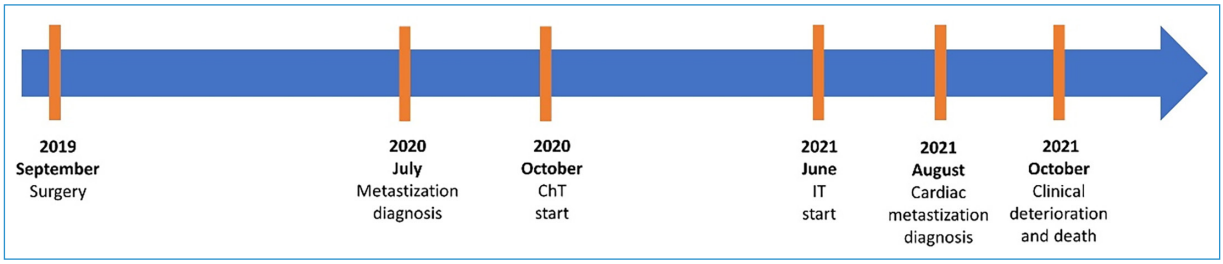


Figure 1. Timeline of the patient's medical and surgical history. ChT: chemotherapy; IT: immunotherapy.

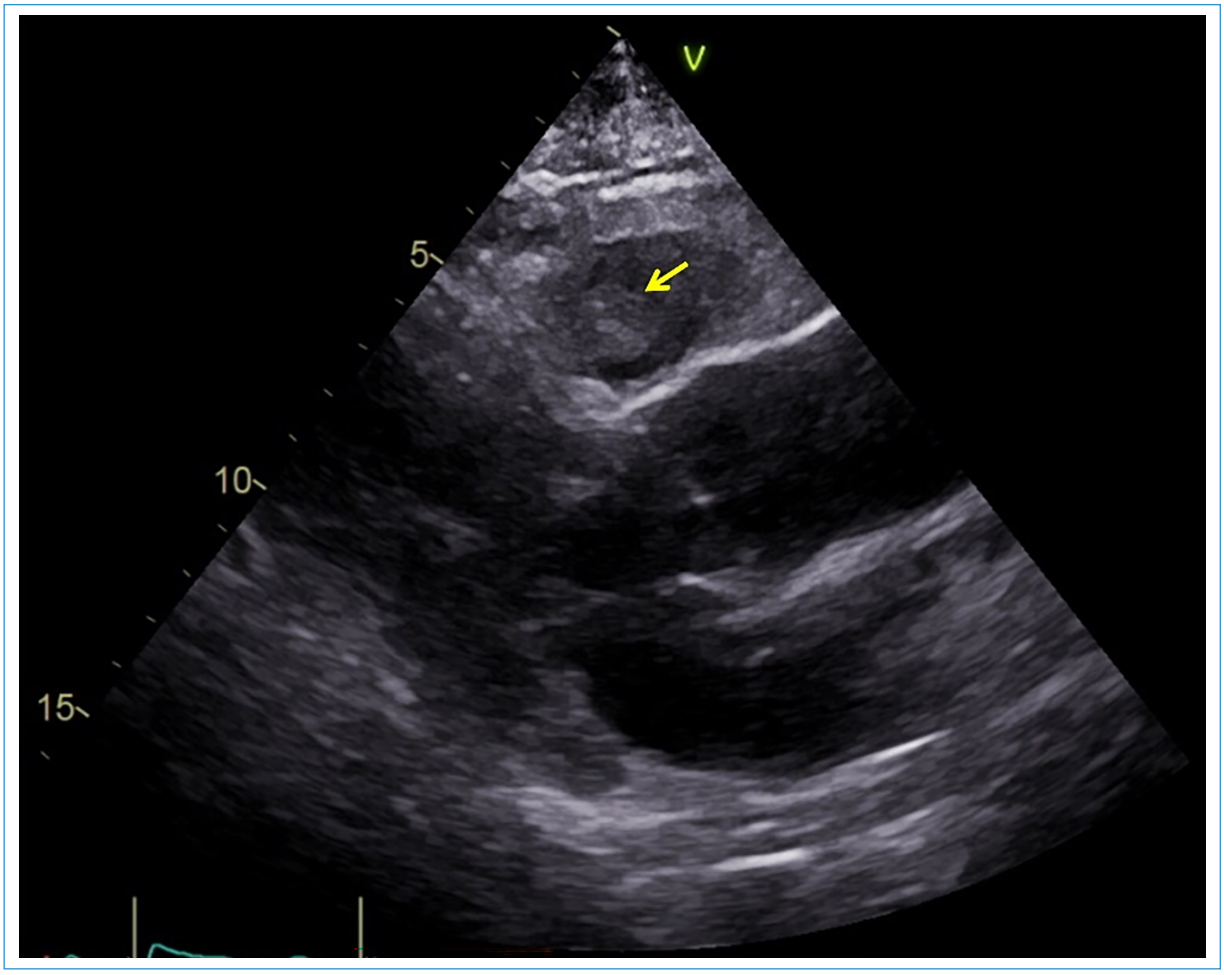


Figure 2. Transthoracic echocardiogram performed on admission, parasternal long-axis view. Yellow arrow: intracardiac lesion.

embolic events depends on tumor characteristics, with small tumors with friable surfaces more frequently implicated[13]. Paraneoplastic phenomena such as hypercoagulability are also possible, potentially leading to non-bacterial thrombotic endocarditis and recurrent thromboembolism[15].

There is no standard treatment[5]. The documentation of cardiac metastases is associated with advanced-stage disease and consequently, the treatment goal is usually palliative and focused on the control of the underlying cancer[3,7]. However, despite the poor prognosis of cardiac metastization, surgical treatment may be considered[5]. Surgical excision is only an option in selected conditions, namely significant hemodynamic repercussion or solitary metastization in a patient with an expected relatively good prognosis[3].

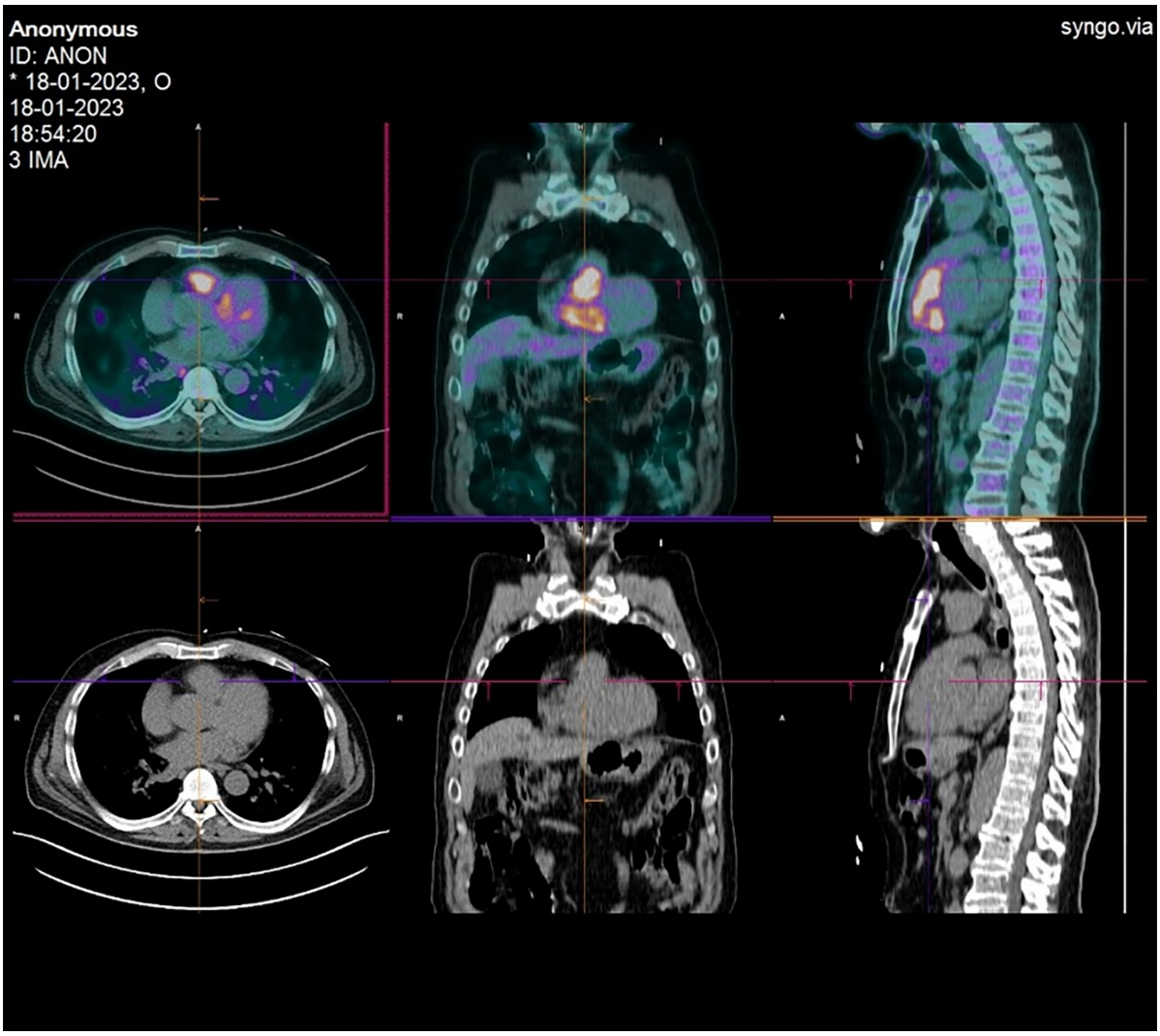


Figure 3. ^{18}Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (^{18}FDG) images demonstrating a large mass with high ^{18}FDG uptake located in the right ventricle.

The estimated incidence of cardiac metastasis is 0.7-3.5% in the general population and 9.1% in patients with metastatic cancer, sometimes with post-mortem diagnosis[5,15]. The incidence of cardiac metastasis is increasing, probably due to greater overall survival of cancer patients and to the common use of non-invasive cardiac imaging in asymptomatic patients[4,7].

Conclusion

Despite being a rare condition, the early diagnosis of intracardiac metastasis is crucial due to its implications on patient treatment and prognosis and should always be considered a differential diagnosis in the setting of an intracardiac mass. Cardiac imaging may lead to the diagnosis, especially in a patient with a cancer history.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2014;7:9281.
2. Aggeli C, Dimitroglou Y, Raftopoulos L, Sarri G, Mavrogeni S, Wong J, et al. cardiac masses: the role of cardiovascular imaging in the differential diagnosis. Diagnostics (Basel). 2020;10:1088.
3. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac tumors: JACC cardiooncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol. 2020;2:293-311.
4. Mendes GS, Abecasis J, Ferreira A, Ribeiras R, Abecasis M, Gouveia R, et al. Cardiac tumors: three decades of experience from a tertiary center: are we changing diagnostic work-up with new imaging tools? Cardiovasc Pathol. 2020;49:107242.
5. Mendes GS, Abecasis J, Ferreira A, Ribeiras R, Abecasis M, Gouveia R, et al. Cardiac tumors: diagnosis, prognosis, and treatment. Curr Cardiol Rep. 2020;22:169.
6. Campisi A, Ciarrocchi AP, Asadi N, Dell'Amore A. Primary and secondary cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, surgical treatment, and results. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2022;70:107-15.
7. Vlachostergios PJ, Daliani DD, Papandreou CN. Basic concepts in metastatic cardiac disease. Cardiol Res. 2012;3:47-8.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.
9. Globocan; 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf [Last accessed on 2023 Mar 17].
10. Siefker-Radtke AO, Czerniak BA, Dinney CP. Bladder cancer. In: Kantarjian MH, Wolff RA, editor. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 3rd ed. McGraw-Hill Education; 2016. p. 753-71.
11. Kamakura M, Okazaki A, Ito K, Kin F, Miyajima K, Takashima Y, et al. Concomitant pulmonary and cerebral tumor embolism and intracardiac metastasis from bladder cancer. Intern Med. 2021;60:3749-53.
12. Na JO, Choi CU, Lim HE. Cardiac metastasis of bladder cancer presented as mimicking ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2011;32:40.
13. Paraskevaidis IA, Michalakeas CA, Papadopoulos CH, Anastasiou-Nana M. Cardiac tumors. ISRN Oncol. 2011;2011:208929.
14. Pradella S, Grazzini G, Letteriello M, De Amicis C, Grassi R, Maggialetti N, et al. Masses in right side of the heart: spectrum of imaging findings. Acta Biomed. 2020;91:60-70.
15. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. J Am Coll Cardiol. 2018;72:202-27.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Tumor neuroendócrino primário de rim: relato de caso e revisão de literatura

Primary neuroendocrine tumor of the kidney: case report and literature review

Merabe Lacerda-Lobo[1], Pamela Carvalho-Muniz[2], Leonardo Cardili[3]*

[1]Departamento de Oncologia Clínica e Experimental; [2]Departamento de Patologia, Escola Paulista de Medicina; [3]Programa de Oncologia Clínica. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

Resumo

Introdução: *O tumor neuroendócrino renal é uma neoplasia maligna extremamente rara, com cerca de 166 casos descritos na literatura até ao momento. Portanto, apresentamos o caso clínico de um doente com tumor neuroendócrino primário de rim e apresentação inicial com doença metastática extensa. Efetuada revisão da literatura existente sobre o tema.* **Relato de caso:** *Paciente do sexo masculino, 58 anos, raça caucasiana, fumador, sem comorbidades, apresentou dor lombar de início súbito que se agravou progressivamente nos 20 dias seguintes, sem irradiação, sem resposta à terapêutica analgésica instituída e oligúria, evoluindo com lesão renal aguda KDIGO III. A tomografia computadorizada do abdómen/pelve mostrou rim em ferradura e massa heterogénea no polo inferior à direita, medindo 6,3 × 5,9 cm, suspeita para lesão neoplásica primária e lesões no fígado e osso.* **Conclusão:** *O paciente foi submetido à colocação de cateter duplo J bilateralmente e biópsia de massa renal direita, cujo resultado anatomopatológico confirmou tratar-se de tumor neuroendócrino bem diferenciado primário de rim.*

Palavras-chave: *Neoplasia de rim.Tumor neuroendócrino. Fator prognóstico.*

Abstract

Introduction: *Renal neuroendocrine tumor is an extremely rare malignant neoplasm with about 166 cases described in the literature to date. Therefore, we present the clinical case of a patient with a primary neuroendocrine tumor of the kidney and an initial presentation with extensive metastatic disease. A review of the existing literature on the topic was conducted.* **Case report:** *A 58-year-old Caucasian male patient, smoker, without comorbidities, presented with sudden onset lumbar pain that progressively worsened over the following 20 days, without radiation, unresponsive to instituted analgesic therapy, and oliguria, evolving with acute kidney injury KDIGO III. Abdominal/pelvic computed tomography showed a horseshoe kidney and a heterogeneous mass in the lower right pole, measuring 6.3 × 5.9 cm, suspected as a primary neoplastic lesion with lesions in the liver and bone.* **Conclusion:** *The patient underwent bilateral double J catheter placement and biopsy of the right renal mass, whose pathological result confirmed it to be a well-differentiated primary renal neuroendocrine tumor.*

Keywords: *Kidney neoplasm. Neuroendocrine tumor. Prognostic factor.*

***Correspondence:**
Merabe Lacerda-Lobo
E-mail: merabelacerda@gmail.com

Date of reception: 23-06-2024
Date of acceptance: 01-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000001

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):30-36
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introdução

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias raras, e partilham um fenótipo pela diferenciação neuroendócrina e neural. Estudos mais recentes demonstraram que alguns têm origem embriológica do neuroectoderma, podendo surgir de qualquer tecido ou órgão, incluindo órgãos que normalmente não contêm células neuroendócrinas. Os locais de maior incidência são o aparelho gastrointestinal (intestino delgado 45% – mais comummente no íleo; reto 20%; apêndice 16%; cólon 11 % e estômago 7%) , pâncreas e pulmões[1-3].

A incidência é mais elevada entre a quinta e a sexta décadas[1]. Os TNE podem ser subdivididos em tumores epiteliais e neurais, ambos expressando um conjunto comum de marcadores neuroendócrinos, incluindo a sinaptofisina. Os TNE do tipo neural incluem neuroblastomas, paragangliomas e feocromocitomas. Os TNE do tipo epitelial são denominados de acordo com o local anatómico de origem – tem sido reconhecido que os TNE representam um espetro de doenças com um grau variável de potencial biológico, incluindo TNE bem diferenciado (carcinoide), carcinoma neuroendócrino bem diferenciado, carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma neuroendócrino de grandes células [LCNEC], e carcinoma de pequenas células [SCC])[2,4-6].

Os TNE bem diferenciados são de natureza indolente, caraterizados pelo arranjo das células tumorais e secreção de hormonas e substâncias vasoativas, com imunoexpressão difusa de marcadores neuroendócrinos. Por outro lado, os TNE pouco diferenciados/NET grau 3 apresentam arquitetura em forma de folha ou difusa, menos granularidade citoplasmática do que os TNE bem diferenciados e limitada imunoexpressão, sendo mais agressivos e metastizando com maior frequência[7].

Os TNE renais primários são tumores neuroendócrinos bem diferenciados (WDNET – típicos e atípicos) ou carcinomas neuroendócrinos de alto grau (carcinomas neuroendócrinos de células pequenas e grandes). São tumores extremamente raros, com incidência muito baixa. No registo de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) durante um período de quatro décadas, foram identificados 166 casos de neoplasias neuroendócrinas renais primárias, apresentando um comportamento clínico incerto devido a raridade dessas lesões. Associam-se frequentemente a rim em casos na literatura[2,3]. Uma busca recente nas bases de dados do MEDLINE via PubMed (1958-2022), SciELO e LILACS permitiu encontrar 151 casos de TNE primário de rim usando como palavras-chave: *neuroendocrine tumors*; *primary neuroendocrine tumors of the kidney*, e *neuroendocrine tumors of the kidney* (Tabela 1).

Os tumores bem diferenciados (carcinoides) tendem a crescer lentamente e podem permanecer silenciosos por muitos anos antes de manifestarem qualquer sintoma como dor no flanco o u a bdominal, h ematúria, perda de peso ou massa abdominal, apenas cerca de 27% dos casos são detetados incidentalmente[1,8].

A patogénese dos tumores carcinoides renais permanece incerta e acredita-se que tenha origem na crista neural aprisionada no rim. Tumores carcinoides renais primários frequentemente apresentam doença metastática (45,6% dos casos relatados) ao diagnóstico e o risco de metastização correlaciona-se diretamente com o tamanho do tumor.

Após o diagnóstico inicial, a cintigrafia com octreotide (octreoscan) é o exame mais importante mais importante (sensibilidade de 95%, especificidade de 92%, VPP de 97% e VPN de 85%) ou PET/CT com 68GA-DOTA-TATE, uma vez que demonstrou superioridade em relação a cintilografia com 111In-octreotide para deteção de TNEs, com melhor precisão e maior captação do radiofármaco na localização destes tumores, segundo estudo prospetivo de M.Cavicchioli, et al.[9] A cromogranina sérica e o ácido 5 hidroxi-indolacético urinário – metabólito da serotonina (5-HIAA) devem ser solicitados mesmo na ausência de uma síndrome carcinoide evidente[1,10-11].

Esses marcadores tumorais também podem ajudar a monitorizar a progressão ou recidiva do tumor após o tratamento. A ecografia é a ferramenta mais sensível para diagnosticar metástases hepáticas, especialmente quando combinada com biópsia. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética são necessárias para identificar metástases e metástases pulmonares[1,10,12].

O tratamento cirúrgico (nefrectomia com linfadenectomia regional) provou ser potencialmente curativo para tumores carcinoides renais e TNE renais de baixos estádios, bem como de outras histologias. Para os TNE renais metastáticos, análogos de somatostatina de ação prolongada, inibidores de tirosina quinase e terapia de radionucleotídeo recetor de peptídeos (eficazes em outros tumores neuroendócrinos) são opções de tratamento razoáveis, pois não há ensaios clínicos para definir o tratamento ideal para TNE renais[8,13].

Em relação ao prognóstico e sobrevida dos pacientes com TNE, estes são altamente variáveis. Os fatores demográficos que tradicionalmente estão associados a um pior prognóstico são: idade avançada, sexo

Tabela 1. Busca recente e palavras-chave

Base de dados	*Neuroendocrine tumors*	*Primary neuroendocrine tumors of the kidney and neuroendocrine tumors of the kidney*
MEDLINE via Pubmed (1958-2022)	197.641 casos	148 casos
SciELO	250 casos	3 casos
LILACS	199 casos	0 caso

masculino, baixo nível socioeconómico e ruralidade. Os fatores relacionados com o tumor são: estádio avançado, grau histológico e Ki67 alto, tumores pouco diferenciados, histologia mista com adenocarcinoma e origem colorretal da lesão primária[3].

Relato de caso clínico

Paciente do sexo masculino, 58 anos de idade, raça caucasiana, mecânico, fumador, sem comorbidades, com queixas dor lombar de início súbito cerca de 20 dias antes do diagnóstico, sem irradiação, de caráter progressivo, sem resposta à analgesia instituída, agravamento clínico com queixas urinárias: diagnosticado previamente com infeção do trato urinário baixo. Como não obteve melhora com tratamento proposto procurou o servico de urgência do Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo.

Ao exame físico apresentava hipertensão (151/90 mmHg) e dor à palpação no hipocôndrio e flanco direito, exame laboratorial apenas com alterações dos valores da função renal (ureia 158 mg/dl, creatinina 9,65 mg/dl), TC de abdómen e pelve evidenciando rim em ferradura, apresentando massa heterogénea no polo inferior à direita, próximo à junção dos polos inferiores, predominantemente endofítica, medindo 6,3 × 5,9 cm, com extensão para o seio renal, suspeita de lesão neoplásica primária (Fig. 1). A lesão comprimia a veia cava inferior. Veias e artérias renais pérvias. Adenomegalia interaortocaval, medindo 1,5 × 1,5 cm. Múltiplas lesões hipoatenuantes no fígado, suspeitas para atingimento neoplásico secundário (Fig. 2). Múltiplas lesões escleróticas nos corpos vertebrais e nos ossos da pelve, suspeitas para lesões secundárias (Fig. 3). Moderada dilatação pielocalicial bilateral. Ureteres de dimensões preservadas em toda a sua extensão. Dois cálculos renais não obstrutivos à esquerda e TC de tórax com múltiplas lesões escleróticas no arcabouço torácico, suspeitas para acometimento neoplásico secundário e adenomegalia proeminente na cadeia paratraqueal inferior direita, medindo 1,5 × 1,2 cm. Colonoscopia e endoscopia digestiva alta dentro do padrão da normalidade.

O doente foi submetido a colocação de cateter duplo J bilateralmente, foi realizada biópsia da massa renal e indicada biópsia de massa renal à direita. O resultado anátomo-patológico revelou tratar-se de tumor neuroendócrino bem diferenciado, apresentando imunoexpressão de citoqueratinas de baixo peso molecular (CK8/18), PAX-8 e marcadores neuroendócrinos (Fig. 4). O índice proliferativo pelo marcador Ki67 foi de aproximadamente 3%.

O estadiamento clínico realizado pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) foi T1bN1M1 (fígado e osso) EC IV.

Paciente sem indicação de abordagem cirúrgica, foi proposto em reunião multidisciplinar para o início de terapêutica-alvo com sunitinib 50 mg/dia (esquema quatro semanas *on* e duas *off*), e após três meses será avaliado a resposta com PET-CT Ga^{68}-DOTA-TATE.

Discussão

Tumores neuroendócrinos são neoplasias raras e extremamente raras quando o sítio primário é o rim e há pouca literatura publicada sobre este tipo de tumores. A patogénese dos TNE primários do rim ainda é controversa, célulasneuroendócrinas foram identificadas na pelve renal, mas não no parênquima renal normal, e estas apresentam uma perda de h eterozigosidadenum *locus* no cromossoma 3p21, esta anomalia cromossómica é frequente nos carcinomas de celulas renais. O primeiro caso relatado de tumor carcinoide renal foi em 1966[1,13-15].

A incidência é de cerca de 7 por 100.000 indivíduos nos Estados Unidos da América, com os locais primários mais comuns sendo pulmão, trato gastrointestinal e pâncreas. Há um aumento da incidência nos últimos 12 anos, considerando que isso foi observado com o aumento da incidência de relatos publicados sobre neoplasias neuroendócrinas renais por década[16-17].

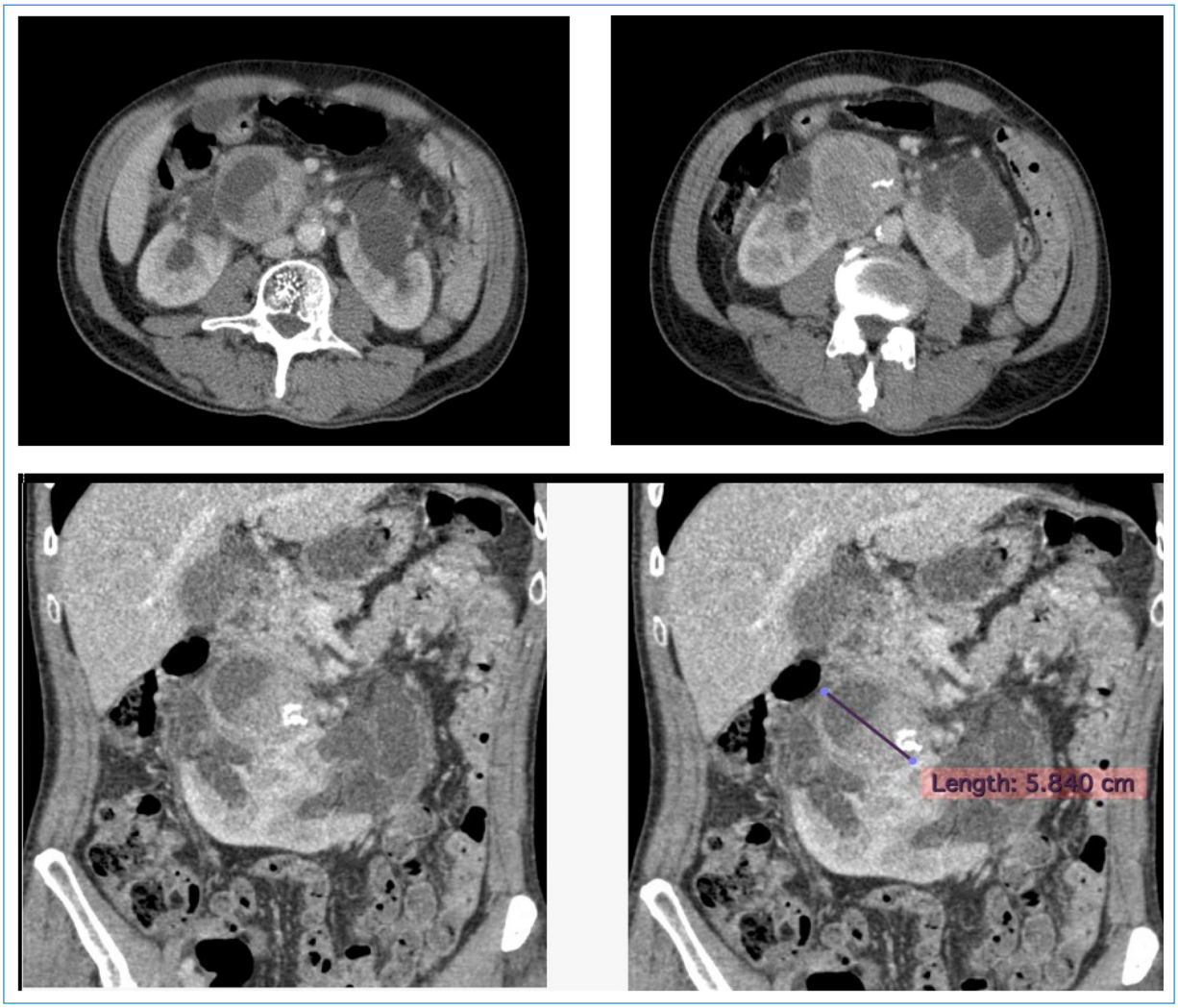


Figura 1. Tomografia computadorizada demonstrando massa heterogénea no polo inferior do rim direito.

Sintomas de rubor, diarreia, edema e níveis elevados de 5-HIAA associados à síndrome carcinoide ocorrem em menos de 10% dos pacientes com carcinoide renal. Outras síndromes são raras e incluem um caso de tumor carcinoide oncocítico, apresentando síndrome de Cushing episódica devido à secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), um caso de diarreia aquosa –hipocalemia– acloridria devido à secreção de peptídeo intestinal vasoativo[1,18].

Independentemente do local primário, os TNE são caraterizados por uma forte propensão a metastizar para o fígado, podendo apresentar sintomas relacionados com a carga tumoral (dor, icterícia, saciedade precoce) ou sintomas hormonais (rubor e diarreia, os principais sintomas da síndrome carcinoide). As metástases ósseas são observadas cada vez mais comummente em pacientes com TNE metastático[1,12].

A imuno-histoquímica desempenha um papel importante no diagnóstico de TNE, que apresenta reatividade positiva para os principais marcadores neuroendócrinos como enolase (NSE), sinaptofisina e cromogranina[8,19]. Dada a raridade do TNE renal, as informações sobre o tratamento mais adequado e os resultados de pacientes com tumor carcinoide ou carcinoma de pequenas células do rim são limitadas, os tumores neuroendócrino bem diferenciado (WDNET) renais primários, pouco se sabe sobre os parâmetros prognósticos[19].

Dentro das possibilidades terapêuticas surgem o tratamento cirúrgico com dissecção de linfonodos regionais que provou ser curativa para tumores carcinoides renais e TNE renais de baixo estágio de outras histologias. A nefrectomia deve ser vista como a principal opção terapêutica para esses pacientes, mas muitos

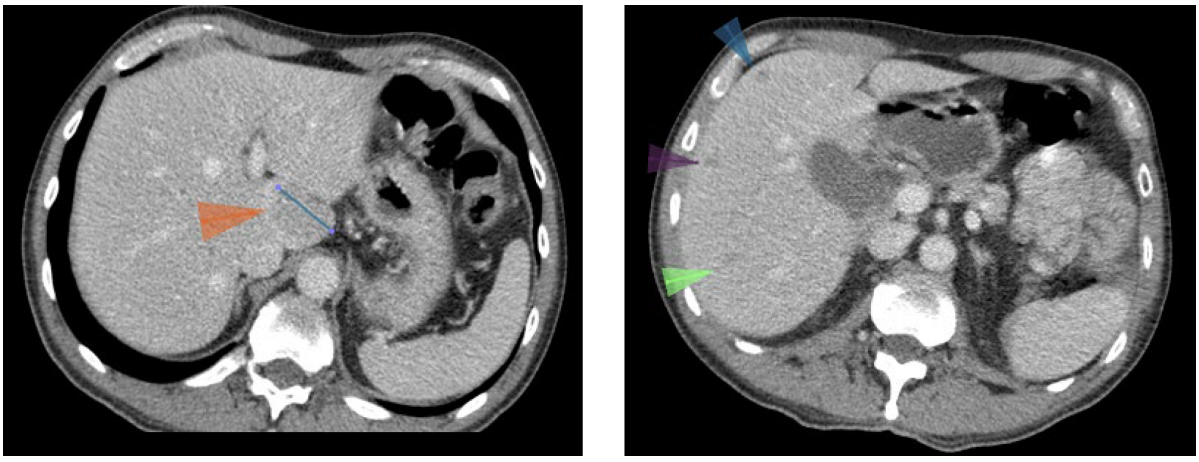


Figura 2. Tomografia computadorizada de abdómen com múltiplas lesões hipoatenuantes no fígado.

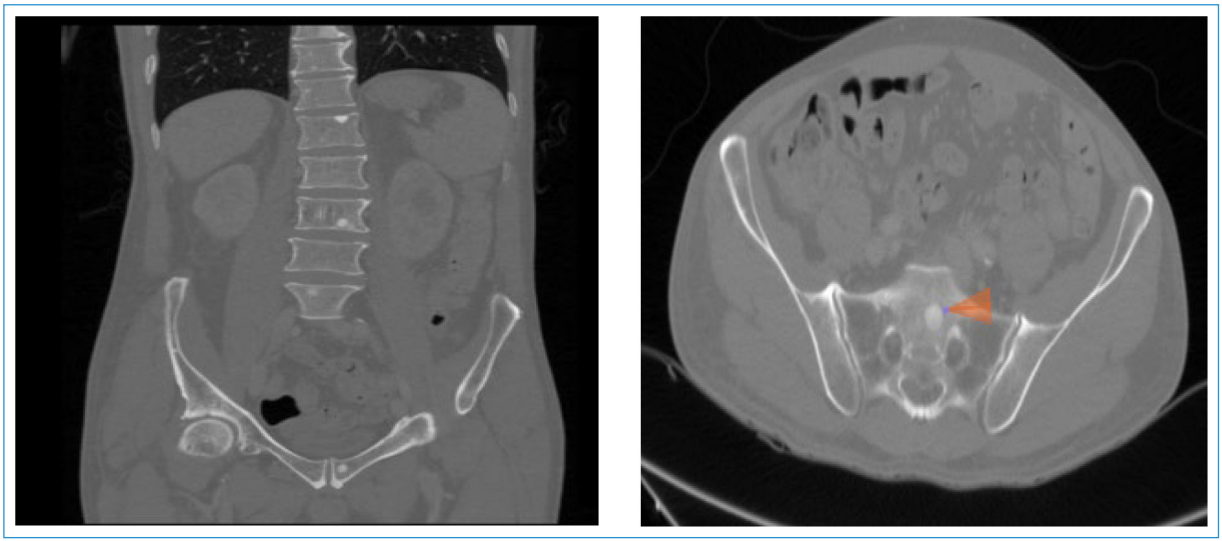


Figura 3. Múltiplas lesões escleróticas nos corpos vertebrais e nos ossos da pelve.

exigirão tratamentos adicionais para obter a melhor possibilidade de cura, devido à raridade destes tumores, nenhum tratamento padrão foi aprovado para doença localmente avançada ou metastática. Nefrectomia e ressecção de metástases em pacientes com tumor carcinoide renal com metástase hepática para controlo local obtiveram excelente resposta nesses pacientes[20]. Esses pacientes foram monitorizados por um período médio de 66 meses (variação, 52-113,9), e todos os três estavam vivos no último acompanhamento, concluindo que a sobrevida prolongada foi alcançada com nefrectomia isolada em pacientes com carcinoide renal, mesmo naqueles com doença metastática[8].

Os exames de imagem sugeriram lesões metastáticas no fígado e osso, mas foi o exame anatomopatológico e a análise imuno-histoquímica que confirmaram este diagnóstico tão raro de tumor neuroendócrino de baixo grau, bastante indolente. O Ki-67 é um marcador de proliferação celular e atividade mitótica importante, sendo que tumores neuroendócrinos bem diferenciados, com baixa taxa de proliferação (Ki-67 ≤ 3%), apresentam prognóstico bastante favorável, e tumores com menos de 4 cm ou confinados ao parênquima renal tendem a metastatizar menos e, portanto, estão associados a um melhor prognóstico. Taxa mitótica superior a 1/10HPF foi relatada como associada a um pior prognóstico, o índice Ki67 ≥ 3% foi relatado nos casos com metástases e visto no caso apresentado[19].

O tratamento proposto foi com um inibidor de tirosina quinase (TK) cujo mecanismo de ação é inibir a

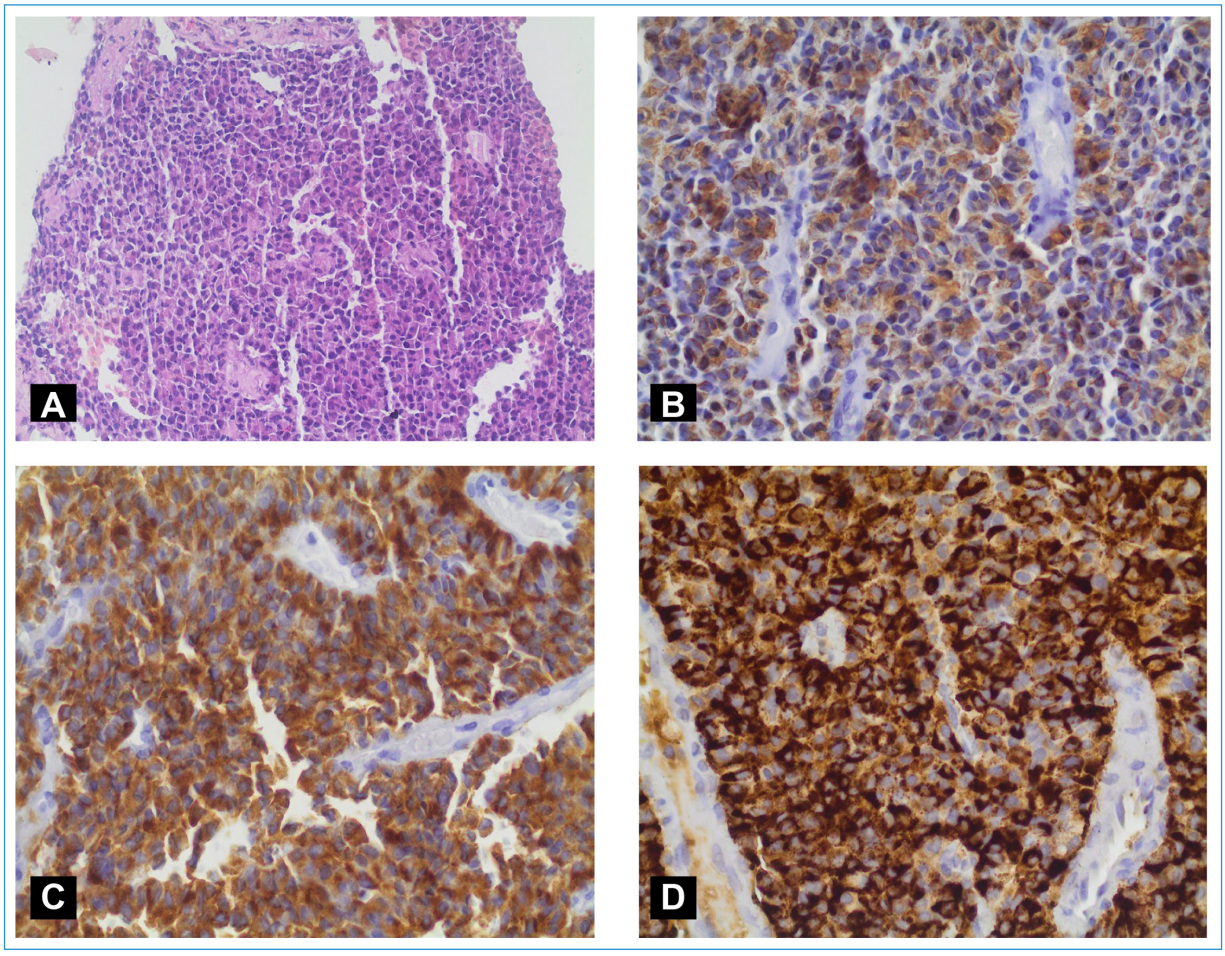


Figura 4. **A:** 200×. Estudo anatomopatológico. HE: neoplasia epitelioide eosinofílica de aspeto monomórfico; estudo imuno-histoquímico revela: **B:** 400×. CK8. Imunopositividade para citoqueratinas de baixo peso molecular (CK8/18). **C:** 400×. Sinapto: imunopositividade difusa para sinaptofisina. **D:** 400×. Cromo: imunopositividade difusa para cromogranina.

fosforilação do recetor múltiplo de TK. É um potente inibidor de PDGFRα e PDGFRβ; de VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3; do recetor do fator de células-tronco (KIT); do recetor de fator estimulante de colónias de macrófagos (CSF-1R); do recetor de TK codificado pelo proto-oncogene *ret* (RET), sendo assim, inibe o crescimento tumoral, causando a regressão tumoral, inibindo também a angiogénese patológica e a progressão metastática do cancro[21].

Podemos, então, presumir que a contagem mitótica, o índice Ki-67 e o tamanho do tumor podem ser indicadores prognósticos úteis na WDNET renal primária[19,20].

Dada a raridade e relevância do tema, ilustramos a associação entre TNE renal e rim em ferradura, uma patologia rara, pouco vista na literatura. O tratamento proposto é baseado em tumores neuroendócrinos de outros sitios e nos casos clínicos publicados.

Financiamento

Declaramos que não houve financiamento integral ou parcial para realização deste artigo.

Conflito de interesses

Declaramos que não há conflito de interesses neste artigo.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores seguiram os protocolos de confidencialidade de sua instituição, obtiveram o

consentimento informado dos pacientes e têm a aprovação do Comitê de Ética.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito.

Referências

1. Lane BR, Jour G, Zhou M. Renal neuroendocrinetumors. Indian Journal of Urology [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 21];25(2):155–5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710056/
2. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. BJU international [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 21];100(5):1030–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17784891/
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer [Internet]. 2003 [cited 2020 Jan 3];97(4):934-59. Disponível em: https://www.carcinoid.org/wp-content/uploads/2015/10/ModlinStat.pdf
4. Nguyen A, O'Leary MP, De JP, Philip H.G. Ituarte, Kessler J, Li D, et al. Natural History of Renal Neuroendocrine Neoplasms: A NET by Any Other Name? Frontiers in Endocrinology. 2021;11(1).
5. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. Pancreas. 2010;39(6):707-12.
6. DeLellis RA, Osamura RY. Neuroendocrine Tumors. Pathology Case Reviews. 2006;11(6):229-34.
7. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The Spectrum of Neuroendocrine Tumors: Histologic Classification, Unique Features and Areas of Overlap. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2015;1(35):92-103.
8. Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, Cauley DH, Wood CG, Tannir NM. Neuroendocrine Tumors of the Kidney: A Single Institution Experience. Clinical Genitourinary Cancer. 2014;12(6):422-7.
9. Cavicchioli M, Bitencourt AGV, Lima ENP. ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT versus ^{111}In-octreotide scintigraphy in patients with neuroendocrine tumors: a prospective study. Radiol Bras. 2022 Jan-Feb;55(1):13-18.
10. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2010;37(10):2004-10.
11. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. Journal of Nuclear Medicine. 2016;58(1):91-6.
12. Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. Surgical Oncology Clinics of North America. 2006;15(3):463-78.
13. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. Human Pathology [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 21];44(5):873-80. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817712003140?via%3Dihub
14. El-Naggar AK, Troncoso P, Ordonez NG. Primary Renal Carcinoid Tumor with Molecular Abnormality Characteristic of Conventional Renal Cell Neoplasms. Diagnostic Molecular Pathology. 1995;4(1):48-5353.
15. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. Human Pathology [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 21];44(5):873-80. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817712003140?via%3Dihub
16. Nguyen A, O'Leary MP, De JP, Philip H.G. Ituarte, Kessler J, Li D, et al. Natural History of Renal Neuroendocrine Neoplasms: A NET by Any Other Name? Frontiers in Endocrinology. 2021;11(1).
17. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncology [Internet]. 2017;3(10):1335-42. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448665
18. Newton J, Swerdlow A, dos Santos Silva I, Vessey M, Grahame-Smith D, Primatesta P, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. British Journal of Cancer. 1994;70(5):939-42.
19. Kim B, Kim HS, Moon KC. Primary renal well-differentiated neuroendocrine tumors: report of six cases with an emphasis on the Ki-67 index and mitosis. Diagnostic Pathology [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 21];14(1):12. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732641/
20. Romero FR, Soroush Rais-Bahrami, Sompol Permpongkosol, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. Primary Carcinoid Tumors of the Kidney. The Journal of Urology. 2006;176(6):2359-66.
21. Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal. Revista médica de Chile [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 23];149(6):888-98. Disponível em: https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n6/0717-6163-rmc-149-06-0888.pdf
22. Silveira F, Basile ML, Kuga FS, Próspero JD, Paes RAP, Bernardi FDC. Neuroendocrine tumors: An epidemiological study of 250 cases at a tertiary hospital. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2017;63(1):856-61. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ramb/a/k8XrMzsntXdpyjYz8g6Cgxb/?lang=en

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

CASE REPORT

Segundo carcinoma oral primário após reconstrução com retalho livre, a propósito de um caso clínico

Second primary oral carcinoma after reconstruction with free flap, regarding a clinical case

Carolina Chaves[1], Larissa Lanzaro[1], Rui Casimiro[1], Leonor Caixeiro[1], and Horácio Costa[1,2]*

[1]Unidade Local de Saúde de Gaia/Espinho (ULSGE), Gaia; [2]Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

Resumo

Introdução: *O cancro da cabeça e pescoço (CCP) é o sétimo cancro mais comum a nível mundial e a ocorrência de segundos carcinomas primários é considerável, variando entre 3 e 7% ao ano. A excisão dos CCP resulta frequentemente em defeitos com impacto funcional significativo e a sua reconstrução pode ser um desafio.* **Relato de caso:** *Os autores apresentam o caso de uma mulher diagnosticada com dois carcinomas espinocelulares (CEC) orais, com seis meses de intervalo. Os tratamentos envolveram a realização de hemimaxilectomia e mandibulectomia segmentar, e reconstrução com dois retalhos livres osteocutâneos de perónio. Os pós-operatórios decorreram sem intercorrências. Aos seismeses após a segunda intervenção, não há sinais de recidiva ounovo carcinoma.* **Conclusão:** *Nos pacientes submetidos a tratamento de CCP, uma vigilância clínica rigorosa, revela-se crucial. Uma excisão alargada e reconstrução com retalho livre, apesar de ser uma abordagem complexa, pode fornecer o melhor outcome para o doente.*

Palavras-chave: *Segundo carcinoma oral primário. Reconstrução. Retalho livre.*

Abstract

Introduction: *Head and neck cancer (HNC) is the 7th most common cancer worldwide, and the occurrence of second primary carcinomas is significant, varying between 3% and 7% per year. The excision of HNC often results in defects with significant functional impact, and its reconstruction can be challenging.* **Case report:** *The authors present the case of a woman diagnosed with two oral squamous cell carcinomas (SCC) six months apart. Treatments involved performing hemimaxillectomy and segmental mandibulectomy, and reconstruction with two osteocutaneous free flaps from the fibula. Postoperative periods were uneventful. Six months after the second intervention, there are no signs of recurrence or new carcinoma.* **Conclusion:** *In patients undergoing HNC treatment, strict clinical surveillance proves crucial. A wide excision and reconstruction with a free flap, despite being a complex approach, can provide the best outcome for the patient.*

Keywords: *Second primary oral carcinoma. Reconstruction. Free flap.*

***Correspondence:**
Carolina Chaves
E-mail: carolinachaves312@gmail.com

Date of reception: 27-01-2025
Date of acceptance: 10-02-2025
DOI: 10.24875/RPO.M25000005

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):37-41
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2025 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introdução

O cancro da cabeça e pescoço (CCP) é o sétimo-cancro mais comum a nível mundial[1]. Para além disso, a sua incidência está a aumentar, com um incremento previsto de 30% até 2030[1,2]. Aproximadamente 90% dos CCP são carcinomas epidermoides, também designados espinocelulares (CEC), que surgem do epitélio da cavidade oral, faringe e laringe[3].

A ocorrência de segundos carcinomas primários nestes doentes é relativamente alta, variando entre 3 e 7% ao ano[4,5]. Pela complexidade local, a excisão dos CCP resulta frequentemente em defeitos extensos e com impacto funcional significativo, requerendo uma reconstrução tecidular imediata.

Em doentes em que já foi realizada excisão de um CCP e reconstrução, o surgimento de um segundo carcinoma pode criar um desafio cirúrgico de recessão do tumor e realização de uma nova reconstrução bem-sucedida.



Figura 1. Reconstrução tridimensional a partir de TC maxilofacial realizada ao 5.º mêspós-operatório. Na linha média, é possível observar a consolidação entre o perónio e o rebordo alveolar da maxila nativa.

Caso clínico

Neste trabalho apresenta-se o caso de uma paciente de 53 anos que é referenciada a uma consulta de estomatologia por uma lesão ulcerada do palato direito com cerca de 20 mm. Esta paciente tem como antecedentes de relevo hábitos tabágicos, fumando cerca de 10 cigarros por dia desde os 20 anos de idade, o que perfaz 16,5 unidades maço ano.

É realizada uma biópsia da lesão mencionada cuja análise histológica revela um carcinoma espinocelular-bem diferenciado e displasia de alto grau. Procedeu-se ao estadiamento clínico com tomografia computorizada (TC) maxilofacial, cervical e torácica e ortopantomografia. Realizou também ressonância magnética nuclear (RMN) maxilofacial que descreveu uma lesão de 17 mm centrada no terço médio e posterior do palato duro direito, e admitia invasão óssea nos planos adjacentes à lesão. O estudo não revelou suspeita de metástases ganglionares regionais ou à distância.

Em consulta de grupo multidisciplinar foi decidido tratamento cirúrgico. A doente foi submetida a hemimaxilectomia direita com esvaziamento ganglionar cervical direito seletivo dos grupos I a III e reconstrução imediata com retalho livre osteocutâneo de perónio direito. O retalho foi anastomosado à artéria facial e a tributárias da veia jugular interna. O perónio foi usado para substituir a maxila excisada (Fig. 1) e a palete cutânea para substituir o revestimento intraoral.

A análise das peças cirúrgicas revelou um estadiamento patológico pT1N0[6] e a recessão foi completa (R0). Em consulta de grupo foi decidida a não-realização de tratamento adjuvante, optando-se por vigilância clínica e imagiológica apertada.

No 6.° mês pós-operatório, em consulta de seguimento, foi identificada nova lesão papilomatosa no trígono retromolar à direita (Fig. 2). Esta lesão foi biopsada e diagnosticado um segundo CEC primário. Realizou novo estadiamento com TC maxilofacial, cervical, torácico e uma tomografia por emissão de positrões (PET). Estes descreviam uma lesão de 16 mm no trígono retromolar direito que contactava com o ramo da mandíbula ipsilateral e com o rebordo alveolar do 4.° quadrante. Novamente sem suspeita de doença metastática locorregional ou à distância.

Em consulta de grupo para discussão do tratamento desta segunda lesão foi decidido proceder a excisão cirúrgica. Procedeu-se à realização de mandibulectomia segmentar direita com exérese do rebordo alveolar adjacente e reconstrução microcirúrgica com retalho livre osteocutâneo de perónio esquerdo (Fig. 3). Este foi anastomosado à artéria tiroideia superior, à veia jugular externa e à veia jugular interna de maneira termino-lateral.

A recessão foi também completa (R0), foi feito o estadiamento patológico das peças cirúrgicas pT2N0, e decidido em consulta multidisciplinar manter vigilância clínica e imagiológica.



Figura 2. Carcinoma Espinocelular do trígono retromolar direito.

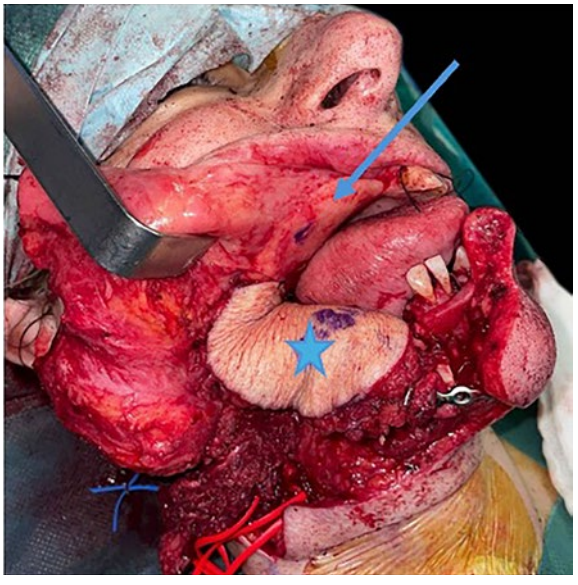


Figura 3. Imagem intraoperatória da segunda recessão tumoral, após a mandibulectomia e com o retalho osteocutâneo de perónio posicionado intraoralmente. Observa-se a palete cutânea do primeiro retalho osteocutâneo já mucolizada (seta) e a palete cutânea do segundo retalho (estrela).

Ambos os pós-operatórios decorreram sem intercorrências, com retorno à alimentação oral em poucas semanas e as paletes cutâneas transferidas mucolizaram em poucos meses (Fig. 4). Não houve impacto na marcha, com boa cicatrização das zonas dadoras dos retalhos livre (pernas).

Aos seis meses após a segunda intervenção cirúrgica, a doente encontra-se sem sinais de recidiva ou de novo carcinoma.



Figura 4. Imagem intraoral quatro meses após a segunda exérese tumoral e reconstrução.

Discussão

Este caso clínico ilustra os desafios e as potenciais soluções terapêuticas em doentes com CEC oral, particularmente em situações de segundos tumores primários com necessidade de recessões cirúrgicas extensas e reconstruções complexas.

A ocorrência de um segundo carcinoma primário em doentes previamente tratados por um CEC oral é relativamente comum, sendo atribuído às consequências da exposição prolongada aos fatores de risco conhecidos, como o álcool e o tabaco[7,8], e ao efeito de carcinogénese de campo[9,10]. Estudos indicam que a taxa anual de segundos carcinomas primários orais varia entre 3 e 7%[4,5]. Neste caso, a paciente desenvolveu uma nova lesão no intervalo de seis meses, ficando dúbia a identificação como tumor síncrono ou metácrono e sublinhando a necessidade de monitorização frequente. Em reunião multidisciplinar considerou-se este um segundo carcinoma primário e não uma recidiva, atendendo às localizações dispares das duas lesões, uma no palato e outra no trígono retromolar.

Ambos os CEC diagnosticados nesta paciente tinham suspeita imagiológica de invasão óssea, o que levou à decisão de realizar hemimaxilectomia e mandibulectomia segmentar. Esta excisão resultou em defeitos extensos com necessidade de reconstrução tecidular imediata.

A reconstrução após a exérese de carcinomas orais deve ambicionar manter as caraterísticas essenciais para a funcionalidade da área, nomeadamente uma mucosa oral maleável para permitir a abertura oral, uma língua móvel para fonação e deglutição e um pavimento da boca que consiga reter alimentos e saliva. Da parte óssea, almeja-se uma mandíbula e maxila estáveis para mastigação[11].

No caso apresentado, a transferência microcirúrgica de tecido distante vascularizado, na forma de retalho-livre com componente óssea para substituição da mandíbula e maxila e componente cutânea para substituição da mucosa oral fornecia a melhor hipótese de conservação das funções inerentes à região oral.

O perónio vascularizado proporciona também uma base sólida para a colocação de implantes dentários, considerada o objetivo final da reabilitação oral[12].

Por outro lado, a realização de um retalho livre, neste caso osteocutâneo de perónio, embora com um sucesso global superior a 95%[13], é uma cirurgia tecnicamente exigente e com riscos conhecidos. Nestes incluem-se dor, hematoma, infeção de tecidos mole ou osteomielite, lesão nervosa, limitação na marcha, deiscência com exposição óssea, tendinosa ou de material de osteossíntese e ausência de consolidação óssea[14,15]. A complicação mais temida é a trombose arterial ou venosa com consequente necrose parcial ou total do retalho mas, atualmente, a sua incidência é inferior a 5%[16].

No caso descrito, ambos os pós-operatórios decorreram sem complicações. A paciente retornou à alimentação oral, um dos intuitos principais, em cerca de três a quatro semanas após as intervenções e manteve uma marcha indolor, em concordância com a literatura que descreve uma baixa morbilidade da zona dadora deste retalho[16].

Em suma, nos pacientes submetidos a tratamento de um CCP, uma vigilância clínica e imagiológica rigorosa revela-se crucial para a gestão atempada de recorrências ou de segundos carcinomas primários.

Quanto às opções terapêuticas, uma excisão agressiva e reconstrução com tecido distante vascularizado, apesar de ser uma decisão difícil de tomar por envolver um *burden* cirúrgico elevado para o paciente, pode ser a melhor solução em termos de prognóstico e de manutenção de qualidade de vida para o mesmo.

Agradecimentos

Ao grupo de trabalho do 14.º Simpósio do Grupo de Estudos de Cancro da Cabeça e Pescoço (GECCP) por fomentar a partilha científica e coligar com Sociedade Portuguesa de Oncologia no sentido da publicação dos trabalhos expostos no referido simpósio.

À Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) pela oportunidade de publicação dos trabalhos apresentados no 14.º Simpósio do GECCP na revista afeta à mesma.

Financiamento

Declara-se que o presente artigo não recebeu qualquer tipo de financiamento, subsídio ou apoio financeiro de instituições públicas, privadas ou organizações sem fins lucrativos.

Conflito de interesses

Todos os autores declaram a ausência de conflito de interesses que comprometam a integridade deste trabalho.

Considerações éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta pesquisa não foram realizados experimentos em seres humanos nem em animais.

Confidencialidade, consentimento informado e aprovação ética. Os autores seguiram os protocolos de confidencialidade de sua instituição, obtiveram o consentimento informado dos pacientes e têm a aprovação do Comitê de Ética. Foram seguidas as recomendações das diretrizes SAGER, conforme a natureza do estudo.

Declaração sobre o uso de inteligência artificial. Os autores declaram que não utilizaram nenhum tipo de inteligência artificial generativa para a redação deste manuscrito

Referências

1. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. Br Dent J. 2022;233:780-6.
2. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:92.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
4. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. Cancer. 1992;70(1):14-19.
5. Van der Waal I, de Bree R. Second primary tumours in oral cancer.Oral Oncol. 2010;46(6):426-8.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017.
7. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer.Oral Oncol. 2009;45(4-5):309-16.
8. Karan J, Rosin MP, Zhang L, Laronde DM. Clinicopathological risk factors of oral second primary tumours. Oral Oncol Rep. 2024;11:100638.

9. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? Oncologist. 2005;10(7):493-500.
10. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. Oncol Rev. 2014;8(1):244.
11. Chakrabarti S, Chakrabarti PR, Desai SM, Agrawal D, Mehta DY, Pancholi M. Reconstruction in oral malignancy: Factors affecting morbidity of various procedures. Ann Maxillofac Surg. 2015;5(2):191-7.
12. Smolka K, Kraehenbuehl M, Eggensperger N, Hallermann W, Thoren H, Iizuka T, et al. Fibula free flap reconstruction of the mandible in cancer patients: Evaluation of a combined surgical and prosthodontic treatment concept. Oral Oncol. 2008;44(6):571-81.
13. Zhang C, Sun J, Zhu H, Liu Y, Wang L, Chen X, et al. Microsurgical free flap reconstructions of the head and neck region: Shanghai experience of 34 years and 4640 flaps. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(06):675-84.
14. Saadeh Y. Challenges and Complications of Fibula Free Flap Reconstruction. Rheumatology (Sunnyvale). 2023;13(2):341.
15. Van Gemert JTM, Abbink JH, van Es RJJ, Rosenberg AJWP, Koole R, Van Cann EM. Early and late complications in the reconstructed mandible with free fibula flaps.J SurgOncol. 2018;117(4):773-80.
16. Weyh AM, Fernandes RP. Narrative review: fibula free flap, indications, tips, and pitfalls. Front Oral Maxillofac Med. 2021;3:9.

REVISTA PORTUGUESA DE Oncologia

PERMANYER

Check for updates

IMAGES IN ONCOLOGY

Primary intestinal lymphoma with peritoneal lymphomatosis

Linfoma intestinal primário com linfomatose peritoneal

Marta Manso, Miriam Marques, and Rita Arantes Cruz*

Department of Radiology, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Primary gastrointestinal lymphoma is a rare condition with a rising incidence due to environmental factors and HIV infections. This condition can present significant diagnostic and therapeutic challenges.

A 63-year-old female presented with a 3-day history of abdominal pain, nausea, and obstipation. She had a recent diagnosis of HIV infection (category B3). Physical examination revealed diffuse abdominal pain with signs of peritonism. Laboratory tests showed acute renal lesion (creatinine 5.4 mg/dL) and elevated C-reactive protein levels (20 mg/dL).

Computed tomography (CT) of the abdomen and pelvis revealed circumferential parietal thickening of the ileum (Figs. 1 and 2), a slight amount of ascites, and small peritoneal nodules (Fig. 2). The kidneys appeared symmetrically enlarged, with heterogeneous contrast uptake and overall hypodensity (Fig. 3). No excretory system dilation was seen. No lymphadenopathies were observed.

These findings were suspicious for primary gastrointestinal lymphoma with renal involvement and peritoneal lymphomatosis in an immunocompromised HIV patient.

Due to bowel obstruction, the patient underwent segmental enterectomy with ileostomy. Histological evaluation confirmed diffuse large B-cell lymphoma and lymphocytic peritonitis.

Primary gastrointestinal lymphoma is uncommon, although it is the predominant site of extranodal non-Hodgkin lymphomas, accounting for 20% of all cases. Any part of the gastrointestinal tract can be involved, but the stomach is the most frequent site, followed by the distal ileum[1]. The incidence is increasing due to environmental and exogenous factors, such as the rise in HIV infections, which can lead to B-cell activation[1,2].

Clinically, most cases present with abdominal pain or bowel obstruction, though diarrhea or hemorrhage may also occur[1].

CT may show bowel wall thickening with circumferential bulky mass or even mucosal ulceration and perforation. Aneurysmal dilation of the lumen may occur due to the destruction of the autonomic nerve plexus by the tumor. Obstruction is uncommon[1,2].

Associated peritoneal lymphomatosis is rare, and the route of dissemination of intestinal lymphomas is believed to be contiguous[3]. The typical pattern is an omental cake with a bulky homogeneous mass, but a homogeneous smooth thickening of the peritoneum or small omental nodules may also be seen. If ascites is present, it is usually in low to moderate amounts[3].

Kidney involvement in the presence of extranodal lymphoma, as seen in the present case, is classified as secondary kidney lymphoma, and HIV infection is a known risk factor[2]. Autopsy studies report an incidence between 30 and 60%, but imaging manifestations of secondary kidney involvement occur in only 1-8% of cases[4].

Imaging can be non-specific, but multiple patterns of kidney involvement have been described such as the presence of multiple lesions, solitary lesions, direct extension from retroperitoneal adenopathy, perinephric

Correspondence:
Marta Manso
E-mail: marta.catarino.manso@hbeatrizangelo.pt

Date of reception: 24-07-2024
Date of acceptance: 01-10-2024
DOI: 10.24875/RPO.M25000003

Available online: 08-04-2025
Rev. Port. Oncol. 2025;8(1):42-44
www.rponcologia.com

2976-0062 / 2024 © *Sociedade Portuguesa de Oncologia*. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

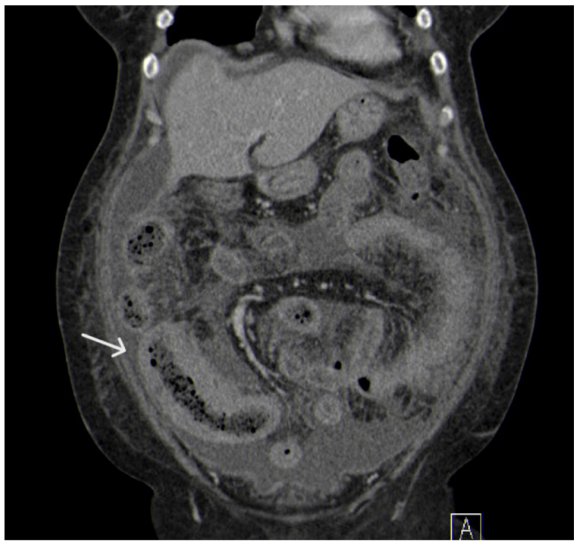


Figure 1. Computed tomography coronal plane shows marked circumferential wall thickening of the terminal ileum (white arrow) confirmed as diffuse large B-cell lymphoma of the small bowel.

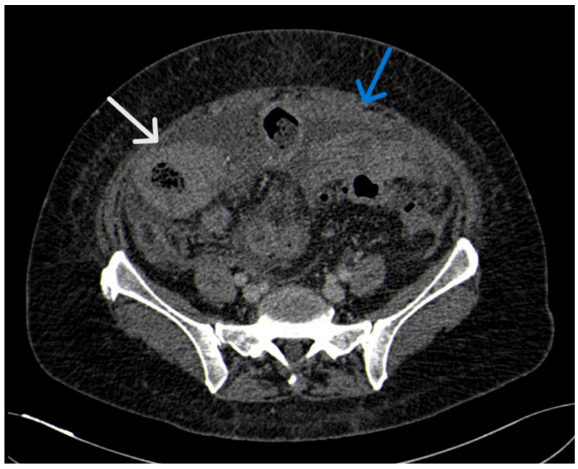


Figure 2. Computed tomography axial plane shows marked circumferential wall thickening of the terminal ileum (white arrow) and peritoneal small confluent nodules corresponding to peritoneal lymphomatosis (blue arrow).

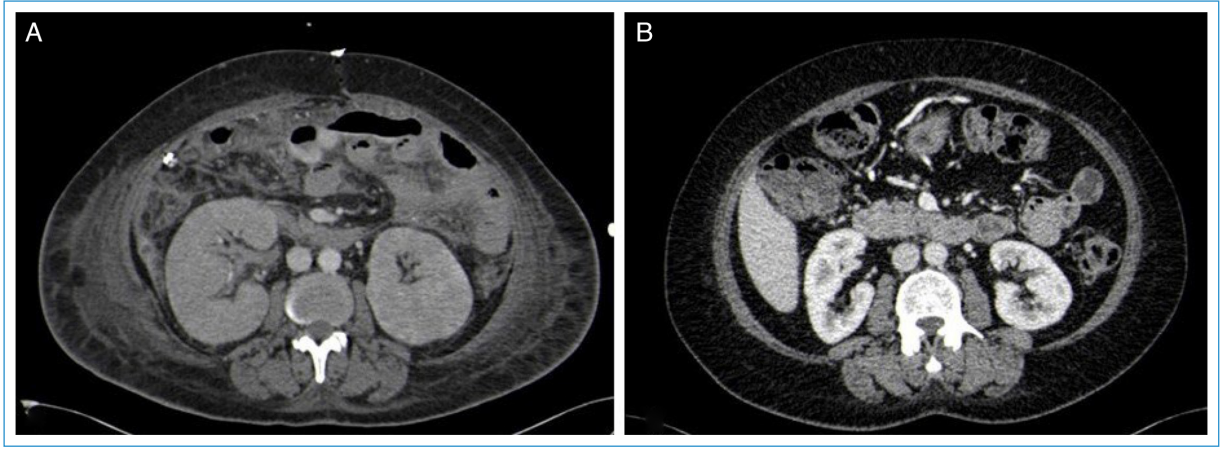


Figure 3. **A:** computed tomography axial plane shows diffusely enlarged hypoattenuating kidneys. **B:** computed tomography axial plane from the same patient a year before shows normal-sized and enhancing kidneys.

disease, nephromegaly, and renal sinus involvement. Nephromegaly is caused by lymphomatous proliferation in the kidney interstitium and has been reported in 20% of cases, with the kidney usually maintaining its normal shape. In these cases, acute renal failure may occur from bilateral destruction of normal architecture[5]. CT shows bilateral kidney diffuse enlargement with heterogeneous hypovascular enhancement and loss of normal corticomedullary differentiation[4,5].

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M. Primary Gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. Radiographics. 2007;27:1371-88.
2. Shirwaikar Thomas A, Schwartz M, Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. BMJ Open Gastro. 2019;6:e000320.
3. Cabral FC, Krajewski KM, Kim KW, Ramaiya NH, Jagannathan JP. Peritoneal lymphomatosis: CT and PET/CT findings and how to differentiate between carcinomatosis and sarcomatosis. Cancer Imaging. 2013;13:162-70.
4. Ganeshan D, Iyer R, Devine C, Bhosale P, Paulson E. Imaging of primary and secondary renal lymphoma. AJR Am J Roentgenol. 2013;201: W712-9.
5. Nguyen T, Gupta A, Bhatt S. Multimodality imaging of renal lymphoma and its mimics. Insights Imaging. 2022;13:131.