

# Revista Portuguesa de Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

**Volume 1 | Número 4 | março 2014**

## **Destaque:**

### **visão**

Rolf A. Stahel

“Quando falo com os colegas de Portugal percebo que as desigualdades no acesso aos medicamentos é o maior problema”

### **especial congresso**

- 13º Congresso Nacional de Oncologia
  - Sessão de Abertura
  - Sessão Conjunta SPO/ESMO
  - Testemunhos

### **publicações científicas**

- Carcinoma das células de Merkel
- Diretrizes de Intervenção na Psico-Oncologia
- Mecanismos de reparação do DNA como possíveis alvos terapêuticos
- Tumor estromal gastrointestinal do duodeno manifestando-se como grande massa abdominal

# índice

<b>introdução</b>	<b>04</b>
<b>conselho editorial</b>	<b>05</b>
<b>normas de publicação</b>	<b>06</b>
<i>publication guidelines</i>	<b>09</b>
<b>editorial</b> Ricardo da Luz	<b>12</b>
<b>visão</b> Rolf A. Stahel “Quando falo com os colegas de Portugal percebo que as desigualdades no acesso aos medicamentos é o maior problema”	<b>14</b>
<b>especial congresso</b>	<b>18</b>
■ <b>13º Congresso Nacional de Oncologia</b> Sessão de Abertura Sessão Conjunta SPO/ESMO Testemunhos	
<b>publicação científica</b>	<b>25</b>
■ <b>Artigo de Revisão</b> Carcinoma das células de Merkel <i>Ana Maria Oliveira, Fernando Gomes, Mascarenhas Araújo</i>	<b>26</b>
■ <b>Artigo Opinião</b> Diretrizes de Intervenção na Psico-Oncologia <i>Liliana Pilha</i>	<b>30</b>
■ <b>Artigo de Revisão</b> Mecanismos de reparação do DNA como possíveis alvos terapêuticos <i>Augusto Nogueira, Joana Assis, Rui Medeiros</i>	<b>35</b>
■ <b>Caso Clínico</b> Tumor estromal gastrointestinal do duodeno manifestando-se como grande massa abdominal <i>Luiz Schein, Mariane Pasquali, Adriana Martins, Ricardo Farias, Bruna Borlani</i>	<b>39</b>

# ficha técnica

ISSN 2182-8067

## Direção

Presidente: Joaquim Abreu de Sousa; Vice-Presidente: Gabriela Sousa; Secretário: José Dinis da Silva; Tesoureira: Ana Pais; Vogais: Camila Coutinho; Paulo Cortes

## Propriedade

Sociedade Portuguesa de Oncologia • Avenida Afonso Henriques, Lote 2, nº 55, Escritório 3/8, 3000-011 Coimbra; Tel/Fax: (+351) 239 702 200; E-mail: geral@sponcologia.pt; Website: www.sponcologia.pt

## Correspondência geral e envio de trabalhos

Ricardo da Luz – Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia  
Rua General Ferreira Martins, nº 10 2ªA • Miraflares • 1495-137 Algés  
Tel.: (+351) 217 611 010 • Fax: (+351) 217 611 019 • E-mail: revista.oncologia@bloom.pt

## Edição, coordenação e produção

bloom up™ • Edifício Fernando Pessoa, Rua General Ferreira Martins, nº 10 2ªA • 1495-137 Algés  
E-mail: bloom@bloom.pt • Website: www.bloom.pt • Direção editorial: Paula Ribeiro;  
Design gráfico: Ana Sofia Conceição; Fotografia: António Aires Gomes;  
Periodicidade: Quadrimestral; Tiragem: 1.000 exemplares

# introdução

---

**Revista Portuguesa de Oncologia**  
**Volume 1 – Número 4 – março de 2014**

A Revista Portuguesa de Oncologia visa proporcionar informação útil e credível sobre a atualidade em Oncologia, quer no que respeita à política da Saúde, quer no que se refere à investigação científica nacional, e pretende ser a fonte de informação de excelência sobre a Oncologia a nível nacional e internacional. Esta revista aceita com prazer a inclusão de trabalhos de autores nacionais e estrangeiros.



*The Portuguese Journal of Oncology aims to provide useful and reliable information about the current Oncology, both in terms of health policy and in respect to the national scientific research, and aims to be the source of information about the excellence of national and international Oncology. This magazine accepts with pleasure the contribution of national and foreign authors.*



## conselho editorial

**Revista Portuguesa de Oncologia**  
**Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia**  
*The Journal of the Portuguese Society of Oncology*

### **Conselho Editorial**

#### **Editor-chefe**

Ricardo da Luz

#### **Editores Adjuntos**

Helena Gervásio  
Helena Pereira  
Helena Rodrigues  
Joaquim Abreu de Sousa  
Manuel Limbert  
Paula Alves  
Paulo Cortes  
Rui Rodrigues

#### **Editores**

Ana Cristina Raimundo  
Anabela Sá  
Ângelo Oliveira  
António Moreira  
Carlos Lopes  
Deolinda Pereira  
Fátima Cardoso  
Fernando Castro  
Fernando Barata  
Fernando Schmitt  
Gabriela Sousa  
Hélder Mansinho  
João Oliveira

João Pedro Vargas Moniz  
Jorge Rosa Santos  
José Dinis  
José Laranja Pontes  
José Luís Passos Coelho  
José Machado Lopes  
Lúcio Lara  
Luís Campos Pinheiro  
Luís Costa  
Luís de Sousa  
Lurdes Batarda  
Manuel Teixeira  
Margarida Damasceno  
Margarida Ferreira  
Matilde Braga  
Noémia Afonso  
Nuno Abecassis  
Olímpia Cid  
Paula Chaves  
Raquel Seruca  
Rui Henrique  
Rui Medeiros  
Sandra Bento  
Saudade André  
Sérgio Dias

## normas publicação



A Revista Portuguesa de Oncologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia, é uma publicação científica na área oncológica (clínica e investigação).

Publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, imagens em Oncologia, estudos de farmacoeconomia, investigação em serviços de saúde, artigos especiais e cartas ao editor.

Rege-se pelas normas adotadas pela Comissão Internacional dos Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*) que podem ser consultadas em <http://www.icmje.org>.

Os artigos podem ser redigidos em Português ou em Inglês.

O rigor, veracidade e exatidão dos conteúdos e opiniões dos autores são da exclusiva responsabilidade dos mesmos, devendo os autores declarar potenciais conflitos de interesses.

Os artigos devem ser originais e não podem ter sido anteriormente publicados noutra revista. Deverá ser enviado via e-mail um documento digitalizado e assinado por todos os autores, cedendo à Revista Portuguesa de Oncologia os direitos de autor.

Após publicação dos artigos, estes passam a ser propriedade da Revista Portuguesa de Oncologia, não podendo, sem autorização prévia, ser reproduzidos total ou parcialmente.

A publicação dos artigos está sujeita a aceitação por parte do conselho editorial. Após análise os artigos podem ser:

- a) Aceites sem alterações;
- b) Aceites após modificações propostas pelos revisores;
- c) Recusados.

Os autores, independentemente da resposta, são avisados da decisão do conselho editorial.

A Revista Portuguesa de Oncologia tem uma periodicidade quadrimestral e é editada em papel e *online*.

### Instruções aos Autores

Todos os artigos que não estejam de acordo com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificação antes de serem apreciados pelo conselho editorial.

Os artigos devem ser enviados em formato digital para [revista.oncologia@bloom.pt](mailto:revista.oncologia@bloom.pt), acompanhados por um formulário devidamente preenchido e assinado – ver Anexo I. Os autores podem solicitar o formulário utilizando o mesmo endereço eletrónico.

Para a redação dos artigos os autores devem utilizar o programa *Word* para *Windows* (ou compatível), tipo de letra calibre tamanho 11, texto justificado, avanço da primeira linha de 1,25 cm, espaçamento simples 6 pto (depois), margens das folhas: superior e inferior – 2,5 cm, esquerda e direita – 3 cm. As imagens devem ser enviadas num ficheiro adicional em formato JPEG ou TIFF com resolução de 300 dpi.

Após envio de proposta de alteração do artigo, por parte dos revisores da Revista Portuguesa de Oncologia, os autores devem enviar uma versão revista do artigo, utilizando a função do *Word* de registo de alterações (*track changes*) do *Word* (ou compatível) num prazo de 10 dias.

Os textos devem ter a seguinte estrutura:

**Página 1**

- a) Título em português e em inglês (menos 130 caracteres com espaços) – deve ser uma descrição breve sobre o conteúdo do artigo;
- b) Nome dos autores pela seguinte ordem: nome próprio, seguido do apelido (máximo dois nomes);
- c) Filiação dos Autores;
- d) Instituição, Serviço, cidade ou país onde foi desenvolvido o trabalho;
- e) Financiamentos e conflitos de interesses;
- f) Nome, morada, telefone e e-mail do autor para correspondência;
- g) Título breve para rodapé.

**Página 2**

- a) Título;
- b) Resumo em português e em inglês. Estrutura do resumo:
  - a) Objetivos; b) Métodos; c) Resultados; d) Conclusões. Máximo 842 caracteres (com espaços);
- b) Palavras-chave em português e em inglês. Máximo de 5 palavras-chave, de acordo com o *Index Medicus*: «*Medical Subject Headings*» (MeSH).

**Página 3 e seguintes**

Artigos originais e Revisões: o texto deve conter os seguintes subtítulos:

- a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões;
- f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Casos clínicos: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução;

- b) Caso clínico; c) Discussão; d) Referências. Máximo 15.000 caracteres (com espaços) e não deve exceder 8 figuras e/ ou tabelas. As legendas das figuras e das tabelas não devem ultrapassar os 98 caracteres (com espaços).

Artigos Especiais: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução;

- b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões; f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Investigação em Serviços de Saúde: o texto deve conter os seguintes subtítulos: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões; f) Referências. Máximo 25.000 caracteres (com espaços).

Imagens em Oncologia: Não devem exceder 6 figuras. Devem ser enviadas em formato JPEG ou TIFF – 300 dpi. Texto explicativo não deve ultrapassar os 2.500 caracteres (com espaços).

Cartas ao Editor: Comentário crítico a um artigo publicado na Revista Portuguesa de Oncologia. Máximo 4.000 caracteres (com espaços).

**Referências:**  
As referências bibliográficas devem ser numeradas pela ordem de aparecimento no texto e assinaladas em *superscript*.

Trabalhos não publicados, comunicações em reuniões ou quaisquer dados

não publicados devem ser mencionados, entre parêntesis, ao longo do texto.

As revistas médicas são referenciadas de acordo com as abreviaturas utilizadas pelo *Index Medicus*.

Nas referências com seis ou menos autores todos devem ser listados. Nas referências com sete ou mais autores, devem ser nomeados os três primeiros autores seguido da abreviatura latina *et al.*

As referências são da exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).  
**Revista**

Apelido e iniciais do(s) autor(es). Título do artigo. Nome da revista ano; Volume: Páginas.

Ex.: Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 175–180.

**Capítulo em livro**

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Nome(s) e iniciais do(s) editor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: primeira a última página do capítulo.

Ex.: Remy J, Remy-Jardin M, Voisin C. Endovascular management of bronchial bleeding. In: Butler J (ed). *The Bronchial Circulation*. New York: Dekker, 1992; 667–723.

**Livro**

Nome(s) e iniciais do(s) autor(es). Título do livro. Cidade: Nome da casa editora, ano de publicação: páginas(s) consultada(s) [se aplicável].

Ex.: Vainio H, Bianchini F, eds. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.

**Documento eletrónico**

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER. Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (10 May 2011, date last accessed).

**Tabelas:**

As tabelas deverão ser referenciadas no texto em numeração romana pela ordem que surgem no texto. Cada tabela deve ser apresentada em página separada. Na parte inferior devem apresentar um título sucinto e as explicações das abreviaturas utilizadas.

**Figuras:**

As figuras a incluir devem ser referenciadas ao longo do texto em numeração árabe pela ordem que surgem. Formato de envio – JPEG ou TIFF – 300 dpi.

As legendas das figuras e das tabelas não devem ultrapassar os 98 caracteres (com espaços).

////////////////////////////////////RPO

## Anexo I

### Revista Portuguesa de Oncologia Formulário Autores

Todos os manuscritos submetidos à Revista Portuguesa de Oncologia têm de ser acompanhados por este formulário devidamente preenchido e assinado.

Preencha, digitalize e envie para o endereço eletrónico – revista.oncologia@bloom.pt. Este formulário está também disponível no site da SPO (www.sponcologia.pt), onde poderá fazer *download* e impressão para preenchimento e envio após digitalização.

Para mais informações ou em caso de dúvidas contactar Paula Ribeiro – (+351) 217 611 010.

Título do Manuscrito:

---

---

Autor(es):

---

---

---

---

---

---

Aprovação ética para a investigação:

Sim     Não     Não se aplica

Nome do principal investigador: \_\_\_\_\_

Possível conflito de interesses:

Sim     Não

Se sim, qual(is) \_\_\_\_\_

Contactos:

E-mail: \_\_\_\_\_

Telefone/Telemóvel: \_\_\_\_\_

Confirmo:

- Que todos os autores leram e concordaram com o manuscrito submetido e que todos estão de acordo com a sua submissão à Revista Portuguesa de Oncologia.
- Que o manuscrito submetido é original, não tendo sido antes publicado.
- Que após submissão o manuscrito passa a propriedade da Revista Portuguesa de Oncologia e a sua reprodução parcial ou total deverá ser alvo de autorização por parte da Revista Portuguesa de Oncologia.
- A autorização de divulgação dos meus dados pessoais – nome, especialidade, local de trabalho e email – na revista ou no site para eventuais contactos de leitores.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

# publications guidelines

The Portuguese Journal of Oncology, the official organ of the Portuguese Society of Oncology, is a scientific publication in the field of oncology (clinical and research). Publishes original and review articles, clinical cases, images in Oncology, pharmacoeconomic studies, health services research, special articles and letters to the editor.

It is governed by the rules adopted by the International Commission of Medical Journal Editors (International Committee of Medical Journal Editors) that can be found in <http://www.icmje.org/>.

Articles may be written in Portuguese or English.

The accuracy, truthfulness and accuracy of the contents and opinions are solely the responsibility of the authors, obliged to declare potential conflicts of interests.

The articles must be original and must not have been previously published in another journal. A scanned document should be signed by all authors and sent via e-mail, giving in the Portuguese Journal of Oncology's copyright. After the publication of the articles, they become the property of the Portuguese Journal of Oncology and may not, without prior permission, be reproduced in whole or in part.

The publication of the articles is subject to acceptance by the editorial board. After analyzing the articles can be:

- a) Accepted without change;
- b) Accepted after modifications suggested by the reviewers;
- c) Refused.

The authors, regardless of the response, are advised of the decision of the editorial board.

The Portuguese Journal of Oncology has a quarterly basis and is published in paper and online.

## Instructions to Authors

All of the articles that are not in accordance with the following instructions may be sent for modification before being considered by the editorial board.

Articles must be sent in digital format to [revista.oncologia@bloom.pt](mailto:revista.oncologia@bloom.pt), accompanied by a completed and signed form. Authors can request the form by using the same email address.

For the wording of the articles authors should use the Word for Windows program (or compatible), *calibri* font size 11, justified text, advancing the first line of 1.25 cm, single spacing 6 pto (after), margins of leaves: top and bottom - 2.5 cm, left and right - 3 cm. Images should be sent

in additional file in JPEG or TIFF format with a resolution of 300 dpi. After receiving the amendment proposal sent by auditors of the Portuguese Journal of Oncology, the authors should submit a revised version of the article, using Word Track Changes or compatible within 10 days.

The texts must have the following structure:

### Page 1

- a) Title in Portuguese and English (less than 130 characters with spaces) - should be a brief description of the content of the article;
- b) Name of the authors in the following order: first name, followed by surname (maximum two names);
- c) Authors filiation;
- d) Institution, Service, city or country where the work was developed;
- e) Financing and conflicts of interest;
- f) Name, address, telephone number and e-mail of the corresponding author;
- g) Short title for footer.

### Page 2

- a) Title;
- b) Summary in Portuguese and English. Resume structure: a) Objectives b) Methods, c) Results d) Conclusions. Maximum of 842 characters (with spaces);
- c) Key words in Portuguese and English. Maximum of 5 keywords, according to Index Medicus: "Medical Subject Headings" (MeSH)

### Page 3 and following

**Original Articles and Reviews:** text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusions, f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

**Clinical cases:** the text should contain the following headings: a) Introduction, b) Clinical, c) Discussion, d) References. Maximum 15.000 characters (with spaces) and should not exceed 8 figures and / or tables. Subtitles of figures and tables should not exceed 98 characters (with spaces).

**Special Articles:** text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusion, s f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

**Health Services Research:** the text should contain the following headings: a) Introduction b) Methods, c) Results, d) Discussion, e) Conclusions, f) References. Maximum of 25.000 characters (with spaces).

**Images in Oncology:** Not to exceed 6 figures. Should be sent in JPEG or TIFF - 300 dpi. Explanatory text should not exceed 2.500 characters (with spaces).

**Letters to the Editor:** Critical commentary to an article published in Portuguese Journal of Oncology. Maximum of 4.000 characters (with spaces).

**References:**

References should be numbered in order of appearance in the text and indicated in superscript.

Unpublished work, in meetings, or any communications unpublished data should be mentioned in brackets in the text.

The medical journals are referenced according to the abbreviations used Index Medicus.

In references with six or less all authors should be listed. In references with seven or more authors should be named the first three authors followed the Latin abbreviation et al.

References are the sole responsibility of the author(s).

**Magazines and Journals**

Surname and initial (s) of author (s). Title of article. Name of the journal year; Volume: Pages.

Ex.: Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 175–180.

**Chapter in book**

Name(s) and initial(s) of author(s) of chapter. Title of chapter. In: Name (s) and initial (s) of editor (s). Title of book. City: Name of publisher, year of publication: first to last page of the chapter.

Ex.: Remy J, Remy-Jardin M, Voisin C. Endovascular management of bronchial bleeding. In: Butler J (ed). *The Bronchial Circulation*. New York: Dekker, 1992; 667–723.

**Books**

Name(s) and initial(s) of author(s). Title of book. City: Name of publisher, year of publication: page(s) consulted [if applicable].

Ex.: Vainio H, Bianchini F, eds. *IARC handbook of cancer prevention*. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.

**Electronic document**

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER. Stat Fact Sheets. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (10 May 2011, date last accessed).

**Tables:**

Tables should be referenced in the text by Roman numerals in order of appearance. Each table should be presented on a separate page. At the bottom should submit a title and brief explanations of the abbreviations used.

**Figures:**

The figures include must be referenced throughout the text in Arabic numerals in the order they appear. Sending Format - JPEG or TIFF - 300 dpi.

Subtitles of figures and tables should not exceed 98 characters (with spaces)

**Submission form**

All manuscripts submitted to the Journal of Oncology Portuguese must be accompanied by a completed and signed form. Fill out, scan and send by e-mail to [revista.oncologia@bloom.pt](mailto:revista.oncologia@bloom.pt). This form is also available on the SPO website ([www.sponcologia.pt](http://www.sponcologia.pt)) available to download and print for fulfillment and sending after scanning. For more information contact Paula Ribeiro – (+351) 217 611 010.

Title of the manuscript

\_\_\_\_\_

Authors

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Ethical approval for the research:

Yes  No  Not applicable

Possible conflict of interest

Yes  No

If yes, which \_\_\_\_\_

Contacts:

E-mail \_\_\_\_\_

Telephone/Mobile \_\_\_\_\_

I hereby confirm:

- That all authors have read and agreed to the submitted manuscript and that all are in agreement with their submission to the Portuguese Journal of Oncology.
- That the submitted manuscript is original and has not been published before.
- That after the manuscript submission it becomes the property of the Portuguese Journal of Oncology and the total or partial reproduction should be subject to authorization by the Portuguese Journal of Oncology.
- The authorization of disclosure of my personal data - name, specialty, workplace and e-mail – in the journal or on the website for any contact from readers.

Signature \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

## editorial



Nos dias 14, 15 e 16 de Novembro, deste ano, realizou-se no Porto, no maravilhoso edifício da Alfândega, o 13º Congresso Nacional de Oncologia, organizado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia. Esta edição da reunião magna da Oncologia portuguesa, realizada no ano em que a Sociedade cumpre o seu trigésimo primeiro aniversário, constituiu mais um enorme sucesso, atingindo níveis recorde de participação nas diversas atividades científicas realizadas. Mas para além da elevada participação dos oncologistas portugueses, mais uma vez a Sociedade conseguiu reunir num único evento a maioria dos grupos, associações e sociedades científicas que desenvolvem actividade na área da Oncologia, cujos testemunhos incluímos neste número da revista.

É fulcral também realçar o trabalho desenvolvido pela SPO que culminou na celebração do acordo de parceria com a ESMO, protocolo esse assinado durante o Congresso, e pelo qual os membros da SPO e da ESMO passam a usufruir de direitos recíprocos, permitindo ainda uma maior integração dos jovens oncologistas em atividades conjuntas com os seus colegas de outros países europeus. E é sobre a Oncologia Europeia, o seu futuro e o papel da ESMO na atualidade que se publica neste número da Revista uma entrevista com o seu Presidente, Prof Rolf A. Stahel, cuja leitura vivamente recomendamos.

Durante os 3 dias do congresso muitas foram as participações de elevada qualidade que não poderemos deixar de referir em futuros números da RPO. Só assim conseguiremos atingir o nível de divulgação que a elevadíssima qualidade das intervenções apresentou.

Ricardo da Luz  
Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia



**visão**  
entrevista de fundo

---

**Rolf A. Stahel**

Presidente European Society for Medical  
Oncology (ESMO)

Membro fundador e presidente da Sociedade Suíça de Oncologia Médica, Rolf A. Stahel, foi também presidente do Instituto Suíço de Pesquisa Aplicada em Cancro entre 1999 e 2005. É membro da Associação Internacional para o Estudo de Cancro do Pulmão (IASLC), onde se assumiu como presidente da Comissão de Bolsas de Estudo e como membro do Conselho de Administração de 2009 a 2013.

Na Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), foi o representante nacional da Suíça (1998 – 2004), presidiu a ESMO “Task Force on Guidelines” de 1999 a 2005 e o Comitê Educacional da ESMO de 2006 a 2011.

Desde 2003 que é membro do Conselho Executivo da ESMO, mas é em janeiro de 2014 que assume a presidência desta prestigiada Sociedade Internacional.

**Numa altura em que a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) e a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) assumem uma parceria efetiva e cada vez mais forte, a Revista Portuguesa de Oncologia esteve à conversa com Rolf A. Stahel que nos deu o seu parecer sobre algumas das questões que mais preocupam os profissionais de saúde em geral e os oncologistas em particular.**

**RPO – A EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) é a organização profissional que representa os médicos oncologistas por toda a Europa. De que forma define a missão da ESMO?**

**Rolf A. Stahel (RS)** – A nossa missão está definida de uma forma muito completa, abrangendo todos os aspetos da Oncologia médica, incluindo a melhoria da qualidade, a disseminação do conhecimento, a educação e o treino dos profissionais, facilitando a igualdade de acesso aos cuidados oncológicos e estabelecendo a ponte com outras organizações. Também promovemos a investigação sobre o cancro na Europa na área da oncologia médica.

**RPO – De que forma pode a ESMO contribuir para que as Sociedades Nacionais concretizem as suas missões?**

**RS** – A ESMO pode apoiar as Sociedades Nacionais ao assumir posições em assuntos chave que poderão ser utilizadas no contacto com as autoridades de saúde locais. Por outro lado, procuramos apoio nas Sociedades Nacionais para o bem comum da Oncologia médica. Quando desenvolvemos esforços para que a Oncologia médica fosse reconhecida como uma especialidade médica na Europa, pedimos às Sociedades Nacionais que nos ajudassem nesse processo exercendo alguma pressão junto dos seus governos: é uma ação que funciona em ambos os sentidos.

**RPO – Quais são as suas preocupações em relação à educação e treino em oncologia e o que está a ser feito pela ESMO nesta área?**

**RS** – Estes aspetos devem ser analisados no contexto de uma evolução muito rápida do potencial de diagnóstico, de novos medicamentos, de nova quimioterapêutica e da introdução de novos medicamentos no mercado. Assim, como podemos efetivamente acompanhar tudo isto? Por um lado temos que reconhecer que a área da oncologia médica, pelo menos nos grandes centros, é cada vez mais especializada. Temos especialistas que tratam doenças de determinados órgãos, como oncologistas que tratam cancro do pulmão ou cancro gastrointestinal. Um

**“Quando falo com os colegas de Portugal percebo que as desigualdades no acesso aos medicamentos é o maior problema”**

grupo base dos nossos associados é composto por oncologistas altamente especializados. Contudo, a maioria dos nossos associados trabalha em locais onde existe menos especialização e têm que lidar com todo o tipo de doenças e diagnósticos. Por isso temos que ser abrangentes, mas ao mesmo tempo aprofundar as questões, de modo a envolvermos os especialistas.

Outro aspeto importante nesta rápida evolução é o que denominamos por medicina especializada ou medicina precisa, onde para determinadas doenças existem mudanças moleculares no tumor, que podem ser diagnosticadas e assim conduzir a um tratamento muito específico e eficaz. Medicina de precisão foi o tema do Congresso da ESMO em Madrid, assim como de vários simpósios da ESMO que se centraram em metodologias. A Medicina de precisão levou-nos a envolver os patologistas, são eles que realizam os testes moleculares nos tumores, pelo que precisamos de trabalhar em conjunto. Já convidámos a European Society of Pathology a indicar patologistas para os nossos grupos de professores.

E depois existe ainda o aparecimento da imunologia, que abre novos horizontes no tratamento do cancro. Em novembro do ano passado a ESMO realizou o primeiro simpósio de imunoterapia. O segundo teve lugar em novembro último, reunindo imunologistas e médicos oncologistas. Uma vez mais existirá uma partilha de experiências enriquecedora para todos os envolvidos. Também organizamos “reuniões de partilha de conhecimento”, pequenos workshops, normalmente realizados em universidades, que são dirigidos a jovens médicos oncologistas com o objetivo de ganharem mais conhecimentos em áreas específicas.

Não podemos esquecer os oncologistas gerais. Iremos lançar no próximo ano um novo modelo de treino, a Academia ESMO, em Oxford. Este será um encontro de três dias com o objetivo de proporcionar aos oncologistas que terminam a sua formação, ou aos oncologistas que já exercem, uma visão global do que devem saber no desenvolvimento da sua atividade. É uma interação intensiva que iremos fazer todos os anos, a partir do próximo ano.

**RPO – Quais são os vossos planos para a uniformização do ensino nos diferentes países Europeus?**

**RS –** Não é possível uniformizarmos o ensino porque em muitos países este assunto não está sequer nas mãos das sociedades de Oncologia, mas sim das universidades e dos governos. E a estes não conseguimos de modo nenhum influenciá-los. Contudo, acreditamos que podemos influenciar os resultados do ensino.

Iremos utilizar cada vez mais o Exame ESMO e a Academia ESMO para avaliar as pessoas em países em que isto não é obrigatório, para demonstrar que são verdadeiramente profícuos nesta área.

O curriculum universitário de ensino da Oncologia não está uniformizado na Europa. Uma vez mais não temos aqui uma influência direta, no entanto desenvolvemos um curriculum global que promovemos entre o conselho com o objetivo de garantir um ensino equilibrado e uniformizado.

Por último, mas não menos importante, iremo-nos aproximar dos estudantes de medicina, aqueles que ainda não decidiram que tipo de carreira médica pretendem seguir. Iremos realizar todos os anos um *workshop* de uma semana para estudantes de medicina de toda a Europa, que estão a terminar os seus estudos, para lhes apresentar num formato tipo “caso de estudo” a profissão do médico oncologista, como uma das mais fascinantes e recompensadoras onde os médicos podem fazer toda a diferença no resultado que o paciente consegue alcançar e na sua qualidade de vida. Este *workshop* terá lugar em Valência.

**RPO – Perante um cenário próximo de cuidados de saúde transfronteiriços na Europa, como vamos ultrapassar as diferenças de acesso aos avanços terapêuticos entre os vários países da Europa?**

**RS –** Este é um assunto muito importante, especialmente para os médicos e pacientes dos países onde não há um fácil acesso aos cuidados oncológicos. Existem diferentes formas de a ESMO lidar com esta temática.

Uma das iniciativas é a “ESMO Clinical Practice Guidelines”. A “ESMO Clinical Practice Guidelines” para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças importantes começou no ano 2000. Atualmente existem mais de 60 “guidelines”, revistas todos os anos ou de dois em dois anos. Estas linhas de orientação oferecem uma visão global do que está disponível e é recomendado para cada doença.

**“Quando um novo medicamento é aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos será analisado pelo grupo que desenvolve estas linhas de orientação da ESMO, com o objetivo de identificar os medicamentos que têm resultados e impactos muito importantes.”**

Membros de diferentes países podem dirigir-se aos seus responsáveis na área da saúde e dizer-lhes “estas são as recomendações da ESMO, porque é que não podemos ter acesso a isto?”.

Pretendemos dar ainda mais destaque a estas recomendações. Quando um novo medicamento é aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos será analisado pelo grupo que desenvolve estas linhas de orientação da ESMO, com o objetivo de identificar os medicamentos que têm

**“O progresso ao nível do conhecimento e da ciência tem sido tão rápido que haverá sempre a necessidade de formação dos oncologistas que já terminaram o estágio e estão a exercer a prática clínica.”**

resultados e impactos muito importantes. Esperamos dar um ênfase mais forte nos países onde o acesso é mais difícil para que pelo menos tenham acesso aos fármacos com potencial curativo.

Não é fácil avaliar a situação na Europa. A ESMO lançou um estudo nos países europeus para descobrir as dificuldades no acesso a novos medicamentos, incluindo os países onde não há acesso e porque é que esse acesso não existe. Dados preliminares foram apresentados no Congresso da ESMO em Madrid, em setembro, e servirão de base para constituir grupos de trabalho para avaliar onde poderemos intervir.

**RPO – Dadas as assimetrias verificadas nos resultados do tratamento do cancro na Europa o que é que está a ser feito pela ESMO?**

**RS –** Os resultados dependem largamente do acesso ao diagnóstico e ao tratamento. O acesso ao diagnóstico é abordado pelo nosso trabalho no “ESMO Translational Research and Personalised Medicine Working Group”. O que é fundamental é identificar um teste molecular que seja absolutamente necessário para proporcionar o tratamento adequado ao paciente. A ESMO dá resposta a estas questões através das “Clinical Practice Guidelines” e de reuniões de Consenso. Por exemplo, realizámos, no ano passado, a segunda reunião de Consenso do Pulmão, com patologistas da área, médicos oncologistas, cirurgiões e radioterapeutas e identificámos que testes são absolutamente necessários para um determinado paciente. Os resultados destas reuniões são publicados no “Annals of Oncology”, o jornal científico da ESMO.

**RPO – Quem deve ser envolvido nesta abordagem às disparidades em termos de resultados?**

**RS –** Em primeiro lugar nós somos uma sociedade que serve os seus membros. Trabalhamos no sentido de dar maior poder aos nossos membros onde quer que eles estejam, para os tornar mais eficientes, por exemplo dando-lhes a informação que eles necessitam para se dirigirem às autoridades locais. A ESMO não se dirige a um país individual, ou à sua autoridade nacional de saúde. Fazemo-lo sempre através do representante nacional da ESMO ou da sociedade nacional.

**RPO – Na opinião da ESMO qual é o maior desafio da Oncologia e como é que a sociedade lida com ele?**

**RS –** Tradicionalmente a ESMO tem trabalhado ao nível educacional e de linhas de orientação para a prática clínica, e penso que temos desenvolvido este trabalho bastante bem. Começamos agora a trabalhar ao nível político, entre outras coisas, através do envolvimento nas políticas de saúde da UE, desenvolvimento de regulamentação para ensaios clínicos, e legislação de proteção de dados.

O que estava em falta era contemplar a investigação europeia e os investigadores.

Existem muitos obstáculos à investigação clínica e translacional na Europa. O meu objetivo como presidente da ESMO é ver o que podemos fazer na ESMO para ajudar os investigadores clínicos e translacionais



na Europa. Planeamos fazê-lo de diferentes maneiras. Desenvolvemos seminários de ensaios clínicos para dotar os investigadores de meios para realizarem estudos clínicos. Daremos aos investigadores informação sobre oportunidades de financiamento e como recorrer às oportunidades de financiamento Europeu. Convocámos pela primeira vez a ESMO-EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) um fórum de ensaios clínicos criado para debater a situação e identificar o que pode ser feito de outra forma.

**RPO – A ESMO esteve presente no 13º Congresso Nacional de Oncologia, com um stand e uma sessão plenária sobre “Epidemiologia e disparidades no tratamento do Cancro na Europa”. O que destaca desta participação?**

**RS –** Quando falo com colegas de Portugal compreendo que a sua principal preocupação é a disparidade no acesso a medicamentos. Apresentámos o que a ESMO faz a um nível pan-Europeu, partilhámos o estudo que desenvolvemos na Europa, ouvimos as suas preocupações, esperamos ter identificado ações que permitam que as situações funcionem melhor em Portugal e em outros países com as mesmas disparidades.

**RPO – Tendo em atenção o compromisso da ESMO com a formação de novos oncologistas, que diferenças surgiram na prática clínica entre diferentes gerações de oncologistas?**

**RS –** O progresso ao nível do conhecimento e da ciência tem sido tão rápido que haverá sempre a necessidade de formação dos oncologistas que já terminaram o estágio e estão a exercer a prática clínica. As coisas mudam todos os anos, a cada dois anos, e a ESMO reage a esta situação adaptando a “Clinical Practice Guidelines”, organizando o seu Congresso e oferecendo aos oncologistas outras oportunidades de formação para se atualizarem. A ESMO edita o jornal científico “Annals of Oncology”, desenvolve os cursos de formação CME, publica manuais,

entre muitos outros. Fazemos o que nos é possível para ir ao encontro das necessidades dos oncologistas na sua prática clínica.

**RPO – Perante o previsível aumento de cerca de 3 a 5% da incidência da doença associada ao envelhecimento da população, de que forma poderá a ESMO, enquanto sociedade científica sensibilizar o poder político para dotar os países da UE de mais recursos para tratar o cancro.**

**RS –** Um dos aspetos a ter em atenção são os médicos e saber se existem oncologistas médicos suficientes. A ESMO já começou a investigar se é necessário existir mais formação em oncologia médica. Ainda não temos as conclusões, mas de momento parece que em certos países existirá um superavit de formandos, enquanto em outros países, principalmente na Europa Oriental poderá existir um deficit. Decidimos contribuir para o mercado de trabalho, facilitando a movimentação entre países onde existem mais médicos oncologistas para outros que têm falta destes profissionais.

Em relação aos recursos no seu todo, eu penso que só podemos influenciar em conjunto, com um trabalho em equipa. E não me refiro apenas aos médicos oncologistas mas a todos os profissionais que lidam com o cancro e às organizações de doentes. Temos todos que trabalhar em conjunto.

**RPO – Dadas as assimetrias verificadas nos resultados do tratamento do cancro na Europa, considera que deve haver regulação para os cuidados de saúde de doentes com cancro na Europa?**

**RS –** Quando lançámos “clinical guidelines” em 1998 criámos o denominado “ESMO Minimum Clinical Recommendations”. Focámos o que tinha que ser feito, em qualquer local. Mas os países que já tinham mais que o mínimo exigido consideraram que isto poderia potencialmente significar um recuo na sua situação. Assim, demos um passo à frente disponibilizando ao médico evidência científica que lhe permita tomar decisões. O que ainda não conseguimos influenciar, é a realidade dos clínicos que têm que lidar com a situação no seu próprio país.



especial  
congresso

## Sessão de Abertura

### Oncologia está bem, mas é preciso melhorar

Se é verdade que a oncologia é uma especialidade com grandes avanços e potencial em Portugal, faltam ainda muitos aspetos que precisam de ser melhorados. Esta foi a principal mensagem da Sessão de Abertura do 13.º Congresso Nacional de Oncologia.

Na mesa estiveram presentes, para além do Dr. Joaquim Abreu de Sousa, presidente da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO); a Enf.ª Filomena Maia (representante da Ordem dos Enfermeiros); o Dr. Leal da Costa (secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde); o Dr. Castanheira Nunes (presidente da Administração Regional de Saúde do Norte); o Dr. Manuel Pizarro (vice-presidente da Câmara Municipal do Porto); o Dr. Alberto Pinto Hespanhol (representante da Ordem dos Médicos) e a Dr.ª Florbela Braga (representante da Ordem dos Farmacêuticos).



“Esperamos uma discussão aberta que promova contactos profissionais e científicos e, sobretudo, que contribua para fortalecer as nossas relações.”

“Enquanto órgão científico que representa toda a comunidade oncológica, procuramos elaborar um programa científico abrangente que englobasse a transversalidade de um conjunto de temas de atualidade, que fossem comuns e que despertassem o interesse de todos os oncologistas.”

**Dr. Joaquim Abreu de Sousa**  
(Presidente da sociedade Portuguesa de oncologia)

“É com grande agrado que vejo aqui um grande conjunto de profissionais. Sublinhar a multidisciplinaridade presente na reunião. Encontramos a necessidade de uma grande cooperação entre os vários agentes envolvidos nesta matéria”

“Não basta a um governante ser o único a falar sobre a prevenção do tabaco. É uma matéria que tem claramente que ser incluída numa lógica de saúde em todas as políticas, mas é fundamental ouvir sistematicamente a vossa voz esclarecedora sobre os malefícios do tabaco”

“Há uma responsabilidade do Governo de diminuir as diferenças nos acessos aos rastreios e com isso contribuir também para colmatar algumas assimetrias que ainda encontramos em termos de sobrevivência de cancro”

“É verdade que Portugal tem fragilidades em matéria de investigação clínica”

**Dr. Leal da Costa**  
(Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde)

“Elogio os profissionais de oncologia portugueses por aqueles que são os resultados muito significativos do país na comparação internacional na área da oncologia”

“A verdade é que também na oncologia, como noutras áreas em geral, o nosso sistema prova que com meios inferiores conseguimos resultados comparáveis aos países desenvolvidos e isso deve-se ao modelo de organização que conseguimos, com um SNS de acesso geral e universal, mas deve-se sobretudo à qualificação e dedicação dos nossos profissionais”

“Para o futuro não podemos dar como adquirido os resultados que conseguimos, até porque eles são bons mas todos temos consciência que podiam ser melhores. Temos áreas onde precisávamos de investir mais”

“Precisávamos de investir mais na prevenção primária. É absolutamente urgente que se conclua o processo de revisão da lei do tabaco, que depende mais da decisão política do que qualquer outro constrangimento externo”

“Acho relevante que continuemos a apostar decisivamente mais na prevenção secundária, na qual falta fazer tanto e precisamos de fazer de forma consistente. Aí, sim, o País precisa de um consenso, que não deveria ser difícil de conseguir, pois é baseado num conhecimento técnico e científico - tal como foi conseguido na área da saúde materna infantil devido à continuidade política, tão indispensável nesta área do cancro e dos rastreios”

**Dr. Manuel Pizarro**  
(Vice-Presidente da Câmara Municipal do Porto)





## Sessão Conjunta Sociedade Portuguesa de Oncologia/ European Society for Medical Oncology

### “A pobreza é um cancro”

Na sessão conjunta da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO)/ European Society for Medical Oncology (ESMO), foram debatidos os resultados das mais recentes investigações, o papel da ESMO para o fortalecimento de parcerias e ainda as desigualdades no acesso e tratamento do cancro.

Relativamente às desigualdades, o Prof. Peter Boyle, um reputado epidemiologista do Reino Unido, especializado na investigação do cancro, não tem dúvidas: “São enormes e chocantes as diferenças causadas pela pobreza, poucas habilitações e condições sociais.”

Para uma visão mais realista por parte dos assistentes da plateia do auditório principal do 13º Congresso Nacional de Oncologia, o especialista revelou os números relativamente à sobrevivência por cancro.

Se considerarmos que existem três patamares de condição social, “os que estão no primeiro têm um nível de sobrevivência de 60%. Os do segundo, de 49% e nos do terceiro patamar, cada vez mais pobres, a sobrevivência desce para 20%”. “É uma vergonha”, lamenta o epidemiologista.

De acordo com o Prof. Peter Boyle, “existem variações muito acentuadas na incidência de cancro e mortalidade, sendo essa variação brutal no caso do cancro da mama, no cancro colo-retal, no cancro da próstata e no cancro do pulmão”.

“Temos que assegurar que todos os doentes têm acesso à terapêutica mais adequada à sua condição clínica!”, apelou o investigador que, apesar de

todo este panorama de desigualdades, também trouxe boas notícias.

Um estudo feito em 24 países da União Europeia, com dados entre 1980 e 2009, demonstrou que a redução da mortalidade é substancial, existindo um “sucesso tremendo no que diz respeito ao cancro da mama e, em sentido inverso, um desafio enorme relativamente ao cancro do pulmão na mulher”.

Como mensagens finais, o Prof. Peter Boyle aconselhou os congressistas, no que se refere à avaliação de resultados, a ter muita atenção porque “nem tudo o que parece, o é efetivamente e quanto mais sabemos, mais precisamos de fazer” e, por fim, “assegurar um diagnóstico mais apropriado e um tratamento que esteja disponível”.

Representando o Prof. Alexandru Eniu, membro da ESMO, o epidemiologista apresentou ainda um estudo preliminar da ESMO sobre a disponibilidade e custo dos fármacos, que conta com 185 inquéritos a médicos de 49 países. O estudo reflete as limitações na pré-avaliação da patologia, as limitações na aprovação dos medicamentos, bem como das barreiras de acesso aos medicamentos.



## SPO e ESMO assinam protocolo histórico

O ano de 2014 ficará como um marco na história entre a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) e a European Society for Medical Oncology (ESMO). Pela primeira vez, e tendo como palco o 13.º Congresso Nacional de Oncologia, foi formalizado um compromisso entre as duas sociedades, com a assinatura de um acordo de colaboração. Trata-se de um acordo escrito que vai permitir, no fundo, desenvolver projetos em conjunto num futuro próximo. Em termos práticos, o acordo que se vai estabelecer trará benefícios ao nível da redução da quota da ESMO, acordos recíprocos, mais interação, mais acesso, mais estudos, mais atividades e estudos que podem mudar as intenções do Governo.



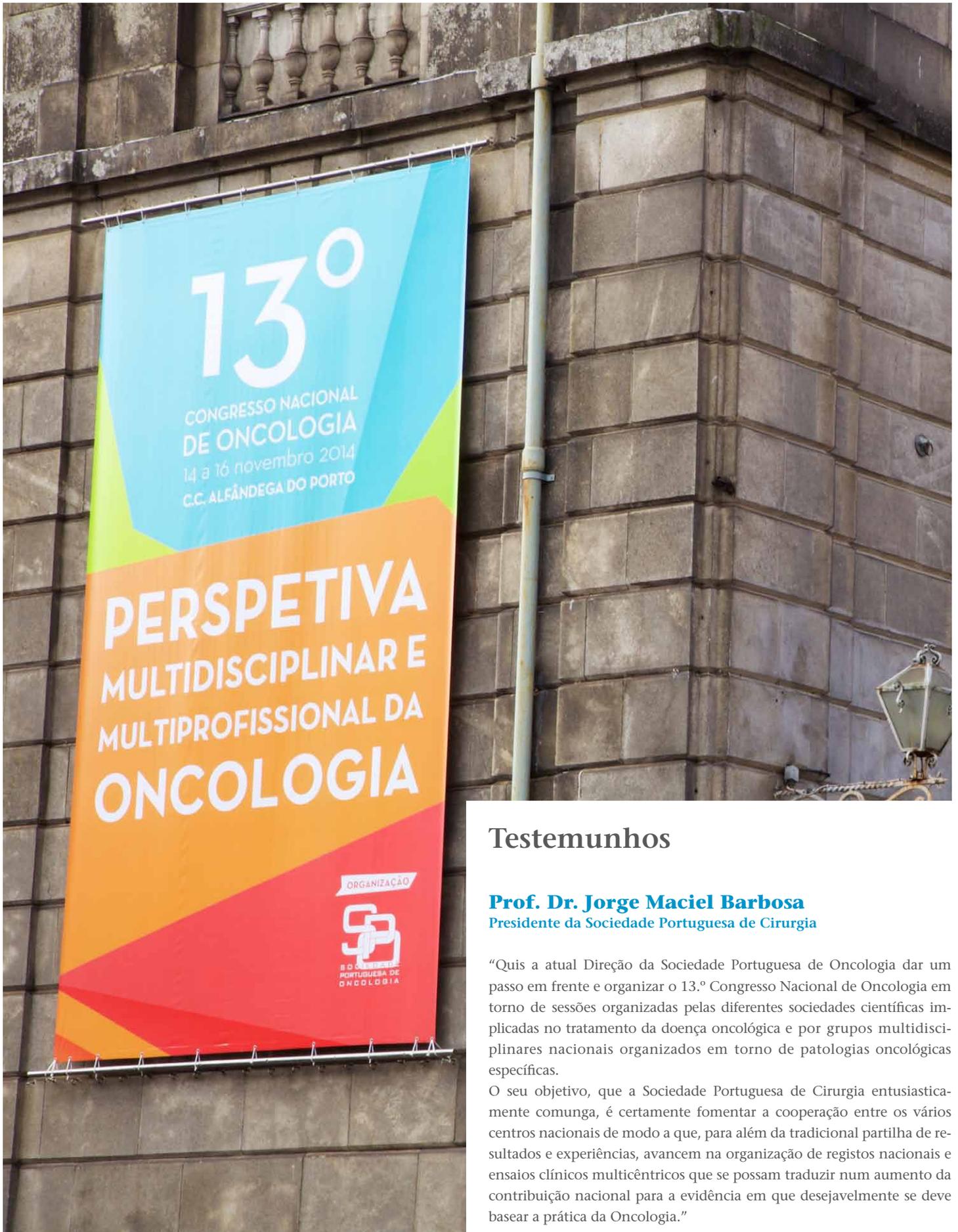
## ESMO tem 10 mil profissionais e representa 130 países

O Dr. Razvan Popescu, membro da ESMO, veio ao Porto falar sobre as atividades daquela sociedade europeia.

De acordo com o oncologista e hematologista neste momento a ESMO é constituída por 10 mil profissionais, representando 130 países.

O principal objetivo da sociedade que representa a Europa é “melhorar a qualidade dos cuidados oncológicos, principalmente a quatro níveis”. São eles a educação, os jovens oncologistas, parcerias e estudos clínicos.

Numa alusão ao Dr. Paulo Cortes, representante português da ESMO, o Dr. Razvan Popescu salientou o seu “importante papel” no aumento da colaboração com a SPO.



## Testemunhos

**Prof. Dr. Jorge Maciel Barbosa**  
Presidente da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

“Quis a atual Direção da Sociedade Portuguesa de Oncologia dar um passo em frente e organizar o 13.º Congresso Nacional de Oncologia em torno de sessões organizadas pelas diferentes sociedades científicas implicadas no tratamento da doença oncológica e por grupos multidisciplinares nacionais organizados em torno de patologias oncológicas específicas.

O seu objetivo, que a Sociedade Portuguesa de Cirurgia entusiasticamente comunga, é certamente fomentar a cooperação entre os vários centros nacionais de modo a que, para além da tradicional partilha de resultados e experiências, avancem na organização de registos nacionais e ensaios clínicos multicêntricos que se possam traduzir num aumento da contribuição nacional para a evidência em que desejavelmente se deve basear a prática da Oncologia.”

**Dr. Jorge G. Pereira**

Presidente da Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear

“Sendo a Sociedade Portuguesa de Medicina Nuclear (SPMN) um dos veículos que divulgam a *lex artis* na área, foi muito importante a nossa presença no 13.º Congresso Nacional de Oncologia. Esta foi uma oportunidade para a divulgação científica do crescente interesse e pertinência da utilização dos meios disponibilizados pela Medicina Nuclear, na área da Oncologia. A Medicina Nuclear, como imagem molecular e metabólica, permite não só a ajuda no diagnóstico, mas evidencia uma importância crescente no seguimento em Oncologia.”

**Enf.ª Cristina Lacerda**

Presidente da Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

“É com satisfação que a Associação Portuguesa de Enfermagem Oncológica (AEOP) aceitou o convite da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) para integrar o seu 13.º Congresso Nacional de Oncologia, subordinado ao tema ‘Perspetiva multidisciplinar e multiprofissional da Oncologia’. Acreditamos que apenas com a junção concertada da ação das diversas disciplinas para a definição da prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e na palição do cancro poderemos adotar programas eficazes no combate a esta doença. Assim o programa deste Congresso manifestou ser de particular relevância atendendo ao atual contexto político económico onde a união dos diversos profissionais de Saúde tem um papel fundamental para enfrentarmos os desafios e as adversidades que todos temos de responder pondo sempre os interesses do doente oncológico/família em primeiro lugar.”

**Dr. Daniel Pereira da Silva**

Presidente do Grupo Português de Estudo do Cancro do Ovário

“Gostaria de salientar a importância deste acontecimento que é o 13.º Congresso Nacional de Oncologia. Em primeiro lugar, todos não somos demais. Depois, e de uma vez por sempre é importante terminar com a atitude comum no nosso país de estarmos isolados, de não partilharmos as nossas experiências e saberes. Este congresso foi uma grande oportunidade e o GPECO participou com muito entusiasmo. É uma iniciativa que saudamos e que gostamos de chamar a atenção para a sua importância, e por isso salientamos e enaltecer a comissão organizadora, a SPO e o seu presidente, Dr. Joaquim Abreu de Sousa. Somos um grupo recente, não queremos existir só para nós. Queremos existir prioritariamente em benefício do doente, mas também para gaudir dos profissionais. Este contributo é de grande valia e eu espero que seja o primeiro de muitos.”

**Dr.ª Ana Pais**

Presidente do Grupo de Estudos de Cancro e Trombose

“A multidisciplinaridade da oncologia é a essência do GESCAT e deste congresso. Juntamente com a Sociedade Portuguesa de Oncologia, acreditamos que a colaboração entre todos é essencial para o sucesso deste projeto.”

**Dr. Fernando Barata**

Presidente do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

“Enorme satisfação e responsabilidade foram os sentimentos vivenciados pela Direção do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECPP) face ao amável convite para estar no Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO). Escolhemos para a nossa participação no Congresso da SPO três temas: o rastreio, as novas terapêuticas biológicas e as novas atitudes e opções face à progressão com estas terapêuticas. Partilhámos experiências e saberes tendo o doente com cancro do pulmão como o elemento chave da nossa união. Porque o futuro é de esperança, vamos procurar cada um de nós levar cada doente tão longe quanto cientificamente possível. O sonho comanda a vida.”

**Dr.ª Maria José Passos**

Presidente do Intergrupo Português de Melanoma

“Foi com prazer que aceitei o amável convite do Dr. Joaquim Abreu de Sousa para presidir à mesa sobre o ‘Tratamento do melanoma em 2014’, que decorreu no dia 14, durante o 13.º Congresso Nacional de Oncologia. Este Congresso ficará marcado pela primeira apresentação pública do Intergrupo Português de MM (IPM), num encontro organizado pela Sociedade Português Oncologia. Saúdo esta iniciativa, pois considero de extrema importância a parceria entre as diferentes sociedades médicas.”



**Dr. Fernando Calais da Silva**

Coordenador do Grupo Português Génito-Urinário

“Foi com muito prazer que, como coordenador do GPGU, estive presente como moderador na sessão Grupo Português Génito-Urinário/Associação Portuguesa de Urologia, neste 13.º Congresso Nacional, evento que apresentou o estado da arte da Oncologia em Portugal. Tratou-se de um fórum que permitiu a todos os profissionais envolvidos, a troca de ideias e a partilha de perspetivas sobre as melhores abordagens terapêuticas com o objetivo final de mais eficácia na gestão do doente e da doença.”



publicação  
científica

# artigo de revisão

## Carcinoma das células de Merkel

### *Merkel cell carcinoma*

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse nem financiamento para a realização do artigo.

Data de Submissão: 29 de junho de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

#### Autores

Ana Maria Oliveira<sup>1</sup>, Fernando Gomes<sup>2</sup>, Mascarenhas Araújo<sup>3</sup>

#### Filiação e Instituição

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Gastrenterologia, Serviço de Gastrenterologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia, Serviço de Oncologia Médica, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna, Serviço de Medicina I, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

#### Correspondência

Ana Maria Freire de Oliveira  
Rua Alfredo Roque Gameiro n<sup>o</sup>4, 1<sup>o</sup> esquerdo,  
2675-277 Odivelas  
anaoliveira.fml@gmail.com

#### Resumo

O carcinoma das células de Merkel é uma neoplasia primária da pele com diferenciação neuroendócrina. Trata-se de um tumor raro, agressivo, e afeta principalmente os idosos. As áreas heliotrópicas são as mais atingidas. O diagnóstico tem por base a imunohistomorfologia. O tratamento é multidisciplinar, mas a cirurgia, isoladamente ou em combinação com a radioterapia, é a fundamental no tratamento das formas localizadas/regionais. A quimioterapia é usada em caso de doença disseminada, ou localmente avançada.

**Palavras chave:** carcinoma das células de Merkel, neoplasia rara da pele, tratamento multidisciplinar

#### Abstract

*Merkel cell carcinoma is a primary skin cancer with neuroendocrine differentiation. This is a rare, aggressive tumor which mainly affects elderly Caucasians. Sun-exposed areas, such as head and neck are the most affected. To achieve a correct diagnosis, histological and immunohistochemistry evaluation are essential.*

*Treatment is multidisciplinary, but surgery alone or in combination with radiotherapy, is the cornerstone of the treatment of localized/regional forms of the tumor. Chemotherapy may be used in cases of disseminated disease, albeit with temporary effect.*

**Keywords:** *Merkel cell carcinoma, rare primary skin cancer, multidisciplinary treatment*

O carcinoma das células de Merkel (CCM) também designado de carcinoma trabecular, neoplasia anaplástica<sup>1</sup> da pele, carcinoma neuro-endócrino primário da pele, Merkeloma<sup>2</sup>, carcinoma das células de “murky”<sup>3</sup> ou apudoma cutâneo<sup>3</sup> é uma entidade descrita pela primeira vez nos Estados Unidos por Cyril Toker em 1972<sup>4</sup>.

A histogénese do CCM é controversa. Tem sido proposto que esta neoplasia deriva das células de Merkel<sup>2,5</sup> devido às características comuns entre as células de Merkel e as células tumorais (tabela 1). No entanto, dado existirem algumas diferenças existem outras hipóteses alternativas.

Argumentos a favor	Argumentos contra
Semelhança morfológica	Diferente localização: as células de Merkel encontram-se na epiderme; o CCM é originado essencialmente na derme e tecido subcutâneo
Alguns marcadores celulares comuns (enolase específica do neurónio)	Nem todos os marcadores celulares são comuns
	Ausência de neuroproteínas filamentosas nas células de Merkel (presentes nas células tumorais)

Tabela 1: Argumentos a favor e contra a origem do CCM a partir das células de Merkel

Uma das quais é a de que o tumor se origina de células estaminais que adquirem características neuroendócrinas durante a oncogénese; a presença ocasional de diferenciação escamosa ou écrina nestes tumores também sugere origem estaminal<sup>2</sup>. Outra hipótese é a origem do tumor a partir de células dérmicas neuroendócrinas<sup>5</sup>.

Trata-se de uma neoplasia rara, correspondendo a menos de 1 % de todas as neoplasias malignas da pele. No entanto, nos últimos 20 anos, a sua incidência tem vindo a aumentar<sup>6</sup>. Nos Estados Unidos, a incidência triplicou entre 1986 e 2001 (aumentou de 0,44 casos por 100000 habitantes em 1986 para 1,15 casos por 100000 habitantes em 2001)<sup>7</sup>. Estima-se que no ano de 2007, tenha havido 1500 novos casos nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Este aumento na incidência deve-se ao aumento da esperança média de vida, a uma maior exposição solar<sup>8</sup>, a um aumento do número de doentes imunocomprometidos e a uma maior capacidade diagnóstica (usando a citoqueratina 20, um marcador histológico muito sensível)<sup>8,9</sup>. Antes da utilização da imunohistoquímica, muitas das neoplasias das células de Merkel eram erradamente designadas de linfoma<sup>9,10</sup>, melanoma ou carcinoma indiferenciado<sup>10</sup>.

A neoplasia das células de Merkel é mais comum ao nível da cabeça e pescoço<sup>5,11,12,13,14,15,16</sup> (45%<sup>14,15</sup>), seguida dos membros superiores<sup>13,14,15,16</sup> (21%<sup>14,15</sup>) membros inferiores<sup>13,14,16</sup> (15,3%<sup>14</sup>) e tronco<sup>13,14,15,16</sup> (11,7%<sup>14</sup>).

Geralmente, ocorre em áreas da pele lesadas pelo sol<sup>15</sup>. As neoplasias são frequentemente encontradas na proximidade de outras lesões da pele como carcinoma de células escamosas, basalioma, queratose solar e lentigo maligno<sup>17</sup>. Embora vários estudos tenham demonstrado que não havia predileção por género<sup>18</sup>, o estudo recente, efectuado por Jorge Albores-Saavedra *et al*, (com base em dados do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos), que incluiu 3870 doentes com neoplasia de células de Merkel, mostrou que o tumor era significativamente mais comum em homens (61,5%) que em mulheres (38,5%)<sup>16</sup>. Esta diferença foi também verificada num estudo retrospectivo com 5823 doentes em que 61,3% eram do sexo masculino e 38,7% do sexo feminino<sup>14</sup>.

A idade média do diagnóstico é de 76 anos para as mulheres e de 73,6 anos para os homens, sendo raro abaixo dos 50 anos<sup>14,16</sup>. Quando tal acontece, normalmente associa-se a estados de imunodeficiência, como a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana<sup>1,12</sup>, ou doentes sujeitos a imunossupressão<sup>1</sup> ou com neoplasias de células B<sup>12</sup>.

A apresentação clínica é inespecífica<sup>12</sup>. Normalmente, pelo menos na fase inicial, apresenta-se como uma lesão eritematosa<sup>19</sup>, indolor, avermelhada/azul/violácea, de crescimento rápido<sup>19</sup>. Raramente, pode ulcerar<sup>20,21</sup>.

As suas características clínicas mais comuns foram usadas para criar o termo AEIOU: Assintomático; Expansão rápida (< 3 meses), Imunodeprimido; Idade superior a 50 anos; Local exposto à radiação ultra-violeta<sup>14</sup>.

Recentemente, o poliomavírus das células de Merkel tem sido implicado na patogénese deste tumor<sup>22,23,24</sup>. Este vírus é detectável em aproximadamente 80% dos CCM, integrando-se no DNA do tumor (integra-se na região 3p14 e promove a carcinogénese alterando a actividade das proteínas supressoras de tumor e das proteínas reguladoras do ciclo celular)<sup>23,24</sup>.

O diagnóstico de neoplasia de células de Merkel é feito através de biopsia, estudo histológico com coloração de hematoxilina – eosina e técnicas imunohistoquímicas<sup>21,25</sup>.

Na coloração com hematoxilina-eosina, a histologia típica consiste em pequenas células com citoplasma escasso<sup>22,26</sup>, núcleos uniformes<sup>26</sup> com cromatina normalmente disposta num padrão em “sal e pimenta”<sup>26</sup>.

Histologicamente, pode ser classificado em três subtipos: intermédio (subtipo mais frequente), trabecular e de pequenas células<sup>12</sup>. No entanto, esta classificação é reservada para estudos histológicos<sup>12</sup>.

As colorações imunohistoquímicas confirmam o diagnóstico<sup>22</sup>. As células neoplásicas expressam marcadores epiteliais e neuroendócrinos, uma característica única que ajuda a distinguir esta neoplasia de outras entidades<sup>11</sup>.

Neoplasia	Marcadores imunohistoquímicos			
	CK-20	CK-7 e TTF-1	Antígeno comum leucocitário	S-100
Carcinoma das células de Merckelase	+	-	-	-
Carcinoma pulmonar de pequenas células	-	+	-	-
Linfoma	-	-	+	-
Melanoma	-	-	-	+

Tabela 2: Painel imunohistoquímico<sup>12</sup>

O marcador mais usado é a citoqueratina 20. Trata-se de um marcador muito sensível para CCM uma vez que é positivo<sup>27</sup> em 89-100% dos tumores<sup>25</sup>. Apresenta um padrão característico de ponteados perinuclear da citoqueratina<sup>28</sup>.

Outros marcadores epiteliais incluem as citoqueratinas<sup>8,18,19,15</sup>. Os marcadores neuroendócrinos incluem a enolase específica do neurónio (NSE), cromogranina A, sinaptofisina, proteína do neurofilamento e CD56<sup>11,25</sup>. A maior parte dos doentes apresenta-se com doença clinicamente localizada<sup>21,29</sup>. No entanto, progride rapidamente<sup>12</sup> com metástases precoces para os gânglios regionais<sup>2,12,21,23</sup> ou distantes<sup>2,21</sup>. As metástases são mais frequentes para os gânglios linfáticos (60%), seguidos de pele (30%), pulmão (23%), sistema nervoso central (18%), osso (15%) e fígado<sup>5</sup>.

Para o estadiamento da neoplasia das células de Merkel, até há pouco tempo, havia cinco tipos<sup>30</sup>, conflituosos entre si (apresentavam várias diferenças como a dimensão do tumor que corresponde a diferentes T), o que impedia a comparação entre dados e análise dos resultados<sup>21</sup>. Recentemente, introduziu-se um novo sistema de estadiamento, unifi-

T	N	M
Tx tumor primário não pode ser acedido	Nx gânglios regionais não podem ser acedidos	Mx metástases distantes não podem ser acedidas
Tis tumor primário in situ	N0 sem metástases nos gânglios regionais	M0 sem metástases distantes
T1 tumor primário ≤2cm	cN0 sem gânglios detetados clinicamente	M1 metástases distantes
T2 tumor primário >2cm ≤ 5cm	cN1 gânglios detetados clinicamente	M1a pele distante, tecido subcutâneos distantes ou gânglios linfáticos distantes
T3 tumor primário >5cm	pN0 gânglios negativos por exame patológico	M1b pulmão
T4 tumor primário invade osso, músculo, fascia ou cartilagem	pNx gânglios não avaliados por exame patológico	M1c todas as outras vísceras
	N1a micrometástases	
	N1b macrometástases	
	N2 metástases em trânsito	

Tabela 3: Critérios TNM para a neoplasia das células de Merkel de acordo com o primeiro sistema de estadiamento consensual<sup>14</sup>

“N0” significa gânglios negativos por clínica, exame anátomo-patológico ou ambos. A deteção clínica de doença ganglionar pode ser via inspeção, palpação e/ou imagiologia. “cN0” é usado apenas em doentes que não foram submetidos a estadiamento ganglionar por exame anátomo-patológico. Micrometástases são detetadas após linfadenectomia sentinela ou electiva. Macrometástases são definidas como metástases ganglionares detectáveis clinicamente confirmadas por exame anátomo-patológico por biopsia ou linfadenectomia terapêutica. “Metástases em trânsito” significa tumor distinto da lesão primária e localizado entre a lesão primária e os gânglios linfáticos de drenagem regionais ou distal à lesão primária

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	pN0	M0
IB	T1	cN0	M0
IIA	T2/T3	pN0	M0
IIB	T2/T3	cN0	M0
IIC	T4	N0	M0
IIIA	Qualquer T	N1a	M0
IIIB	Qualquer T	N1b/N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 4: Estádios para a neoplasia das células de Merkel de acordo com o primeiro sistema de estadiamento consensual<sup>14</sup>

cador, cujo objetivo é permitir uma linguagem *standard* usada para descrever o CCM e o seu prognóstico. A principal diferença entre este sistema e os anteriores é o método de determinação do status do gânglio<sup>14</sup>.

O fator mais importante preditivo de sobrevivência é o estágio da doença<sup>16</sup>. Com base neste sistema de estadiamento, a taxa de sobrevivência a 5 anos oscilou entre 79% estágio IA (60% estágio IB, 58% estágio IIA, 49% estágio IIB, 47% estágio IIC, 42% estágio IIIA, 26% estágio IIIB) e 18% estágio IV num estudo efectuado com 5823 doentes com CCM<sup>14</sup>.

O tratamento da neoplasia das células de Merkel é multidisciplinar<sup>2,20,26</sup>.

A excisão local alargada com margens negativas (livres de tumor de pelo menos 2-3 cm, segundo alguns autores<sup>12,13</sup>; outros consideram que 1-2 cm de margem<sup>2,15,26</sup> são suficientes) é o tratamento cirúrgico de eleição na doença localizada<sup>2,12,28</sup>. A cirurgia micrográfica de Moh é útil para o melhor controlo local<sup>5,26</sup>.

Num estudo efetuado entre 1997 e 2004, com 122 doentes, verificou-se que a biopsia do gânglio sentinela detectou gânglio positivo em 1/3 dos doentes cujos tumores teriam sido sub-estadiados pela clínica e imagiologia<sup>9</sup>.

A biopsia do gânglio sentinela deverá ser efetuada de forma rotineira em todos os doentes que se apresentam com doença apenas localmente<sup>8</sup>. Se o gânglio sentinela for positivo, dever-se-á proceder à disseção ganglionar completa e/ou radioterapia<sup>9,14</sup>. A quimioterapia raramente é usada em contexto adjuvante dado que não há ensaios randomizados neste contexto<sup>2,17</sup>.

A disseção ganglionar e a radioterapia sobre as cadeias ganglionares, no caso de envolvimento ganglionar, aumentam a sobrevivência livre de doença mas os ensaios não mostram que aumentem a sobrevivência global. A radioterapia pode ser usada como tratamento primário<sup>7</sup>, quando a cirurgia não é possível, quando o doente recusa ou quando a cirurgia resultaria em grande morbilidade<sup>12</sup>.

O carcinoma das células de Merkel é quimiossensível mas raramente curável em doentes com metástases ou tumores localmente avançados<sup>2,6</sup>.

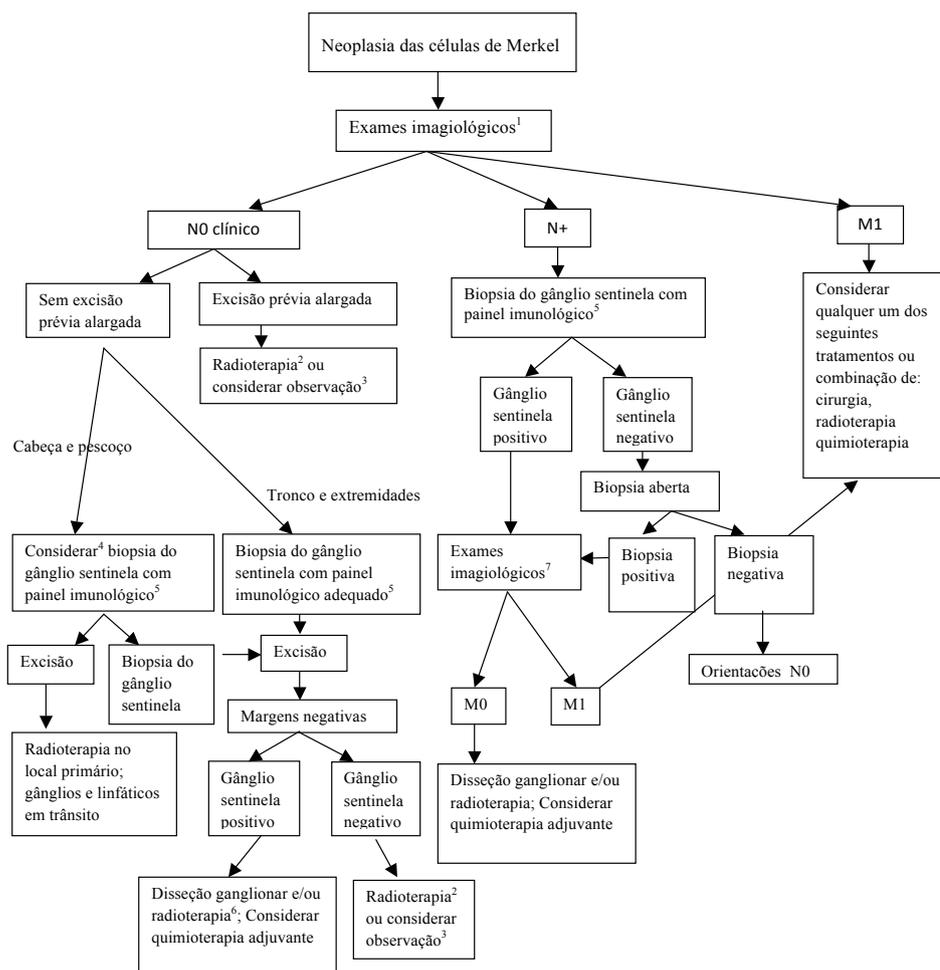


Diagrama 1: Diretrizes para o tratamento da neoplasia das células de Merkel (adaptado das orientações clínicas de National Comprehensive Cancer Network 2010)<sup>25</sup>

<sup>1</sup> Os exames imagiológicos (TC, RM ou PET-TC) podem ser usados para avaliar a possibilidade de metástases cutâneas de um carcinoma neuroendócrino primário não cutâneo (carcinoma de pequenas células do pulmão), especialmente em casos em que CK-20 é negativo. Podem ser úteis na detecção de metástases à distância.

<sup>2</sup> Radioterapia aplicada no local primário, área de metástases em trânsito (quando possível) e/ou gânglios de drenagem.

<sup>3</sup> Considerar observação do local onde estava o tumor em casos em que o tumor primário é pequeno, largamente excisado, sem outros factores de risco adversos.

<sup>4</sup> Devido ao elevado número de falsos negativos, a biopsia do gânglio sentinela nem sempre é feita na cabeça e no pescoço, tendo, no entanto, significado prognóstico.

<sup>5</sup> O painel imunológico deverá incluir preferencialmente a citoqueratina 20 e pancitoqueratins (AE1/AE3).

<sup>6</sup> Para os gânglios que são positivos apenas por métodos imunohistoquímicos mas não por hematoxilina-eosina, considerar a radioterapia como o único tratamento para os gânglios de drenagem.

<sup>7</sup> Os exames imagiológicos (TC, RM ou PET-TC) podem ser usados para avaliar a extensão do envolvimento dos gânglios linfáticos e/ou órgãos viscerais.

Os esquemas de quimioterapia mais usados são a cisplatina ou carboplastina com ou sem adição de etoposido. O topotecano tem sido usado em determinadas circunstâncias, nomeadamente em doentes idosos<sup>25</sup>.

O *follow-up* deve ser clínico, com especial atenção para a observação da pele e dos territórios ganglionares acessíveis à inspeção no sentido de diagnosticar precocemente lesões de recidiva local ou loco-regional potencialmente ressecáveis e de diagnosticar outros tumores cutâneos ocasionalmente associados a carcinoma de células de Merkel<sup>25</sup>.

## Referências

- 1 Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin.Oncol.*2007 Feb; 34(1):51-6
- 2 Poulsen, Michael, Merkel Cell Carcinoma of Skin: Diagnosis and Management Strategies, *Drugs & Aging: 2005, Volume 22, Issue 3, pp 219-229*
- 3 Bailey, Thomasina L. et al, Clinical emergence of neurometastatic merkel cell carcinoma: a surgical case series and literature review, *J Neurooncol*, 5 July 2010
- 4 Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin. *Arch Dermatol.* 1972;105(1):107-110.
- 5 Luaces Rey R, Fernández Alba J, Martín R, García Rozado A, Paradelo S, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: report of seven cases, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Jun 1;13(6):E390-4.
- 6 Guihard S, Noël G. Merkel cell carcinoma, role of radiotherapy and literature review, *Cancer Radiother.* 2009 Jan;13(1):47-54. Epub 2008 Aug 20.
- 7 Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends, *J Surg Oncol.* 2005 Jan 1;89(1):1-4.
- 8 Alam M. Management of Merkel cell carcinoma: What we know, *Arch Dermatol.* 2006 Jun;142(6):771-4.
- 9 Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature, *Arch Dermatol*, 2006; 142:685-690
- 10 Nghiem P, Jaimes N. Merkel cell carcinoma: Chapter 120. In Wolff K, Katz S, Goldsmith L, Gilchrist B, Leffell D, Paller A eds, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; 7th Edition.* New York, NY: McGraw-Hill, 2007
- 11 Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol.* 2009 Jul;161(1):90-4.
- 12 Koljonen V. Merkel cell carcinoma, *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4:7doi:10.1186/1477-7819-4-7
- 13 Brissett AE, Olsen KD, Kasperbauer JL, Lewis JE, Goellner JR, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: a retrospective case series, *Head Neck.* 2002 Nov;24(11):982-8.
- 14 Lemos, B. Pathological nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system, *J Am Acad. Dermatol*, November 2010
- 15 Mikolyzk DK, Bednar MS. Merkel cell tumor of the hand: report of two cases, *J Hand Surg Am.* 2008 Mar;33(3):404-6.
- 16 Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study, *Journal of Cutaneous Pathology*, volume 37, Issue 1, pages 20-27, January 2010
- 17 Veness MJ, Morgan GJ, Gebbski V: Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2005, 27:208-216.
- 18 Acebo E, Vidaurrazaga N, Varas C, Burgos-Bretones JJ, Díaz-Pérez JL. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 11 cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Sep;19(5):546-51.
- 19 Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States, *J Am Acad Dermatol.* Nov 2003;49(5):832-41
- 20 Nghiem, Paul, Merkel cell carcinoma: diagnosis, management and controversies, February 3, 2008, American Academy of Dermatology Annual Meeting San Antonio
- 21 Nghiem P, Sober A, Lemos B. Merkel cell carcinoma, Chapter 30. In Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A eds, *AJCC Cancer Staging manual*, 7th ed, New York, Springer 2010
- 22 Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma, *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Nov;134(11):1711-6.
- 23 Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J, Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment, *J Cancer Res Ther.* 2010 Jul-Sep;6(3):382-4
- 24 Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, Cahill KW, Iyer JG, et al. Antibodies to merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in merkel cell carcinoma patients, *Cancer Res.* 2010 Nov 1;70(21):8388-97. Epub 2010 Oct 19.
- 25 Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK. Merkel cell carcinoma, *NCCN Practice Guidelines in Oncology, V.I.2012*
- 26 Zembowicz, A. Merkel Cell Carcinoma, *Mihm's Dermatopathology*, February, 07, 2002
- 27 Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma, *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1587-90.
- 28 Smith, Paula D., Patterson, James W., Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin), *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (Suppl 1):S68-S78
- 29 Zampetti A, Feliciani C, Massi G, Tulli A. Updated review of the pathogenesis and management of Merkel cell carcinoma, *J Cutan Med Surg.* 2010 Mar-Apr;14(2):51-61.
- 30 Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck.* 2007;29:249-57
- 31 Iyer JG, Koba S, Nghiem P. Toward better management of merkel cell carcinoma using a consensus staging system, new diagnostic codes and a recently discovered virus, *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Dec;100 Suppl 2:49-54.
- 32 Wobser M, Kürzinger N, Ugurel S, Bröcker EB, Becker JC, Therapy of metastasized Merkel cell carcinoma with liposomal doxorubicin in combination with radiotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Jun;7(6):521-5.

## artigo opinião

## Diretrizes de Intervenção na Psico-Oncologia

### Conflitos de Interesse

Nada a declarar

Data de Submissão: 20 de maio de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

### Autores

Liliana Pilha

### Filiação

Psicóloga Clínica e da Saúde. Estagiária profissional na Liga dos Amigos do Hospital de Elvas. Mestre em Psicologia Clínica e da Saúde pela Universidade Beira Interior (UBI) e licenciada em Ciências Psicológicas pelo Instituto Superior das Ciências do Trabalho e da Empresa – Instituto Universitário (ISCTE-IUL).

### Financiamento

Trabalho desenvolvido com base no estágio realizado no serviço hospital de dia do Hospital de Santa Luzia de Elvas (Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano - ULSNA, E.P.E.).

### Correspondência

Liliana Sofia Gervásio Pilha  
Rua Vicente Besugo, nº 14  
7350-501 Vila Boim  
963 074 925  
liliana.pilha@gmail.com

### Resumo

O diagnóstico de uma doença oncológica é um assunto difícil de abordar, seja para o doente como para as pessoas mais próximas. Comunicar e partilhar sentimentos é fundamental na demonstração de apoio para com o doente e imprescindível na dura batalha a travar contra a doença. A intervenção psicológica tem como objetivo primordial a promoção da adaptação do paciente a este novo acontecimento stressor na sua vida. Este artigo pretende compilar informação científica que guie os profissionais de saúde, da área da psicologia, na sua abordagem com estes pacientes. Poderemos concluir que o cancro representa uma reviravolta na vida dos doentes e familiares próximos, porque exige que se repense na vida, o que por um lado provoca sentimentos de resignação e por outro de esperança. O trabalho do psicólogo estende-se após a morte do paciente.

**Palavras chave:** Cancro, Psico-Oncologia, Psicólogo, Intervenção Cognitivo-Comportamental

### Introdução

*Estar sentado perante um médico e ouvir a palavra “cancro” desperta medos e incertezas<sup>1</sup>.*

O seu diagnóstico acarreta consigo consequências catastróficas, em parte devido à consciência pública desta doença e à sua divulgação pelos media, à sua associação com a morte, bem como aos riscos conhecidos, tratamentos intensivos e efeitos agressivos, à incerteza constante da possibilidade de evolução da doença (recidivas ou novos tumores) e à sua deterioração progressiva e por fim às consequências económicas que este processo acarreta<sup>2</sup>.

As consequências psicológicas centram-se então em respostas emocionais e cognitivas. No primeiro campo, 33% dos doentes com cancro poderão desenvolver depressão<sup>3</sup>, devido a fatores como falta de controlo, mudança de personalidade, raiva e ansiedade, história psiquiátrica prévia, falta de apoio social, idade e a falta de um relacionamento íntimo. Relativamente às respostas cognitivas, o “espírito de luta” tem uma correlação negativa com a ansiedade e depressão, enquanto o fatalismo, impotência e preocupação estão relacionados com o humor deprimido. Os pacientes portadores de cancro, quando se comparam a outros numa situação pior que a sua, melhoram as suas crenças sobre a própria situação, surgindo alguma adaptação cognitiva<sup>4</sup>.

Aquando o início da doença, o cancro é marcado por crenças, comportamentos de risco, *coping* desajustado, representações da doença e consequências psicológicas. Quando o cancro está em progressão surgem os seguintes fatores: stress, mudança de comportamentos e enfrentamento da doença. A intervenção psicológica, aos níveis referidos, terá impacto positivo no aumento do intervalo livre de doença, na recuperação, no aumento da longevidade e essencialmente na melhoria da qualidade de vida<sup>4</sup>.

### Intervenção psicológica no doente oncológico

O diagnóstico de uma doença cancerígena é um tema difícil de abordar, no entanto, comunicar e partilhar sentimentos é fundamental na demonstração de apoio para com o doente e imprescindível na dura batalha a travar contra a doença<sup>5</sup>.

A Psico-Oncologia é uma disciplina que foca o estudo científico do doente com cancro, cujo objetivo passa pelo cuidado psicossocial do paciente oncológico, ajudando a equipa na abordagem desses aspetos.<sup>2</sup> A prática do psicólogo oncológico é exercida ao longo de todo o processo de doença, habilitando o paciente a confrontar-se com o diagnóstico e com as dificuldades decorrentes dos tratamentos, ajudando-o a desenvolver estratégias adaptativas (*coping*) para enfrentar as situações stressantes e compreender o significado da experiência do adoecer<sup>6</sup>.

Nem todos os doentes com diagnóstico de cancro necessitam de acompanhamento psicológico,<sup>3</sup> porque cerca de 50% dos doentes têm uma reação e adaptação normais<sup>2</sup>.

Para os médicos as situações de referência para as quais é necessário um reencaminhamento para o psicólogo são: dificuldades no confronto e adaptação à doença, dificuldades na adesão aos exames médicos, ansiedade, alteração da autoimagem, dificuldade na adesão à terapêutica, assim como na expressão de emoções e sentimentos desajustados<sup>3</sup>. Pensamentos sobre a doença e prognóstico, recorrentes sobre a morte e invalidez constituem a base racional para o uso de intervenções psicossociais na reabilitação de pacientes com cancro<sup>7</sup>.

A intervenção deverá ser delineada consoante o percurso da doença: psicoeducação numa fase inicial de diagnóstico e/ou pré-tratamento, a terapia cognitivo-comportamental (relaxamento, controlo do stress, estratégias de *coping*) durante os tratamentos, o grupo de terapia de suporte numa fase da doença mais avançada e terapia de apoio individual ao longo de todo o percurso da doença<sup>8</sup>.

Pode-se considerar a intervenção psicológica com pacientes oncológicos semelhante à utilizada em situação de crise, onde se destaca o apoio emocional de suporte, informação sobre a doença e tratamento, estratégias de *coping* comportamentais e cognitivas, e técnicas de relaxamento<sup>9</sup>.

A intervenção do psicólogo deverá valorizar as seguintes etapas características da doença: o diagnóstico e tratamento inicial, recidiva e tratamentos combinados, a disseminação e cuidados paliativos, pois são essas fases que ditam as necessidades psicológicas subjacentes tanto por parte do doente como da família<sup>3</sup>.

O psicólogo deverá ter uma postura pró-ativa, procurando uma constante busca de conhecimento sobre a doença oncológica, pois quanto mais informada a pessoa estiver melhor será a intervenção por parte do profissional<sup>6</sup>. Começa-se por enumerar as principais funções de um psico-oncológico:

1. Avaliação psico-oncológica para despiste de psicopatologias associadas;
2. Abordar dificuldades relacionadas com a informação médica dada, tanto ao doente como à família (e.g. conspiração do silêncio, fase da negação);
3. Promover a adaptação à doença;
4. Trabalhar os efeitos secundários dos tratamentos<sup>3</sup>.

É muito importante a escuta ativa, olhar nos olhos, empatia genuína, ao toque suave e a compreensão. Para que se estabeleça uma relação de

confiança com o doente e a família, e para que os mesmos consigam falar sobre si, deve-se ter em conta os seguintes aspetos:

- Cumprimentar o doente e familiares de forma educada e apertar as suas mãos;
- Iniciar a abordagem falando sobre temas gerais com questões abertas, antes de passar para os pessoais;
- Acompanhar as respostas do paciente com mais perguntas;
- Escuta ativa;
- Resumir os pontos importantes do que o paciente diz e devolver as emoções sentidas;
- Adequar a linguagem ao paciente<sup>10</sup>.

É muito importante explorar o que o doente pensa e sente acerca do cancro assim como desmistificar as ideias erróneas subjacentes a isso mesmo<sup>11</sup>.

Ao longo do processo psicoterapêutico deve-se abordar temas como a morte, sensação de perda de controlo, dependência, medo de abandono, perda da identidade, significado da doença e aspetos relativos com o tratamento<sup>2</sup>. O que geralmente preocupa os doentes oncológicos é a falta de controlo sobre a sua própria vida, medos (morte e sofrimento), impotência e fracasso, receio das consequências dos tratamentos<sup>6</sup>. A ideia da sua própria morte torna-se mais tangível e quaisquer sintomas físicos podem ser interpretados como um possível agravamento clínico, com repercussões sobre os níveis de ansiedade<sup>11</sup>. O psicólogo guiará o paciente num processo de ajustamento às novas mudanças da sua vida, pretendendo diminuir ou prevenir a sintomatologia física consequente do processo de doença,<sup>6</sup> não desvalorizando conceitos como a autoimagem e autoestima<sup>12</sup>.

O técnico também deverá estar alerta para as situações onde afigura a “tirania do pensamento positivo”. Este fenómeno surgiu da publicidade que se faz, assumindo-se que não ter uma atitude positiva e ficar deprimido origina um crescimento abrupto do tumor. Esta teoria descreve o paciente oncológico que se sente pressionado (interna e externamente) a expressar apenas emoções ditas positivas, reprimindo assim sentimentos negativos (como se disso dependesse a sua sobrevivência). A maior desvantagem deste fenómeno é o sentimento de culpa que os doentes experienciam por não conseguirem ser positivos, o que pode gerar desconforto e sofrimento. Podendo concluir-se que este “otimismo disfarçado” representa igualmente um mecanismo de defesa face ao impacto psicológico da patologia<sup>13,14</sup>.

A promoção da comunicação, dos laços familiares e a participação do paciente nas tomadas de decisão são pontos essenciais<sup>6</sup>. O envolvimento da família na intervenção psicológica torna-se essencial, pois o impacto no seio da mesma poderá ser tão ou mais nefasto como no próprio doente. Nomeadamente, o impacto no conjugue, que se processa em três áreas distintas: na relação conjugal, no estado emocional e na gestão de lar<sup>9</sup>.

Uma situação frequente é a conspiração do silêncio. Para além do conflito ético, isto gera mau estar entre os profissionais e a família, por isso é essencial a intervenção do psicólogo, sendo que este tem o dever de explorar o assunto com os familiares para compreender o que está por detrás desse pedido e expor a importância do doente estar informado,

porém ao ter maior conhecimento melhor será a sua tomada de decisão. Segundo Path e EngenderHealth não dar ao doente a oportunidade de discutir a sua doença e um plano para a sua morte pode tirar a sua dignidade. Explicar isso aos familiares pode ajudá-los a compreender que, embora comunicar isto seja difícil, normalmente ajuda a todos a lidar melhor com a situação<sup>10</sup>.

### **Intervenção Cognitivo-Comportamental em doentes oncológicos**

As Técnicas Cognitivo-Comportamentais (TCC) têm provado ser as mais eficazes neste campo de intervenção, nomeadamente na redução de mau estar emocional, no controlo dos sintomas físicos e melhoria na qualidade de vida<sup>3</sup>. Segundo a investigação as TCC surtem efeito na qualidade de vida do doente aquando exista uma continuidade, por 6 ou 12 semanas com sessões semanais, após o tratamento inicial para o cancro<sup>7</sup>.

A intervenção psicológica com esta abordagem deverá ter o seu início com a **Psicoeducação**, o que deverá coincidir com a fase de diagnóstico da doença cancerígena<sup>8</sup>. Os conteúdos a abordar durante as sessões de psicoeducação deverão ser: informação sobre a doença, possíveis tratamentos, efeitos secundários e estratégias de *coping* ajustadas<sup>12</sup>. A psicoeducação ensina o doente aspetos sobre a sua doença, o seu tratamento e como lidar com a mesma<sup>15</sup>. Os programas de psicoeducação foram desenvolvidos com o objetivo de dotar os pacientes de informação relevante e competências que aumentem o controlo sobre a doença e fatores psicológicos associados, têm também demonstrado o seu impacto na redução da ansiedade, *stress* e sintomatologia depressiva, e o aumento significativo da qualidade de vida,<sup>16</sup> porque assim o doente sente um maior controle sobre o que lhe está a acontecer, estando informado e mais preparado para agir. Os programas não servem só para triagem de problemas psicológicos, mas também para a melhoria das competências relacionais subjacentes à avaliação e encaminhamento para a intervenção psicossocial<sup>17</sup>.

Serão apresentadas técnicas TCC utilizadas na intervenção psicológica, sendo que não existe uma ordem predefinida, valorizando-se sim as necessidades e prioridades do paciente em questão, porém estas devem acompanhar o doente durante a fase de tratamentos<sup>8</sup>.

A investigação tem demonstrado que as variáveis psicológicas têm um impacto positivo na vivência da doença e na sobrevivência. O **Coping** adequado também facilita o ajustamento psicossocial<sup>3</sup>. A sobrevivência a uma doença cancerígena é influenciada pelo estilo de *coping*, ou seja, está relacionado com a forma como o paciente percebe e lida com o processo de doença. Salientando-se as estratégias de *coping* de aceitação, pois são estas que levam o paciente a assumir uma postura ativa na resolução de problemas e na superação de dificuldades<sup>18</sup>. Os processos de coping associados a estados psicológicos positivos, perante uma doença grave, são: reavaliação positiva (reenquadra-se a situação de forma positiva), *coping* focado no problema dirigido para objetivos (estratégias de procura de informação), crenças e práticas espirituais (procura de significado e sentido), fusão de eventos vulgares com sentido positivo (algum acontecimento significativo que permita receber energias positivas)<sup>9</sup>.

Na técnica da **Reestruturação Cognitiva**, o psicólogo ajuda o paciente a identificar ideias irracionais e interpretações negativas sobre a doença para que consequentemente se reduza o descontrolo emocional, baixa autoestima, problemas de autoimagem, desesperança, etc.<sup>3</sup>. É função do

terapeuta dotar o paciente de mecanismos para que este compreenda e identifique as interpretações erradas, testando a sua (in)eficácia através da exploração das mesmas.

O **Registo de Auto Monitorização** corresponde a uma agenda onde se regista cada ocorrência, identificando os pensamentos negativos, confrontando-o com uma resposta racional e acompanhando os pensamentos e os sentimentos usando escalas analógicas<sup>19</sup>. Por outras palavras, também se poderá designar como o registo de pensamentos disfuncionais onde o paciente terá que registar a situação, o pensamento, sentimentos associados e a resposta racional<sup>20</sup>.

Nas **Técnicas de Distração** pretende-se redirecionar a atenção para evitar a focalização na sintomatologia consequente da doença e dos tratamentos, ou em eventos stressantes<sup>3</sup>. O terapeuta pretende desviar a atenção do doente de sensações dolorosas para focar outro estímulo, diminuindo o desconforto<sup>12</sup>. Na prática, pode-se pedir à pessoa que faça atividades mentais que permitam o desvio do pensamento da doença e dos sintomas, por exemplo quando um doente está muito ansioso na realização da quimioterapia e não é possível fazer atividades que exijam mobilidade, pois não se pode ausentar do local onde está, pede-se então que a pessoa conte mentalmente e aumente-se gradualmente a dificuldade da tarefa. Também resulta se a pessoa focar a roupa que as outras que estão na sala trazem vestida, ou ver quantas pessoas estão de bata, etc., são tudo exemplos que permitem a pessoa abstrair-se dessa ansiedade antecipatória (e.g. que o tratamento vai correr mal e fará reação alérgica) e assim descontrair.

A **Dessensibilização Sistemática** funciona para combater os efeitos colaterais dos tratamentos médicos, isto é combater as náuseas por antecipação e vômitos induzidos pela quimioterapia. Especificamente, nesta técnica o paciente é treinado a relaxar, é exposto a uma hierarquia de situações que geram ansiedade e pede-se, através da imaginação, que relaxe perante as mesmas. Pretende-se que o paciente atinja um estado completo de relaxamento quando confrontado com o estímulo que provoca uma resposta de ansiedade. É importante ressaltar que a dessensibilização sistemática abrange três fases: o treino de relaxamento, a construção de hierarquia e a dessensibilização do estímulo. Para a psicoterapia ser eficaz é necessário “saber ler” os comportamentos dos pacientes e a “contingência com que lhe respondemos”. A combinação do treino do relaxamento muscular progressivo com o treino do relaxamento por imaginação guiada permite o controlo da sintomatologia referida<sup>3</sup>.

As **Técnicas de Relaxamento** são essenciais na abordagem de doentes oncológicos, o seu objetivo prende-se com a redução de sintomatologia psicológica (*stress* ou ansiedade), e física. A técnica da imaginação guiada com relaxamento muscular progressivo permite que o doente sinta um maior controle interno o que, consequentemente, mobilizará os recursos que tem disponíveis para um melhor ajustamento<sup>3,6,21</sup>. Na aplicação prática da técnica da imaginação guiada pede-se então ao doente que imagine algo, pode ser uma imagem que lhe transmita paz (tal como uma imagem que recorde um local, um momento da sua vida, que lhe traga sentimento de conforto), permitindo que o doente se liberte do estímulo que causa desconforto e consiga atingir o bem-estar, através do relaxamento e focando o pensamento nessa viagem pela imaginação. Quanto às técnicas de relaxamento muscular progressivo o objetivo é o mesmo que nas técnicas anteriores. Assim sendo, começa-se por pedir ao doente que feche os olhos, respire devagar e profundamente, para que sinta essa mesma respiração, indo músculo por

músculo relaxando cada membro, consoante a indicação do próprio psicólogo. É essencial fazê-lo num ambiente calmo e tranquilo.

A **Intervenção Terapêutica Não Diretiva** tem por base as carências psicológicas no “aqui e agora”, subdividindo-se em terapia educacional e de apoio, terapia exploratória e interpretativa, e catarse. É o paciente que escolhe as temáticas que quer abordar, pretendendo-se auxiliá-lo a lidar com as emoções associadas às mesmas<sup>3</sup>. É necessário perspicácia por parte do psicólogo para compreender o que está a causar sofrimento ao paciente naquele instante e explorar isso mesmo para que a pessoa consiga atingir o equilíbrio.

Na **Psicoterapia de Apoio**, na mesma linha da intervenção anterior, deverá abordar-se temas delicados<sup>2</sup>. As questões que mais preocupam os pacientes oncológicos e que devem ser foco da intervenção psicoterapêutica são: sensação de falta de controlo sobre a própria existência, temor da solidão e da própria morte, sentimentos de impotência e fracasso, e medo dos efeitos adversos dos tratamentos. Este tipo de psicoterapia deve ter como objetivo melhorar, modificar e atenuar aquilo que é disfuncional e que cause sofrimento ao paciente, que o impeça de utilizar formas adaptativas para lidar com a patologia orgânica, visando uma melhoria na qualidade de vida do indivíduo na constância da doença<sup>6</sup>. Estimular a capacidade de discussão dos seus sentimentos, preocupações, problemas e conteúdos emocionais em circulação é a forma de se aplicar este tipo de psicoterapia<sup>3</sup>.

As **Estratégias de Resolução de Problemas** podem ajudar a identificar problemas que interferem com a vida diária e que contribuem para um quadro depressivo e, assim encontrar maneiras de resolver esses problemas<sup>15</sup>. Por outras palavras, Jacobsen e Hann consideram que estas técnicas permitem que o paciente consiga, numa primeira fase, identificar o problema, elaborar estratégias pessoais para o resolver e, por fim, colocá-las em prática; o que terá muita importância na doença oncológica visto que o paciente está em constante confronto com novas situações ou problemas para os quais terá que tomar decisões<sup>3</sup>. É crucial numa fase inicial o psicólogo auxiliar o paciente na identificação do problema e na listagem das diversas soluções, testando-se cada uma delas para que o doente identifique a melhor. Posteriormente pretende-se que o consiga fazer autonomamente.

Com a **Agenda de Atividades** pretende-se neutralizar a desmotivação, inatividade e preocupação com a depressão, e promover a capacidade de controlo do tempo. A programação do dia-a-dia exige uma certa atividade que previne a imobilidade e focaliza tarefas específicas orientadas para metas. Assim o paciente compreende que a sintomatologia depressiva oscila consoante o seu comportamento, pois as atividades sociais aliviam a disforia. Na prática, conjuntamente com a pessoa, elabora-se por escrito o seu próprio horário (mapa semanal de atividades) para que posteriormente se possa determinar atividades a realizar, incluindo atividades de mestria (e.g. levantar-se cedo, ir passear o cão, etc.)<sup>20</sup>. Este tipo de estratégias permite implementar rotinas e hábitos na vida da pessoa para que se quebre o ciclo vicioso depressivo e consiga ter objetivos de vida, libertando-se da anedonia e recuperar, mesmo que inicialmente com muito esforço, o interesse pelas atividades de vida diárias.

É importante ajudar o paciente a conseguir identificar os estímulos, situações ou outros fatores que antecedem e sigam respostas emocionais problemáticas. A pessoa é ensinada a reduzir a vulnerabilidade à emoção, diminuindo os fatores que contribuem para a angústia emocional, como

uma boa alimentação e hábitos de sono, exercício, abstenção do uso de substância e aumento das atividades prazerosas. Assim o desenvolvimento de estratégia para lidar com o sofrimento é fundamental (e.g. exercícios de distração, auto controlo e respiração)<sup>22</sup>.

### **Intervenção psicológica nos cuidados paliativos**

Na fase terminal os doentes debatem-se com perdas reais que são consequência da doença, todavia também com algumas perdas antecipadas relacionadas com a morte iminente. A sensação de perda de controlo pode aumentar, devido ao agravamento da doença e à presença de sintomas que não se extinguem apesar do tratamento<sup>11</sup>. Reforça-se as singularidades desta fase do processo de doença e dos próprios cuidados paliativos, sendo que determinadas técnicas e aspetos deverão ser melhor explorados, todavia irá apenas abordar-se uma técnica geral.

Para além das técnicas enumeradas anteriormente para a oncologia, destaca-se uma outra essencial nesta fase da doença - o **Counselling**. Este termo é definido como o uso dos princípios da boa comunicação com o objetivo de promover autoconhecimento, aceitação, crescimento emocional e recursos pessoais. O *counselling* pode estar envolvido na resolução de problemas específicos, tomada de decisão, trabalho com os sentimentos ou conflitos internos e melhoria das relações com os outros.<sup>3</sup> Seguindo a linha do *counselling* com o doente numa fase terminal deve-se valorizar os seguintes aspetos:

- Auxílio do paciente no caminho da compreensão do processo de doença e da fase em que se encontra, explorando sentimentos, emoções, medos e significados, preconizando-se a adaptação à própria doença.
- O psicólogo deve tratar o doente como alguém vivo, abordando as suas vivências, reavaliando o seu percurso de vida.
- Trabalhar a morte, sempre ligada aos aspetos vividos em toda a sua vida.
- Trabalhar as perdas, antecipando possíveis dificuldades.
- Manter uma postura de escuta ativa, com uma atitude de disponibilidade, desde o início da relação com o paciente, para detetar atempadamente as necessidades emocionais que vão surgindo com variabilidade.
- Quanto à exploração do tema morte, existe alguma dificuldade na abordagem da temática pelo desconforto que causa, contudo essa é uma etapa fundamental na intervenção com doentes oncológicos e/ou paliativos. Todavia o psicólogo deverá fazê-lo apenas quando o doente e a família estiverem preparados, isto é, quando dão indicações implícitas ou explícitas da necessidade de falar sobre isso, pois se a iniciativa não parte do paciente, este pode-se retrair e não falar abertamente sobre o assunto o que não lhe trará benefícios nem alivia o seu sofrimento ou dúvidas.<sup>3</sup>

Neste contexto, a publicação de Path e EngenderHealth revela-nos tópicos que podem ajudar o doente a morrer em paz e ajudar os seus cuidadores a lidar com sua morte, prevenindo o luto psicopatológico. Segue-se os seguintes pontos:

- 1) Incentivar o doente a falar sobre os seus desejos e sentimentos;
- 2) Falar abertamente sobre o que o doente espera quando a doença progredir;
- 3) Envolver o doente no planeamento e na tomada de decisões;
- 4) Permitir que o doente seja incluído nas conversas e atividades diárias;

- 5) Explicar à família que se vai fazer todo o possível para mantê-lo confortável e sem sofrimento;
- 6) Estar consciente de que, se a pessoa está muito doente, pode preferir estar num lugar tranquilo e familiar;
- 7) Permitir que os seus amigos e familiares estejam por perto (se o doente quiser).<sup>10</sup>

É essencial explicar à família as características da fase de agonia, para que os mesmos estejam preparados para a aproximação da morte, disponibilizando-se conforto e apoio, e ajuda no processo de luto (porque o trabalho do psicólogo não termina com a morte do doente, pois ultrapassa esse momento).<sup>10</sup>

## Conclusão

O cancro representa uma reviravolta na vida das pessoas (paciente e familiares), pois obriga-as subtilmente a repensarem as suas vidas e os seus valores, abrindo espaço tanto para sentimentos de resignação como de esperança. A aceitação da doença e a direção do tratamento dependem principalmente da homeostasia emocional, autoestima elevada e bom suporte de apoio, e são estes fatores que o psicólogo terá como objetivo promover<sup>23</sup>. Mesmo que exista uma luta contra essa consideração, surgem sempre dúvidas e mais dúvidas, reflexões sobre a vida antecedente e futura à doença que afetarão tanto a sua vida como o seu comportamento face à própria doença<sup>24</sup>.

A intervenção psicológica ambiciona essencialmente promover a adaptação do paciente à sua nova condição. Sendo o coping um fator que estabiliza o indivíduo perante um fator stressor, facilita o ajustamento individual ou a adaptação à situação de stress<sup>9</sup>. O sucesso da intervenção e alívio do sofrimento psicológico só é plausível se o psicólogo intervir tanto com o doente como com a família, visto que o equilíbrio do primeiro depende da estabilidade emocional da e na família.

Para finalizar é essencial lembrar que o cancro levanta diversas questões em temáticas delicadas, como a ética, preconceito, reabilitação, luto, vida e morte, por isso é necessário que “haja sensibilização e capacitação dos profissionais para lidar com essas questões, contribuindo assim para a humanização da assistência nesse setor”<sup>23</sup>. Esta valência de intervenção da psicologia exige formação técnica e científica, paralelamente com a capacidade de humanização e sensibilidade para com pessoas numa fase de maior fragilidade e necessitam do apoio, profissional, mas com uma abordagem cuidadosa à pessoa como pessoa com potencial e capacidades (muito mais do que qualquer processo de doença, que não definem a pessoa).

## Referências

1. Barroso S. Conhecer para vencer - A pessoa com cancro. Vol 2. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2007.
2. Almanza-Muñoz J, Holland J. Psico-oncologia: estado atual y perspectivas futuras. *Revista del Institute Nacional de Cancerologia* 2000; 46(3): 196-206.
3. Dias M, Durá E (coord). Territórios da psicologia oncológica. Lisboa: Climepsi Editores, 2002.

4. Ogden J. Psicologia da saúde. Lisboa: Climepsi Editores, 2004.
5. Gervásio H. Conhecer para viver – Falar sobre o cancro. Vol 3. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2007.
6. Venâncio J. Importância da atuação do psicólogo no tratamento de mulheres com câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(1): 55-63.
7. Fors E, Bertheussen G, Thune I, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psycho-Oncology* 2011; 20: 909-918.
8. Carlson L, Bultz B. Benefits of psychosocial oncology care: improved quality of life and medical cost offset. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1-9.
9. Pais Ribeiro J. Introdução à psicologia da saúde. Coimbra: Quarteto, 2005.
10. Path, EngenderHealth. Palliative care for women with cervical cancer: a field manual. New York: Kenyan, 2003.
11. Cardoso G, Luengo A, Trancas B, Vieira C, Reis D. Aspectos psicológicos do doente oncológico. *Psilogs* 2009; 6(2): 8-19.
12. Maia L, Correia C. Consequências psicológicas, estratégias de coping e intervenção na doença oncológica: uma revisão da literatura para aplicação prática. *Psicologia.com.pt - Portal dos psicólogos*, 2008.
13. Menezes N, Schulz V, Peres R. Impacto psicológico do diagnóstico do câncer de mama: um estudo a partir dos relatos de pacientes em um grupo de apoio. *Estudos de Psicologia* 2012; 17(2): 233-240.
14. Peres R, Santos M. Personalidade e câncer de mama: produção científica em Psico-Oncologia. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2009; 25(4): 611-620.
15. National Institute of Mental Health - NIHM. Depression and cancer. Department of Health Human Services National 2011; 11-5002: 1-8.
16. Borralha S, Carvalho M, Ferreira V. Intervenções psicossociais de cariz cognitivo-comportamental no Hospital de Dia de Oncologia do CHBA. In: Pais Ribeiro J, Leal I, Pereira A, Monteiro S (org). *Psicologia da saúde: desafios À promoção da saúde em doenças crónicas*. Lisboa: Placebo Editora, 2012; 22-29.
17. Grassi L, Rossi E, Caruso R, et al. Educational intervention in cancer outpatient clinics on routine screening for emotional distress: an observational study. *Psycho-Oncology* 2011; 20: 669-674.
18. Araújo F, Monteiro S, Torres A. Intervenção psico-educativa em sobreviventes de cancro da mama. In: Pais Ribeiro J, Leal I, Pereira A, Monteiro S (org). *Psicologia da saúde: desafios à promoção da saúde em doenças crónicas*. Lisboa: Placebo Editora, 2012; 8-14.
19. Sturmey P. Cognitive therapy with people with intellectual disabilities: a selective review and critique. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2004; 11: 222-232.
20. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Terapia cognitiva da depressão*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
21. Baider L, Peretz T, Hadani P, Koch U. Psychological intervention in cancer patients: a randomized study. *General Hospital Psychiatric* 2001; 23: 272-277.
22. McMain S, Korman L, Dimeff L. Dialectical behavior therapy and the treatment of emotion dysregulation. *Psychotherapy in Practice* 2001; 57(2): 183-196.
23. Oliveira C, Sousa F, Garcia C, Mendonça M, Menezes I, Júnior F. Câncer e imagem corporal: perda da identidade feminina. *Rev. Rene* 2010; 11: 53-60.
24. Santos D, Vieira E. Imagem corporal de mulheres com câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(5): 2511-2522.

# artigo de revisão

## Mecanismos de reparação do DNA como possíveis alvos terapêuticos

*DNA repair mechanisms as possible therapeutic targets*

### Conflitos de Interesse

Nada a declarar

Data de Submissão: 20 de março de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

### Autores

Augusto Nogueira<sup>1,4\*</sup>, Joana Assis<sup>1,4\*</sup>, Rui Medeiros<sup>1,2,3,4</sup>

\*Estes autores participaram de igual modo neste trabalho

### Filiação e Instituição

<sup>1</sup> Grupo de Oncologia Molecular – CI, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

<sup>2</sup> ICBAS, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup> CEBIMED, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

<sup>4</sup> LPCC, Departamento de Investigação – Liga Portuguesa Contra o Cancro (NRNorte), Porto, Portugal

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Departamento de Investigação da Liga Portuguesa Contra o Cancro (NR-Norte) pelo seu apoio.

### Correspondência

Rui Medeiros

Instituto Português de Oncologia  
Grupo de Oncologia Molecular – CI,  
Edifícios do Laboratório – Piso 4  
Rua Dr. Ant. Bernardino Almeida,  
4200-072 Porto, Portugal.

Tel: +351-22 5084000 (Ext 5414)

Fax: + 351-22 5084001

Email: ruimedei@ipoport. min-saude.pt

### Resumo

Os genomas estão constantemente expostos a agentes endógenos e exógenos, que causam danos no DNA. Os mecanismos de reparação do DNA são vias importantes para a prevenção da carcinogénese, assim como para resposta à terapia. As drogas citotóxicas utilizadas no tratamento de doentes com cancro podem interferir com a atividade do DNA, e a definição de um perfil individual de reparação do DNA pode ser uma importante estratégia para alcançar uma melhor resposta à terapia. Desta forma, a modulação das vias de reparação do DNA apresenta-se como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos no tratamento oncológico.

**Palavras chave:** Danos no DNA, Mecanismos reparação, alvos terapêuticos, inibidores da reparação

### Abstract

*Genomes are constantly exposed to endogenous and exogenous agents that cause DNA damage. DNA repair mechanisms are important pathways in the prevention of carcinogenesis, as well as to therapy response. Cytotoxic drugs used in the treatment of patients with cancer can interfere with DNA activity and the definition of an individual DNA repair profile could be a key strategy to achieve better response to chemotherapeutic treatment. Thus, DNA damage repair pathways modulation could be a promising strategy to the development of new therapeutic targets in oncologic treatment.*

**Keywords:** DNA damage, mechanisms repair, therapeutic targets, repair inhibitors

### Danos no DNA e mecanismos de reparação

O crescimento e a divisão celular requerem uma coordenação regulada por sinais extra e intracelulares que monitorizam e regulam os vários processos que ocorrem durante as diferentes fases do ciclo celular. Para garantir a fidelidade da transmissão da informação genética, as células têm desenvolvido mecanismos complexos, denominados checkpoints que controlam o processo da replicação do DNA, a recombinação/reparação do DNA e a morte celular programada, garantindo que estes mecanismos sejam realizados corretamente<sup>1,2</sup>.

O genoma humano encontra-se constantemente sujeito a agentes genotóxicos que originam diferentes tipos de danos no DNA. A sua precisa replicação e a contínua vigilância da sua integridade são fatores cruciais para a sobrevivência celular e prevenção da carcinogénese<sup>3</sup>. As principais fontes de danos no DNA podem ser classificadas em dois tipos: exógenas (radiação ultravioleta e ionizante e drogas terapêuticas)<sup>4,5</sup> e endógenas (stress oxidativo intracelular e erros na replicação do DNA)<sup>6,7</sup>. A reparação dos diferentes tipos de danos no DNA encontra-se assegurada pelos vários mecanismos de reparação do DNA, que podem atuar independentemente ou muitas vezes interagir entre si. Estas vias de reparação incluem a reparação por excisão de bases (*base excision repair* – BER), reparação por excisão de nucleótidos (*nucleotide*

excision repair – NER), reparação de quebras na cadeia dupla de DNA por recombinação homóloga (*homologous recombination* – HR) ou união terminal não homóloga (*Nonhomologous End Joining* - NHEJ) e ainda reparação por incorreto emparelhamento (*mismatch repair* - MMR)<sup>8</sup> (Figura 1).

da, repara a lacuna resultante. Exemplos de agentes que podem causar estes danos e que servem como um substrato para a NER incluem a radiação UV, cisplatina, benzo(a)pireno e 2-acetilaminofluoreno<sup>10</sup>. A NHEJ e a HR são ambas vias de reparação das quebras de DNA de cadeia

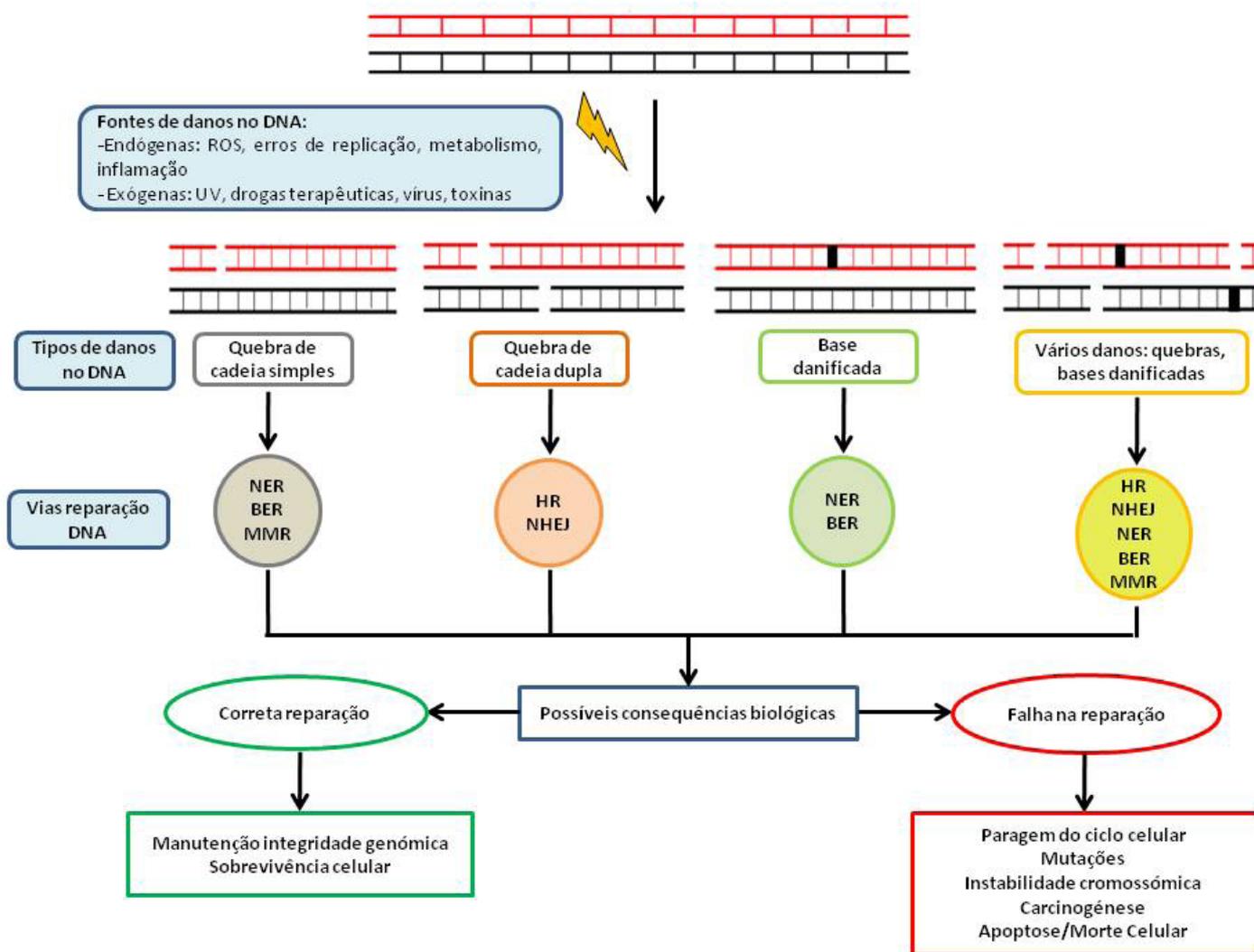


Figura 1: Visão geral dos diferentes tipos de danos no DNA e respetivas vias de reparação (adaptada de Aziz et al.<sup>3</sup>).

A BER é a via responsável pela reparação de danos não volumosos e que não alteram substancialmente a estrutura da hélice da cadeia de DNA. Alguns exemplos destes danos são a alquilação/desaminação das bases e quebras de cadeia simples do DNA. Na presença de uma base danificada, o processo começa pela ação de uma glicosilase de DNA que catalisa a hidrólise da ligação entre a N-glicosil e a base danificada do esqueleto do fosfato-desoxirribose do DNA, causando a excisão da base<sup>9</sup>. Em contraste com a BER, o mecanismo NER reconhece e repara danos volumosos que podem distorcer a estrutura da hélice da cadeia de DNA e que são potencialmente capazes de bloquear a replicação do DNA ou a transcrição. Este mecanismo de reparação remove também as bases danificadas ou inadequadas na cadeia de DNA, como uma parte de um oligonucleótido (geralmente 24-32 pares de bases) e, em segui-

dupla (*Double-strand breaks* - DSBs) formadas direta ou indiretamente, pela ação da radiação ionizante, espécies reativas de oxigénio e uma grande variedade de agentes quimioterapêuticos, tais como bleomicina ou cisplatina. A NHEJ, promove a ligação das duas extremidades do DNA danificado, sem que seja necessária a homologia das sequências entre as duas moléculas de DNA recombinadas. Durante este processo, a degradação limitada das extremidades do DNA ou a captura do DNA podem levar à deleção ou inserção de nucleótidos ou fragmentos de ácidos nucleicos. É, portanto, um processo potencialmente propenso para originar erros<sup>11</sup>. A HR requer homologia das sequências para a reparação das DSBs. Estas sequências homólogas podem ser encontradas nas cromátides irmãs após a replicação do DNA, nos cromossomas homólogos ou nas repetições de DNA<sup>9</sup>. Por fim, a MMR repara o incorreto

emparelhamento de bases e a inserção/deleção de loops que podem ocorrer durante a replicação do DNA, bem como os danos causados por espécies reativas de oxigénio e agentes alquilantes<sup>12</sup>.

Rápidos avanços científicos nos últimos anos têm contribuído significativamente para identificar e compreender a função de proteínas cruciais nos mecanismos de resposta aos danos no DNA. O incorreto funcionamento destes mecanismos de reparação pode levar ao aumento de mutações na linhagem germinativa, à instabilidade genómica e, por último, a um risco aumentado para cancro<sup>13</sup>. A resposta aos danos no DNA é um processo crucial que engloba um conjunto de vias celulares e bioquímicas necessárias à reparação dos danos<sup>14</sup>. Estas vias de sinalização detetam os danos, sinalizam a sua presença e ativam os *checkpoints* do ciclo celular. Deste modo, as células impedem a progressão do seu ciclo celular, dando assim tempo para a reparação do dano ou ativação da morte celular programada (apoptose). Assim, a modulação destas vias moleculares pode afetar a eficácia da terapia<sup>15-17</sup>. Adicionalmente, variações genéticas nos genes de reparação do DNA podem alterar a expressão das respetivas proteínas e, conseqüentemente, ter uma influência na suscetibilidade inter-individual para o desenvolvimento de cancro e afetar a resposta ao tratamento<sup>18</sup>. Neste sentido, a farmacogenómica surge como uma ferramenta útil para prever a eficácia do esquema terapêutico selecionado e a sua tolerância por parte do doente<sup>3,9,14</sup>.

Portanto, a resposta da célula aos danos e a sua capacidade em manter a estabilidade genómica através da reparação do DNA são cruciais para prevenir o desenvolvimento do cancro e a sua progressão<sup>19</sup>. Apesar dos mecanismos de reparação do DNA serem importantes para prevenir o desenvolvimento da carcinogénese, estas vias moleculares estão também envolvidos na resposta ao tratamento, sendo capazes de alterar a eficácia da terapia<sup>20</sup>.

### **Reparação do DNA como alvo para a terapia oncológica**

Muitas das drogas citotóxicas utilizadas no tratamento de doentes com cancro podem interferir com a atividade do DNA, de modo que é necessário compreender como as células respondem aos danos e explorar os mecanismos de reparação para fins terapêuticos. Apesar destes mecanismos atuarem como supressores tumorais, e as proteínas envolvidas nestas vias serem consideradas como *genome caretakers*, um eficaz funcionamento destas vias é prejudicial para a resposta ao tratamento<sup>11, 21</sup>. Tal significa que as células com mecanismos competentes para reparação do DNA são capazes de reparar de forma eficiente os danos, provocados pela radio e quimioterapia, sendo responsáveis pelo desenvolvimento de resistência das células tumorais ao tratamento<sup>3, 22</sup>.

Apesar de todos os avanços científicos registados na última década, a grande maioria dos agentes citotóxicos utilizados no tratamento do cancro mantêm-se constantes, sendo altamente eficientes em células com elevado potencial replicativo. Elevados níveis de dano no DNA têm como consequência a paragem do ciclo celular e a conseqüente morte celular. Adicionalmente, danos que perdurem durante a fase S do ciclo celular podem obstruir a progressão dos mecanismos de replicação do DNA, resultando na formação de DSBs, um dos danos no DNA mais severos<sup>9, 23</sup>.

A resposta celular ao dano, especialmente relacionado com a reparação ou tolerância ao dano, bem como a ativação da apoptose, são elementos

cruciais na determinação da efetividade da maioria das drogas citotóxicas. Contudo, a citotoxicidade das drogas capazes de introduzir danos no DNA pode ser reduzida pela ativação das vias de reparação do DNA, que de forma não desejável serão capazes de eficazmente remover os danos introduzidos, sem que ocorra morte celular. Desta forma, a modulação das vias de reparação do DNA é uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para o tratamento do cancro<sup>23</sup>. Existe um amplo espectro de genes/proteínas envolvidas na modulação da resposta celular ao dano no DNA. Teoricamente, qualquer uma destas poderia servir como alvo para inibição de forma a aumentar a eficácia dos atuais regimes terapêuticos capazes de danificar o DNA [9]. De forma não surpreendente, as proteínas envolvidas nas vias de reparação do DNA tem sido estudadas como possíveis alvos terapêuticos, já que mutações nestes genes podem levar a uma instabilidade genómica acentuada que, em último caso, aumentam a suscetibilidade para cancro<sup>3</sup>.

Células defetivas numa determinada via de reparação do DNA exibem uma sensibilidade aumentada para agentes que introduzam danos no DNA e que sejam normalmente reparadas por essa via. De forma importante, estas vias de reparação podem ser inibidas farmacologicamente para potenciar a eficácia ou especificidade dos agentes anti-neoplásicos. Até à data, pequenas moléculas inibidoras da reparação do DNA têm sido já testadas como sensibilizadores das células tumorais para a terapia. Alguns tumores exibem uma deficiência na reparação do dano, o que fornece uma oportunidade para que proteínas essenciais nestas vias possam ser um alvo para a indução de letalidade sintética<sup>3,23</sup>.

### **Inibidores da reparação do DNA**

O conhecimento sobre a reparação do DNA, desde a formação de danos até às vias capazes de corrigir estes danos, aumentou consideravelmente nos últimos anos. Este conhecimento tem permitido a combinação racional entre agentes citotóxicos e inibidores da reparação do DNA, de forma a potenciar a morte das células tumorais. Perceber quais os danos e as conseqüentes vias de reparação envolvidas permite a utilização de inibidores da reparação para explorar os defeitos específicos das células tumorais. Por outro lado, como muitos tumores são defetivos em vias de reparação e resposta ao dano, o conceito de letalidade sintética pode ser usado para advogar o uso de inibidores da reparação como monoterapia. As vias de reparação do DNA são um alvo ideal para inibição nas células tumorais já que os inibidores podem ser exclusivamente tóxicos para estas células e, por isso ser associados com efeitos secundários mínimos<sup>16,23,24</sup>.

O exemplo mais notável da translação desta hipótese é a utilização de inibidores do PARP-1 (*poly(ADP) ribose polymerase-1*) para tratamento de doentes com cancro da mama e ovário hereditário que apresentam mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*<sup>19,25</sup>. Células com mutações nestes genes são defetivas em termos de reparação pela via HR e apresentam lesões extensivas associadas com a replicação. Embora não apresente uma ação direta na via de reparação BER, a PARP-1 interage com várias proteínas desta via, como XRCC1, atuando como sensor das quebras de DNA<sup>26</sup>. Linhas celulares defetivas na via HR são cerca de 100 a 1000 vezes mais sensíveis aos inibidores de PARP, indicando o seu potencial para serem explorados como tratamentos específicos para tumores com mutações em *BRCA1/2*<sup>19,25</sup>. Estes dados apontam para que seja a combinação

da falha da HR, pela presença de mutações nos genes *BRCA1/2*, e a falta de sinalização pelo PARP, que torna esta terapia extremamente eficaz<sup>26</sup>. Tal como acontece em tumores com mutações nos genes *BRCA1/2*, células defetivas noutras proteínas relacionadas com a reparação (como *RAD51*, *RAD54*, *XRCC2*, *XRCC3*, *ATM*, *ATR* ou *NBS1*) mostraram um aumento na sensibilidade para a inibição por PARP, o que sugere que os inibidores desta proteína podem também ser aplicados no tratamento de vários tipos de neoplasias<sup>25-27</sup>.

## Conclusão

O potencial dos inibidores da reparação do DNA começa a assumir um papel determinante para o futuro da terapia oncológica. Embora a inibição seletiva das vias de reparação do DNA possa ser usada para aumentar a eficácia das drogas citotóxicas, a utilização mais atrativa dos inibidores da reparação baseia-se na sua aplicação, de acordo com o *background* genético das próprias células tumorais, para seletivamente promover a morte celular. Este tipo de terapia parece ser altamente vantajosa quando comparada com a terapia standard, uma vez que provoca efeitos secundários mínimos, embora seja responsável pela indução de lesões altamente tóxicas que estimulam ativamente a morte das células tumorais.

## Referências

- Shtam, T.A., I. Varfolomeeva, E.V. Semenova, and M.V. Filatov, [Human *RAD51* recombinase: the role in the cell cycle checkpoint and cellular survival]. *Tsitologiya*, 2008. **50**(11): p. 958-63.
- Daboussi, F., A. Dumay, F. Delacote, and B.S. Lopez, *DNA double-strand break repair signalling: the case of RAD51 post-translational regulation*. *Cell Signal*, 2002. **14**(12): p. 969-75.
- Aziz, K., S. Nowsheen, G. Pantelias, G. Iliakis, V.G. Gorgoulis, and A.G. Georgakilas, *Targeting DNA damage and repair: embracing the pharmacological era for successful cancer therapy*. *Pharmacol Ther*, 2012 **133**(3): p. 334-50.
- Durante, M. and F.A. Cucinotta, *Heavy ion carcinogenesis and human space exploration*. *Nat Rev Cancer*, 2008. **8**(6): p. 465-72.
- Siddik, Z.H., *Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance*. *Oncogene*, 2003. **22**(47): p. 7265-79.
- Cadet, J., T. Douki, and J.L. Ravanat, *Oxidatively generated base damage to cellular DNA*. *Free Radic Biol Med*, 2010. **49**(1): p. 9-21.
- Friedberg, E.C. and V.L. Gerlach, *Novel DNA polymerases offer clues to the molecular basis of mutagenesis*. *Cell*, 1999. **98**(4): p. 413-6.
- Polo, S.E. and S.P. Jackson, *Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications*. *Genes Dev*, 2011 **25**(5): p. 409-33.
- Lieberman, H.B., *DNA damage repair and response proteins as targets for cancer therapy*. *Curr Med Chem*, 2008. **15**(4): p. 360-7.
- Reardon, J.T. and A. Sancar, *Nucleotide excision repair*. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2005. **79**: p. 183-235.
- Burma, S., B.P. Chen, and D.J. Chen, *Role of non-homologous end joining (NHEJ) in maintaining genomic integrity*. *DNA Repair (Amst)*, 2006. **5**(9-10): p. 1042-8.
- Jiricny, J., *The multifaceted mismatch-repair system*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006. **7**(5): p. 335-46.
- Khanna, K.K. and S.P. Jackson, *DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection*. *Nat Genet*, 2001. **27**(3): p. 247-54.
- Woods, D. and J.J. Turchi, *Chemotherapy induced DNA damage response: Convergence of drugs and pathways*. *Cancer Biol Ther*, 2013 **14**(5).
- Damia, G. and M. D'Incalci, *Targeting DNA repair as a promising approach in cancer therapy*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(12): p. 1791-801.
- Curtin, N., *Therapeutic potential of drugs to modulate DNA repair in cancer*. *Expert Opin Ther Targets*, 2007. **11**(6): p. 783-99.
- Ding, J., Z.H. Miao, L.H. Meng, and M.Y. Geng, *Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems*. *Trends Pharmacol Sci*, 2006. **27**(6): p. 338-44.
- Synowiec, E., J. Stefanska, Z. Morawiec, J. Blasiak, and K. Wozniak, *Association between DNA damage, DNA repair genes variability and clinical characteristics in breast cancer patients*. *Mutat Res*, 2008. **648**(1-2): p. 65-72.
- Farmer, H., N. McCabe, C.J. Lord, et al., *Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy*. *Nature*, 2005. **434**(7035): p. 917-21.
- Kelland, L., *The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(8): p. 573-84.
- Kinzler, K.W. and B. Vogelstein, *Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers*. *Nature*, 1997. **386**(6627): p. 761, 763.
- Christmann, M., M.T. Tomicic, W.P. Roos, and B. Kaina, *Mechanisms of human DNA repair: an update*. *Toxicology*, 2003. **193**(1-2): p. 3-34.
- Helleday, T., E. Petermann, C. Lundin, B. Hodgson, and R.A. Sharma, *DNA repair pathways as targets for cancer therapy*. *Nat Rev Cancer*, 2008. **8**(3): p. 193-204.
- Kling, J., *PARP inhibitors blaze a trail in difficult-to-treat cancers*. *Nat Biotechnol*, 2009. **27**(9): p. 784-6.
- Bryant, H.E., N. Schultz, H.D. Thomas, et al., *Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase*. *Nature*, 2005. **434**(7035): p. 913-7.
- Kelley, M.R. and M.L. Fishel, *DNA repair proteins as molecular targets for cancer therapeutics*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008. **8**(4): p. 417-25.
- McCabe, N., N.C. Turner, C.J. Lord, et al., *Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition*. *Cancer Res*, 2006. **66**(16): p. 8109-15.

**caso  
clínico****Tumor estromal gastrointestinal do  
duodeno manifestando-se como grande  
massa abdominal***Duodenal gastrointestinal stromal tumor manifesting as  
large abdominal mass***Conflitos de Interesse**

Nenhum

Data de Submissão: 15 de março de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

**Autores**<sup>1</sup>Luiz Schein, <sup>2</sup>Mariane Pasquali, <sup>3</sup>Adriana Martins<sup>4</sup>Ricardo Farias, <sup>5</sup>Bruna Borlani**Instituições**<sup>1</sup> Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande. Preceptor da Pós Graduação do Hospital Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande. Rio Grande, Rs, Brasil.<sup>2</sup> Estudante de medicina da Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, Rs, Brasil.<sup>3</sup> Estudante de medicina da Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, Rs, Brasil.<sup>4</sup> Estudante de medicina da Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, Rs, Brasil.<sup>5</sup> Estudante de medicina da Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande, Rs, Brasil.**Filiação**

Hospital Associação de Caridade Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande, Brasil. Programa de Residência em Clínica Médica.

**Financiamento**

Nenhum

**Correspondência**Luiz Eduardo Schein  
leschein2@gmail.com  
(053)99716666  
Rua Akidaban, 684.**Resumo**

Tumor estromal gastrointestinal é um tumor mesenquimal do trato gastrointestinal. Ocorrem em qualquer parte do tubo digestivo, no entanto as localizações mais comuns são estômago e intestino delgado. Sua real incidência ainda é pouco conhecida. Ele afeta preferencialmente adultos por volta dos 60 anos. Sua apresentação clínica é variada e muitos casos cursam assintomáticos. O diagnóstico dos tumores estromais do trato digestório é determinado por estudos histológico e imunohistoquímico através de biópsias das lesões ou do estudo das peças resultantes de ressecção cirúrgica. Em geral, a excisão completa é o tratamento principal. O objetivo deste trabalho é apresentar o caso de uma paciente com tumor estromal gastrointestinal em intestino delgado, que evolui rapidamente ao óbito.

**Palavras chave:** Tumor estromal gastrointestinal, neoplasia duodenal, gastrointestinal**Abstract**

*Gastrointestinal stromal tumor is a mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Occur in any part of the digestive tract, however the most common locations are stomach and intestine. Its real incidence is still unknown. It affects mainly adults around 60 years. Clinical presentation is varied and often asymptomatic coursing. The diagnosis of stromal tumors of the digestive tract is determined by histological and immunohistochemical studies using biopsies of lesions or the study of parts resulting from surgical resection. Generally, complete excision is the main treatment. The objective of this paper is to present the case of a patient with gastrointestinal stromal tumor in the small intestine, which evolves rapidly to death.*

**Introdução**

O tumor estromal gastrintestinal (GIST, sigla em inglês para gastrointestinal stromal tumors) é a neoplasia mesenquimal mais comum do trato gastintestinal, apresentando características morfológicas, imunoistoquímicas e genéticas peculiares, as quais a diferenciam de outras neoplasias mesenquimais do TGI.<sup>1</sup>

O GIST tem origem em células progenitoras das células intersticiais de Cajal, que são consideradas como o marca-passo celular do tubo digestivo, responsáveis pela coordenação e motilidade intestinal. Estas expressam o receptor transmembrana da tirosina quinase CD117 (proteína KIT) e CD34. Mutações, com ativação destes receptores, desenvolvem a neoplasia. Descrito como entidade separada somente em 1983, por Mazur e Clark, ele constitui 0,1% a 3% de todas neoplasias gastrintestinals.<sup>2,3</sup> Essa doença afeta preferencialmente adultos por volta dos 60 anos. Não existe distinção entre os sexos, porém, nos casos malignos, o GIST é ligeiramente mais comum em homens.<sup>4</sup>

Pode-se observar a ocorrência do tumor em qualquer segmento do trato digestório, entretanto as localizações mais comuns são estômago (50-70%) e intestino delgado (20-30%); o acometimento do peritônio, do esôfago e do cólon retal é mais raro.

Estes tumores têm sido relatados variando em tamanho de menos de 1 até 40 cm de diâmetro. Mais de 75% dos GIST são descobertos quando eles possuem menos de 4 cm de diâmetro, geralmente são assintomáticos ou associados com sintomas não-específicos. Em lesões maiores do que 4 cm de diâmetro, são mais suscetíveis a serem sintomáticos.<sup>5</sup>

Sua apresentação clínica é muito variada, dependendo da localização do tumor. Muitos casos cursam assintomáticos, com diagnósticos ocasionais obtidos por métodos radiológicos e ou endoscópicos. As manifestações clínicas podem ser diversas: massa abdominal, desconforto abdominal inespecífico, anemia ferropriva, hemorragia digestiva ou emagrecimento.<sup>6</sup> A disseminação dos tumores estromais ocorre pela invasão de órgãos adjacentes e por via hematogênica. Frequentemente acometem o fígado, o pulmão e o peritônio. Há relatos da presença de metástases em até 87% dos casos de GIST.<sup>7</sup>

A mortalidade e a morbidade em pacientes com GIST são altamente dependentes da apresentação clínica e das características histopatológicas do tumor.<sup>5</sup>

O diagnóstico dos tumores estromais do trato digestório é determinado por estudos histológico e imunohistoquímico através de biópsias das lesões ou do estudo das peças resultantes de ressecção cirúrgica. Outros critérios diagnósticos incluem positividade para CD34 em 70% e proteína S100 em 10%. Com relação aos exames de imagem, a ultrassonografia endoscópica tornou-se imprescindível para o diagnóstico clínico do GIST e sua diferenciação das outras neoplasias submucosas. A Tomografia computadorizada contrastada é o método ideal para definir extensão do tumor e presença de metástases.<sup>8</sup>

Em geral, a excisão completa é o tratamento principal. Os pacientes cujos tumores são inoperável ou metastático que têm doença são tratados com Kit/PDGFR tirosina quinase inibidores, como o imatinib. Este tratamento por via oral é geralmente bem tolerado, e na maioria dos pacientes atinge remissão completa ou parcial.<sup>4</sup>

Relatamos a seguir um caso de tumor estromal gastrointestinal em intestino delgado, com metástase pulmonar, que evoluiu rapidamente com mau prognóstico.

## Caso Clínico

L.L.U., feminina, branca, 68 anos, internou na ACSCRG em dezembro/2009. Veio ao hospital apresentando um quadro de cansaço, perda de peso e abaulamento abdominal desde outubro/2009. O paciente começou a sentir cansaço aos pequenos esforços desde outubro de 2009, apresentando também anorexia e emagrecimento de 15 Kg em 30 dias. Um mês depois notou surgimento de massa abdominal volumosa epigástrica, inchaço, distensão abdominal, edema de membros inferiores e dispnéia aos esforços. O paciente apresentava mau estado geral, desnutrição e mucosas hipocoradas. No abdômen volumoso evidenciava-se circulação colateral e grande massa epigástrica à palpação.

Nos membros inferiores constava importante edema.

Exames Laboratoriais (08/12/2009): Hemácias: 3.300.000; Hemoglobina: 7,8 mg/dL; Hematócrito: 26%; Leucograma: 10.000 cel/mm<sup>3</sup>; Bastões: 2%; Segmentados: 87%; Linfócitos: 7%; Plaquetas: 425.000 /mm<sup>3</sup>; Uréia: 56 mg/dL; Creatinina: 0,7 mg/dL; Na: 132 mEq/dL; K: 5,2 mEq/dL; Albumina: 2,5 g/dL; VSG: 105mm/h; LDH: 2.826,00 U/L.

Rx de tórax (09/12/2009): Hipoexpansão pulmonar. Opacidades nodulares em LSE (2,3cm) e em base direita (1,2cm) relacionadas a lesões secundárias. Alargamento do mediastino médio e inferior à esquerda.

Endoscopia Digestiva Alta (10/12/09): Estômago com mucosa de antro apresentando hematina aderida e abaulamento extrínseco na pequena curvatura. Duodeno com grande lesão ulcero-vegetante e infiltrativa ocupando toda a parede superior. ( FIGURA1) Realizado biópsia.

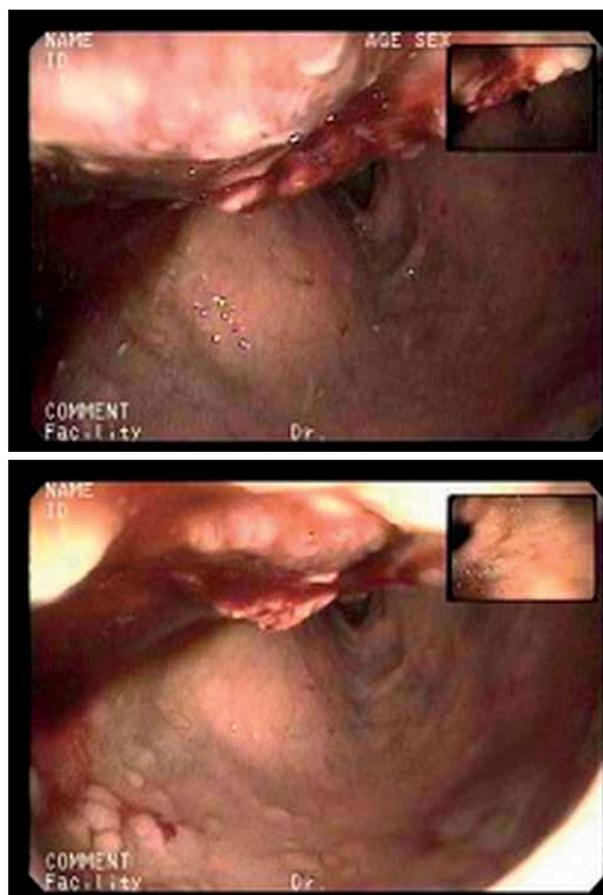


Figura 1: Endoscopia Digestiva Alta. Grande lesão ulcero-vegetante e infiltrativa.

Tomografia Computadorizada de tórax (FIGURA 2): Lesão nodular central na região medial do lobo superior do pulmão esquerdo em íntimo contato com o mediastino causando atelectasia do pulmão adjacente. Evidencia-se também lesão nodular central no lobo inferior do pulmão esquerdo junto ao brônquio fonte esquerdo em contato com o mediastino (40mm no maior diâmetro). Lesão periférica no lobo superior e inferior do pulmão esquerdo. Não se identificam adenomegalias mediastinais. Densidade assimétrica na região lateral da mama esquerda com cerca de 20x34mm de diâmetros.

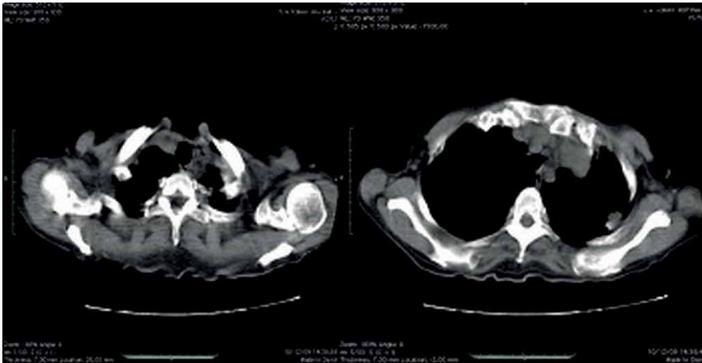


Figura 2: Tomografia computadorizada Torax. Lesão nodular central no lobo superior e nodular central no lobo inferior ambas no pulmão esquerdo.

Tomografia Computadorizada do abdômen e pelve (FIGURA 3): Lesão heterogênea com impregnação irregular do meio de contraste entre o fígado e o rim direito (160x153x248mm). Lesão de características semelhantes medindo 192x170x120mm de diâmetros no hipocôndrio e flanco esquerdo, caudal ao lobo esquerdo do fígado e anterior ao rim. Múltiplos cistos de aspecto simples no fígado e rins deslocados. Mínima quantidade de líquido livre na cavidade abdominal.

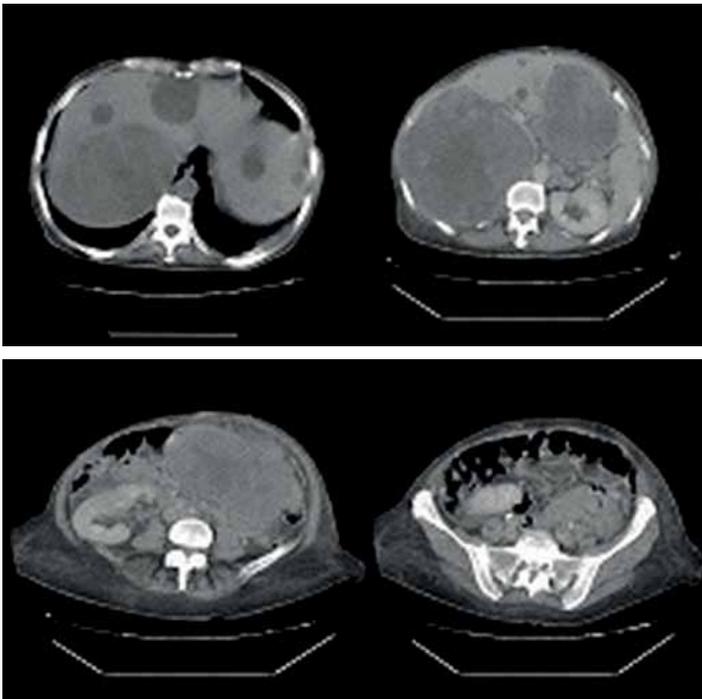


Figura 3: Tomografia Computadorizada Abdome. Lesão heterogênea entre fígado e rim direito. Lesão em hipocôndrio direito. Múltiplos cistos hepáticos.

Durante a internação apresentou constipação, hemorragia digestiva alta (melena) e dor abdominal. Paciente com piora progressiva do quadro sem condições clínicas para submeter-se a um tratamento cirúrgico.

Com a análise do painel imuno-histoquímico associado ao aspecto histopatológico e dados clínicos, conclui-se tratar de uma neoplasia não epitelial e não linfoproliferativa, mais possivelmente mesenquimal. (TABELA I). A paciente foi a óbito em 16/01/2010.

RELATORIO DE EXAME	RESULTADO
Actina (NCL-clone HHF35-Dako):	Negativo
CD34 (Clone QBEnd/10- Novocastra):	Negativo
CD138 (clone MI-15,Dako):	Negativo
c-Kit oncoproteína (CD117- clone T595):	Negativo
CD3 (Clone PS1- Novocastra):	Negativo
CD20 (Clone L26- Novocastra):	Negativo
CD45 (Clone RP2/18 and RP2/22- Novocastra):	Negativo
CK7 (Clone OV-TL 12/30- Novocastra):	Negativo
CK20 (Ks20.8-Biocare):	Negativo
EMA (Clone GP 1.4- Novocastra):	Negativo
Ki-67 (Clone GP 1.4- Novocastra):	Positivo (5%);
Pancitoqueratina (AE1/AE3-Dako):	Negativo
Vimentina (Vim-V9- Novocastra):	Positivo

Tabela 1: Painel Imuno-histoquímico

### Discussão

A ocorrência de GIST é rara.<sup>9</sup> Órgão mais frequentemente acometido é o estômago (50-70%).<sup>10,11,12,13</sup> São mais comuns nas paredes anterior e posterior do fundo gástrico, e muitas vezes ulceram e sangram. Raramente invadem as vísceras adjacentes e tem como característica não enviar metástase para linfonodos, mas podem disseminar-se para o fígado e os pulmões. GISTs podem ser solitários ou múltiplos. A superfície de corte do tumor é parda e geralmente não tem o padrão turbilhonar de músculo liso que existe nos leiomiomas e leiomiossarcomas. Varia de discretamente firme a maciço e comumente apresenta alterações hemorrágicas. Necrose ou alterações císticas podem ser vistas nos tumores maiores. Microscopicamente, o tumor pode ter células fusiformes, células “epitelióides” inchadas ou uma mistura de ambas. Diversos estudos observaram importantes semelhanças entre as células do GIST e as intersticiais de Cajal.<sup>14,15</sup> A maioria dos tumores é muito celular e a atividade mitótica é variável. Mais comumente eles apresentam uma taxa de 5 mitoses ou menos em 50 campos de maior aumento (HPF). Aqueles que expressam 5-50 mitoses em 50 HPF são malignos, e os tumores que apresentam atividade mitótica maior do que 50 são de mais alto grau de malignidade.<sup>11</sup> Conforme demonstrado por colorações de imuno-histoquímica, a maioria das células tumorais (85%) é positiva para c-Kit (CD117), que é um receptor transmembrana tirosina-quinase, sendo o seu ligante um fator da célula-tronco. As mutações ocorrem predominantemente no éxon 11 e resultam na ativação do c-kit, o que leva à ativação da via sinalizadora de tirosina-quinase, promovendo proliferação celular e inibição da apoptose.<sup>10</sup> Em 35% dos GISTs com c-Kit normal, há mutações no PDGFRA (receptor-alfa para o fator de crescimento derivado das plaquetas),

o qual tem tirosina-quinase citoplasmática que ativa vias intracelulares semelhantes às ativadas pelo c-Kit, mesmo assim os GISTs KIT negativos são um enorme desafio diagnóstico em termos de estudos imuno-histoquímicos. Nesse contexto, deve-se considerar fortemente a análise mutacional.<sup>17</sup>

As mutações c-Kit ocorrem predominantemente nos GISTs malignos e são um marcador prognóstico desfavorável. Como parte do perfil imuno-histoquímico, encontramos o marcador Vimentina positivo e a ausência de marcadores da crista neural, o que é compatível com diferenciação mesodermal.<sup>18</sup> Há, também, a taxa de expressão Ki-67, que é determinada imuno-histoquimicamente pela avaliação do antígeno Ki-67, relacionado ao crescimento celular, usando o anticorpo monoclonal MIB-1. Taxas de Ki-67  $\geq 10\%$  têm sido relacionadas a um prognóstico significativamente pobre. A anidrase carbônica 2 (CAII), expressa em 95% dos GISTs e em 50% dos GISTs KIT negativos, parece estar associada a melhor sobrevida quando positiva, podendo, assim, se tornar um promissor marcador diagnóstico e prognóstico.<sup>19</sup> Tumores com mais de cinco centímetros, atipia celular, necrose ou invasão local associam-se à malignidade.<sup>10</sup> Mais de 80% dos GISTs gástricos são classificados como benignos de acordo com esses critérios.

Os pacientes em geral apresentam-se após a quarta década, com uma idade média de 60 anos ao diagnóstico.<sup>11</sup> As manifestações clínicas mais comuns são a hemorragia gastrointestinal alta, aguda ou crônica, e a dor ou dispepsia.<sup>19</sup> A biópsia endoscópica é diagnóstica em aproximadamente metade dos casos. O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica com margens negativas que inclua a ressecção em bloco dos órgãos adjacentes, se envolvidos por extensão direta. Na apresentação, aproximadamente 70-85% dos GISTs são ressecáveis. Não há nenhum benefício adicional da linfadenectomia extensa (metástases para linfonodos são raras, <10%).<sup>19</sup> A radioterapia não mostrou ser eficaz no tratamento do GIST. Deve-se reservar a poliquimioterapia para pacientes com metástases, sendo que os GISTs não respondem à quimioterapia convencional. Metade dos pacientes apresenta resposta objetiva e sobrevida prolongada quando tratados com mesilato de imatinibe (400-800 mg/dia VO), um inibidor seletivo da tirosina-quinase c-Kit.<sup>16</sup> Pacientes com tumores refratários ao imatinibe beneficiaram-se do sunitinibe (Sutent). A maior parte das recidivas ocorre nos primeiros 2 anos (apresenta-se como doença local frequentemente associada a metástases hepáticas). São preditores independentes de recidiva: taxa mitótica de mais de 15 mitoses por 30 HPF, citomorfologia mista (célula fusiforme e epitelióide), presença de deleção/inserção de mutações do éxon 11 c-kit e gênero masculino. Em geral, recorrência local ou metástases ocorrem em metade dos pacientes submetidos à cirurgia potencialmente curativa, independente do local do tumor primário, e as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos após a cirurgia são 32-78% e 19-63% respectivamente.<sup>19</sup>

## Referências

<sup>1</sup> Lopes LF. Caracterização clinicopatológica, imunoistoquímica e genética molecular do tumor estromal gastrointestinal no Brasil. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2008. Tese de Doutorado

em Patologia. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-10032008-160149/pt-br.php> (14 Jun 2012, date last accessed)

- <sup>2</sup> Clark HB, Mazur MT. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6): 507-19.
- <sup>3</sup> Koski T, Liu JC, McClendon J, O'Shaughnessy BA, Slimack NP. Metastatic gastrointestinal stromal tumor to the thoracic and lumbar spine: first reported case and surgical treatment. *Spine J* 2011; 12(1): 7-12.
- <sup>4</sup> Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130(10): 1466-78.
- <sup>5</sup> Berman JJ, Corless C, Fletcher CD, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5): 459-65. [Medline].
- <sup>6</sup> Correa ME, Galperin B, Junior IZ, Lantz F. Diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal GIST através de enteroscopia com duplo-balão: relato de caso. *Revista da AMRIGS* 2007; 51(3): 209-212.
- <sup>7</sup> Ferreira MA, Ferreiras CG, Gonçalves R, et al. Tumor estromal gastrointestinal: análise de 146 casos do centro de referência do Instituto Nacional do Câncer. *Rev. Col. Bras. Cir* 2011; 38(6): 398-406.
- <sup>8</sup> Almeida E, Barboza SD, Nigre LB. Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Revista de Saúde* 2010; 1(2):19-30.
- <sup>9</sup> Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(1): 465-75.
- <sup>10</sup> Kawabe M, Kodani T, Nagahara A, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with a giant abscess penetrating the gastric lumen. *World J Gastroenterol* 2007; 13(16): 2385-2387.
- <sup>11</sup> Akyildiz M, Caliskan C, Makay O. Massive gastrointestinal bleeding caused by stromal tumour of the jejunum. *Can J Surg* 2009 Oct;52(5):E185-7.
- <sup>12</sup> Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1): 1-12.
- <sup>13</sup> Lasota J, Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(4): 477-89.
- <sup>14</sup> Huizinga JD, Kluppel M, Thuneberg L. W/Kit gene requires for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373(6512): 347-9.
- <sup>15</sup> Arsenault A, Der-Silaphet T, Hagel SL, Huizinga JD, Malysz J, et al. Interstitial cells of Cajal direct norm propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998; 114(4): 724-36.
- <sup>16</sup> Judson I. Gastrointestinal stromal tumours (GIST): biology and treatment. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4: 287-289.
- <sup>17</sup> Fletcher JÁ, Fletcher CDM, Liegl-Atzwanger B. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010; 456: 111-127.
- <sup>18</sup> Aldenborg F, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Remotti HE. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152:1259-1269.
- <sup>19</sup> Hasegawa K, Kohashi S, Nagasako Y, Misawa K, Okawa Y, Sano AHT, Sato H. Evaluation of malignancy using Ki-67 labeling index for gastric stromal tumor. *Gastric Cancer* 2003; 6(1): 168-172.



**2º CONGRESSO  
LUSO BRASILEIRO DE  
ONCOLOGIA  
2015 - PORTUGAL**

**14 A 16 MAIO 2015**  
**CENTRO CULTURAL DE BELÉM**  
**LISBOA - BELÉM**

ORGANIZAÇÃO



SECRETARIADO



