

Revista Portuguesa de Oncologia

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Oncologia

Volume 1 | Número 5 | agosto 2014

Destaque:

visão

Gabriela Sousa

“É para os doentes que existimos, queremos fazer tudo o que de melhor estiver ao nosso alcance, mas precisamos de mais recursos.”

especial congresso

■ 2º Congresso Luso Brasileiro de Oncologia

política de saúde

■ Audição da Sociedade Portuguesa de Oncologia na Comissão Parlamentar para a Saúde

publicações científicas

- O papel da radioterapia externa após a abordagem cirúrgica subtotal de doentes com craniofaringioma – a experiência de um centro de referência
- Carcinoma hepatocelular: O caminho que podemos tomar. Uma revisão da perspectiva angiogénica
- Lipossarcoma da perna no idoso – a propósito de um caso clínico
- Hipoglicemia devida a insulinooma – A propósito de 2 casos clínicos

índice

introdução	04
conselho editorial	05
normas de publicação	06
<i>publication guidelines</i>	09
editorial Ricardo da Luz	12
visão Gabriela Sousa "É para os doentes que existimos, queremos fazer tudo o que de melhor estiver ao nosso alcance, mas precisamos de mais recursos."	14
especial congresso ■ 2º Congresso Luso Brasileiro de Oncologia	18
atividades SPO ■ SPO em agenda 2015	20
política de saúde ■ Audição da Sociedade Portuguesa de Oncologia na Comissão Parlamentar para a Saúde	22
publicação científica ■ Artigo de Revisão O papel da radioterapia externa após a abordagem cirúrgica subtotal de doentes com craniofaringioma – a experiência de um centro de referência <i>Beatriz Nunes, Catarina Duarte, Ana Vasconcelos, Vera Mendonça, Marília Jorge</i>	30
■ Artigo de Revisão Carcinoma hepatocelular: O caminho que podemos tomar. Uma revisão da perspectiva angiogénica <i>Carlos Soares, Raquel Soares, João Pinto-de-Sousa</i>	35
■ Caso Clínico Lipossarcoma da perna no idoso – a propósito de um caso clínico <i>Maribel Gomes, Marta Martins, Cátia Ribeiro, Carlos Alpoim, Frédéric Ramalho, Carlos Vilela</i>	43
■ Caso Clínico Hipoglicemia devida a insulinoma – A propósito de 2 casos clínicos <i>Cláudia Vieira, Cláudia Rozeira, Elisa Torres, Jorge Cotter</i>	47

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
Carnaxide Business Center • Av. Tomás Riberio, nº45, 4º Andar • 2790-463 Carnaxide, Portugal
• Tel.: (+351) 217 611 010 • Fax: (+351) 217 611 019 • E-mail: revista.oncologia@bloom.pt

Edição, coordenação e produção

bloom up™ • Carnaxide Business Center • Av. Tomás Riberio, nº45, 4º Andar • 2790-463 Carnaxide, Portugal • 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

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

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.

////////////////////////////////////

4



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
Ana Martins
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, 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, 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, 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. This form is also available on the SPO website (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



Este número da Revista Portuguesa de Oncologia (RPO) é publicado numa altura de grande vitalidade para a Oncologia Portuguesa. Na continuação do sucesso do 13º Congresso Nacional de Oncologia, ocorrido em Novembro de 2014, no Edifício da Alfândega, no Porto, é agora a vez do 2º Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia Clínica, que se realiza em Lisboa, nos dias 14, 15 e 16 de Maio, no Centro Cultural de Belém.

O Congresso Nacional de Oncologia continua a afirmar-se como o evento máximo entre as reuniões científicas nacionais na área da Oncologia, cumprindo o mandato da Sociedade Portuguesa de Oncologia de contribuir para o desenvolvimento da Oncologia Portuguesa, em particular, na área da formação e da investigação, integrando as diferentes especialidades médicas e profissões da área da saúde, que para ela contribuem.

Já o Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia, sonho maior do nosso saudoso colega Dr. Gothardo Lima, continua a dar os primeiros passos, agora na sua segunda edição, para se impor como um momento de contacto entre oncologistas dos dois países. Sonhado como um encontro de vontades, de troca de experiências, tantas vezes desejado, mas apenas agora realizado, o 2º Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia demonstra a vontade de a Sociedade Portuguesa de Oncologia e das suas congéneres brasileiras, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Cancerologia, de continuarem a dar expressão ao sonho do Dr. Gothardo Lima. Não apenas por ser um sonho lindo, mas porque estamos convencidos de que ambas as comunidades oncológicas poderão beneficiar das diferentes experiências, com a enorme vantagem de uma língua comum.

Nestes 6 meses que decorreram entre os dois eventos científicos, entrou em funções a nova direcção da Sociedade Portuguesa de Oncologia, para o triénio 2015-2017, a quem o Conselho Editorial da RPO deseja as maiores felicidades na prossecução dos objectivos ambiciosos que delineou.

Ricardo da Luz
Editor-chefe da Revista Portuguesa de Oncologia



visão
entrevista de fundo

Gabriela Sousa

Presidente da Sociedade Portuguesa de
Oncologia

Gabriela Sousa é licenciada em medicina pela Universidade de Coimbra e especialista em Oncologia Médica desde 2002. É no Serviço de Oncologia Médica do IPO de Coimbra que exerce as suas funções. À sua responsabilidade, tem a Consulta de Risco Familiar de Cancro da Mama/Ovário e é orientadora de Formação de Internos e coordenadora do Internato Médico de Oncologia. Gabriela Sousa dedica-se também ao estudo e tratamento da patologia mamária e do trato génito-urinário, sendo a responsável do serviço nesta área. É membro certificado da “European Society of Medical Oncology” (ESMO), Vogal de Direção da Sociedade Portuguesa de Senologia e membro do Grupo Português Génito-Urinário. Mas o seu desafio mais recente é presidência da Sociedade Portuguesa de Oncologia.

A Revista Portuguesa de Oncologia (RPO) esteve à Conversa com Gabriela Sousa (GS), uma mulher determinada, dedicada à Oncologia e empenhada em elevar cada vez mais a qualidade da Oncologia em Portugal.

RPO – A Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) nasceu em 1982 e em 1993 foi eleita a primeira direção. Desde então a SPO já teve 13 direções. A liderança da 14ª direção é agora da sua responsabilidade. Avaliando o longo percurso da SPO, de que forma classifica o seu papel no contexto global da Oncologia nacional?

Gabriela Sousa (GS) – A SPO tem tido um papel fundamental na promoção da Oncologia em Portugal. Tem atuado de várias formas com o objetivo bem-sucedido de reunir e promover a partilha de saberes e de experiências entre os profissionais das diferentes especialidades transversais à Oncologia. Tem sido um processo de consolidação crescente também ao nível institucional com outras Instituições e Sociedades Médicas com quem a SPO tem estreitado laços. A promoção do conhecimento, a educação, a formação médica contínua e a disseminação das boas práticas em Oncologia. Tudo isto tem contribuído para a qualidade da Oncologia que hoje se pratica em Portugal. Uma Oncologia desenvolvida, exercida por profissionais muito bem preparados que a praticam com elevados padrões de qualidade.

RPO – Paralelamente ao contributo da SPO na promoção da Oncologia, de que forma classifica a Oncologia portuguesa?

GS – Como disse anteriormente, e as estatísticas e os resultados em saúde assim o confirmam, em Portugal temos uma Oncologia desenvolvida que está ao nível dos países mais avançados do mundo. Se acrescentarmos a este facto uma comparação dos meios que os países com maior poder económico da Europa têm relativamente a nós, então a qualidade aumenta mais ainda! E isso deve-se muito aos profissionais. Resultados de alto nível com recursos económicos mais baixos! Fazemos muito mais, com muito menos!

Mas isto preocupa-me cada vez mais porque a exigência é enorme. O volume de trabalho é muito grande e depois temos os desafios da própria doença que leva as pessoas ao limite. É aqui que corremos alguns riscos

e nesse sentido a SPO assume um papel importante não só de alerta das autoridades para esta realidade, mas também de trabalhar de forma integrada com todos os decisores e intervenientes no sentido de mudar este rumo. Criar melhores condições para os profissionais que se traduzem inevitavelmente, em melhores condições para os doentes. É para os doentes que existimos, queremos fazer tudo o que de melhor estiver ao nosso alcance, mas precisamos de mais recursos. O financiamento da nossa Oncologia está ao nível dos últimos países da Europa, mas ainda assim apresenta resultados ao nível dos primeiros. Isto quer dizer que o problema não está nos profissionais nem na sua qualidade técnica e científica, mas sim a outro nível.

RPO – Para este triénio de 2015-2017 e sob a sua liderança, qual é o plano de trabalhos da SPO e quais são as prioridades?

GS – Existem muitas prioridades! Mas eu diria que a principal talvez seja unir esforços para elevar ainda mais a Oncologia em Portugal. Este tem sido o grande objetivo das sucessivas direções da SPO. A Oncologia moderna é uma Oncologia praticada de forma multidisciplinar e multiprofissional. O progresso registado nas várias áreas do conhecimento tem sido notável e tem permitido obter melhores resultados para os nossos doentes. O grande desafio está nas adversidades que

“... as estatísticas e os resultados em saúde assim o confirmam, em Portugal temos uma Oncologia desenvolvida que está ao nível dos países mais avançados do mundo.”

nos limitam a levar até aos nossos doentes a inovação, quer ao nível do diagnóstico quer ao nível do tratamento. Para além de dar continuidade ao trabalho das anteriores direções, esta direção contempla o desenvolvimento de três áreas fundamentais: Formação, Investigação e Comunicação. Ao nível da formação, a SPO pretende reforçar o seu papel principalmente junto dos jovens médicos. A formação do “Núcleo de Internos” no seio da SPO já é um passo nesse sentido. Pretende-se desenvolver ações de formação que vão ao encontro das necessidades formativas dos mais jovens. Iremos introduzir uma reunião anual de Oncologia, este ano dedicada aos “Jovens na Oncologia”. Ao nível da investigação para além do objetivo de estabelecer uma dinâmica mais proactiva com grupos de estudo das diferentes patologias e centros de investigação básica, consideramos necessário desenvolver uma estratégia de competitividade na atração de ensaios clínicos para Portugal e apoiar candidaturas a programas nacionais e internacionais de financiamento à investigação clínica. Quanto à comunicação, a comunicação sustenta tudo o que acabei de dizer! Queremos reforçar o diálogo com os nossos associados e com toda a comunidade médica. Temos algumas ferramentas disponíveis, nomeadamente o *website* e a Revista Portuguesa de Oncologia que são muito importantes a este nível. As reuniões e congressos constituem também uma excelente plataforma de comunicação que queremos manter e dinamizar. Ao nível da comunicação externa, e aqui estamos a falar da relação da SPO com o público em geral, o papel da SPO é cada vez mais importante. São inúmeros os pedidos de esclarecimento que nos chegam através do site. As necessidades de informação sobre cancro são muito grandes e isso foi inclusivamente constatado num estudo que a SPO desenvolveu junto da população portuguesa em 2011 sobre “O que sabem os Portugueses sobre o Cancro?”. A SPO tem uma responsabilidade acrescida que é levar até à população portuguesa, informação fidedigna sobre cancro.

RPO – Tem sido notória a parceria da SPO com outras sociedades científicas nacionais e internacionais. De que forma esta nova direção está a pensar dar continuidade a este trabalho?

GS – Na área da Oncologia, todos somos necessários! Nesse sentido a ligação com outras sociedades científicas é fundamental. Todos saímos a ganhar, principalmente os nossos doentes! Temos pensadas ações para desenvolver em conjunto, nomeadamente cursos, consensos e/ou mesmo recomendações em áreas como a medicina da reprodução, tumores pouco frequentes, entre outros.

A parceria que temos estabelecida com a ESMO, firmada através da assinatura de um protocolo no 13º Congresso Nacional de Oncologia, em

que a SPO se assume como sociedade científica afiliada, tem inúmeras vantagens. Os nossos associados beneficiam de um processo simplificado de adesão à ESMO, bem como da redução do valor de quota anual. Por outro lado, o papel do *Young Oncologist Committee* (YOC) no nosso país e na nossa comunidade será inevitavelmente reforçado.

Para além da ESMO, a aproximação com a comunidade oncológica brasileira está cada vez mais forte, nomeadamente com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e com a Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC).

RPO – O 2º Congresso Luso Brasileiro de Oncologia é o resultado da parceria estabelecida entre a SPO e duas sociedades médicas brasileiras, a SBOC e a SBC, cuja realização está próxima. Qual a importância da realização destes eventos com base nestas parcerias?

GS – A importância é enorme! Neste caso, tanto no Brasil como em Portugal temos uma Oncologia praticada por profissionais altamente qualificados, formados com elevados padrões de qualidade. Depois, Portugal e Brasil partilham uma longa história e uma cumplicidade que também se fez notar na partilha de experiências e de saberes. Tudo isto tem contribuído muito para aumentar e desenvolver as potencialidades individuais e coletivas de cada país. O nosso objetivo é que este encontro contribua para fortalecer as duas comunidades científicas, reforçar a sua união e promover a interação no estudo, na investigação, no ensino e no tratamento do cancro em ambos os países.

RPO – Falamos há pouco dos planos da SPO para dinamizar a investigação em Oncologia. Portugal é um país que tem bons investigadores e com resultados extraordinários a nível internacional comprovados pelo reconhecimento manifestado através atribuição de vários prémios. Como classifica a importância do papel da investigação nas nações?

GS – A investigação é o motor do progresso! O conhecimento científico e tecnológico é consensualmente apontado como um dos principais pilares das dinâmicas de desenvolvimento económico, social e cultural das sociedades. Tornou-se indiscutível que será através do investimento na área da ciência e tecnologia que um país poderá apresentar um desenvolvimento coerente no futuro. No processo de investigação existem várias fases e o progresso define-se também pela forma como essas fases se ligam. Julgo que a investigação que se faz em Portugal tem aumentado a sua notoriedade a nível mundial de forma progressiva. Infelizmente voltamos à questão do financiamento! Embora seja notório o empenho das Sociedades Científicas e das Instituições que apoiam a investigação em Portugal a verdade é que ainda faltam meios para viabilizar a investigação no nosso país. Todos teríamos muito a ganhar, por exemplo, se fossem criadas condições para que a investigação clínica se tornasse parte integrante do dia-a-dia do exercício da medicina, com a possibilidade de haver tempo para a investigação clínica consagrado nos horários normais de trabalho. A SPO pretende criar a forma de ajudar a por em prática trabalhos de investigação da iniciativa do investigador, numa tentativa de alavancar a investigação clínica.

“ É para os doentes que existimos, queremos fazer tudo o que de melhor estiver ao nosso alcance, mas precisamos de mais recursos.”

“A investigação é o motor do progresso! O conhecimento científico e tecnológico é consensualmente apontado como um dos principais pilares das dinâmicas de desenvolvimento económico, social e cultural das sociedades.”

RPO – Quais são os principais desafios dos oncologistas de hoje, nomeadamente na sua relação com o doente?

GS – A Sociedade está mais exigente e o contexto geral mais complexo! No entanto, o doente tem direito a ser informado sobre todas as condições e possibilidades e o papel do médico é fornecer essa informação. Por outro lado, as novas tecnologias informativas, nomeadamente a internet e a comunicação social muitas vezes veiculam informação que provoca um impacto tremendamente negativo no doente. O doente chega à consulta carregado de “poluição” informativa e isto é mais um desafio para nós. Por outro lado, proliferam terapias alternativas, milagrosas, capazes de curar qualquer cancro! O Cancro é o negócio da esperança, que todos querem vender!

Esta realidade é muito preocupante ... muitas vezes o doente é instigado a dietas ou a tomar produtos que podem ter interações graves com o tratamento que está a fazer. Queremos melhorar a informação sobre os riscos inerentes às interações planta-medicamento estando já em curso algumas diligências junto do Observatório Planta-Medicamento da Faculdade de Farmácia de Coimbra. Esta é uma área onde a população de doentes e suas famílias precisam de informação fidedigna.

RPO – Qual a mensagem que gostaria de deixar aos associados da SPO?

GS – Gostaria de dizer que a sSociedade é dos seus sócios, e o grupo de trabalho que compõe os corpos sociais, promete empenho e dedicação! Queremos fazer mais e melhor e contamos com o empenho generoso de todos! Todos somos pouco, quando a vontade é fazer muito!

A Sociedade está aberta essencialmente para os seus sócios, estando disponível para acolher todos os que tragam novas ideias que façam avançar a oncologia no nosso país!





especial congresso

2º Congresso Luso Brasileiro de Oncologia

Foi em 2011 que a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) secção do Ceará, pela mão do saudoso Dr. Gotardo Lima, lançou o desafio ao Dr. Ricardo da Luz, então presidente da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) para a realização conjunta de um Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia.

Em 2013, realizou-se o 1º Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia Clínica que teve lugar nos dias 3 e 4 de maio de 2013, em Fortaleza, no Brasil. Um evento que ficou marcado pela enriquecedora partilha de experiências entre Portugal e Brasil e que contou com uma forte adesão de participantes, deixando em agenda a sua segunda edição, em Portugal.

O 2º Congresso Luso Brasileiro de Oncologia realiza-se agora nos dias 14, 15 e 16 de maio de 2015, no Centro Cultural de Belém, em Lisboa. A organização estará a cargo da Sociedade Portuguesa de Oncologia

em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e mais recentemente com a Sociedade Brasileira de Cancerologia.

“O nosso objetivo é que este encontro contribua para fortalecer as duas comunidades científicas, reforçar a sua união e promover a interação no estudo, na investigação, no ensino e no tratamento do cancro em ambos os países. Explorar conjuntamente a qualidade no exercício da oncologia criando pontes para o futuro, em Portugal e no Brasil.” Afirma Gabriela Sousa, Presidente da SPO.

Dirigido exclusivamente a médicos internos do internato complementar, a organização preparou dois cursos pré-congresso para a manhã do dia 14 de maio: “Como desenhar a sinopse de um trabalho de investigação clínica”, um curso que tem como objetivo incentivar os oncologistas à investigação clínica e ajudar na escolha das melhores ferramentas a utilizar na investigação clínica; “ABC da Imunologia”, um curso que tem como objetivo melhorar o conhecimento nesta área recente da Oncologia.

Pelas 15h00 do dia 14 de maio, terá lugar a Conferência Inaugural cujo tema é “Biópsias Líquidas: determinação do DNA circulante e suas potencialidades na prática clínica”. Uma conferência ministrada pelo Dr Guy Berchem MD, PhD Medical Oncologist do Centre Hospitalier de Luxembourg e Head Hemato-Oncology Laboratory, Luxembourg Institute of Health que nos deixa a sua antevisão:

“A medicina de precisão tem provocado grandes mudanças nos paradigmas de tratamento em Oncologia. As mutações específicas de tumores ou translocações, ativando a oncogenética do tumor, têm sido identificadas em diferentes tipos de cancro, e alguns têm sido tratados por pequenos inibidores de moléculas com extraordinárias respostas ao nível do tumor, e aumento comprovado na sobrevida dos pacientes já com situações de metástases. Infelizmente, tornou-se rapidamente óbvio que mais mutações nos genes alvo levam a resistência às estratégias de tratamento das pequenas moléculas e à “reprogressão” do tumor. A existência de mutações de resistência, como a mutação T790M do receptor EGFR em cancro do pulmão de não pequenas células, tornou necessário novos testes à mutação do tumor. Contudo, novos procedimentos de biópsia, numa população de doentes tão frágil, não é facilmente aceite nem aceitável, pelo que têm que ser encontradas alternativas a estes procedimentos invasivos. Ao longo dos últimos anos as possibilidades técnicas de recolha de células tumorais circulantes assim como o ADN do tumor circulante tem melhorado largamente. A possibilidade de ter acesso a informação sobre a mutação do tumor desta forma é uma realidade e estas técnicas têm que ser melhoradas e as suas dificuldades exploradas de forma a obter mais informação do sangue dos pacientes, sem ser necessário recorrer consecutivamente a biópsias do tumor invasivas. As diferentes técnicas e as suas possibilidades serão revistas na minha palestra, assim como os seus usos potenciais no futuro.”

As melhores práticas em cancro de mama, cancro gastrointestinal, cancro da próstata e cancro do pulmão serão também temas de destaque do programa científico. No dia 14 de Maio as melhores prática em cancro de mama precede a Conferência Inaugural onde se pretende saber o que há de novo no Consenso de St Gallen.

Mas outros temas serão igualmente discutidos tais como os paralelismos e diferenças entre Portugal e Brasil quer no Registo Oncológico quer na Rede de Referência Oncológica.

Os cuidados paliativos no apoio ao doente e sua família e como os integrar na prática oncológica é outro desafio que não poderia deixar de ser levado a discussão.

Ao nível da investigação e de como atrair os ensaios clínicos, as duas realidades – Portuguesa e Brasileira – juntam-se num debate multidisciplinar procurando assim encontrar novas formas e estratégias de atuação.

“No que à oncologia diz respeito, tanto no Brasil como em Portugal ela é praticada por profissionais altamente qualificados, formados com elevados padrões de qualidade. Uma oncologia desenvolvida, transversal aos dois países cuja cumplicidade se manifesta na partilha de experiências e de saberes que muito contribui para aumentar e desenvolver as potencialidades individuais e coletivas de cada país.” Afirma Gabriela Sousa, Presidente da SPO.

DIA 14 DE MAIO DE 2015

CURSOS PRÉ-CONGRESSO

SESSÃO DE ABERTURA

CONFERÊNCIA INAUGURAL

**# BEST PRACTICE: CANCRO DA MAMA
CONSENSO DE ST GALLEN: O QUE HÁ DE NOVO?
DA PATOLOGIA AO TRATAMENTO**

**# COMUNICAÇÃO NA SAÚDE -
IMPACTOS NOS CUIDADOS E NOS CUSTOS**

DIA 15 DE MAIO DE 2015

BEST PRACTICE: CANCRO GASTROINTESTINAL

**# HOT TOPIC: REGISTO ONCOLÓGICO: PARALELISMOS E
DIFERENÇAS**

NUTRIÇÃO

**# BEST PRACTICE: CANCRO DO PULMÃO NÃO PEQUENAS
CÉLULAS**

HOT TOPIC: REDE DE REFERENCIAÇÃO ONCOLÓGICA:

**# MULTIDISCIPLINARY DEBATE:
CANCRO DA MAMA AVANÇADO: COMO OTIMIZAR A
QUALIDADE DE VIDA**

DIA 16 DE MAIO DE 2015

**# BEST PRACTICE: COMO TRATAR O CANCRO DA
PROSTATA METASTIZADO EM 2015**

**# HOT TOPIC: COMO INTEGRAR OS CUIDADOS
PALIATIVOS NA PRÁTICA ONCOLÓGICA**

**# MULTIDISCIPLINARY DEBATE -INVESTIGAÇÃO:
COMO ATRAIR MAIS ENSAIOS CLÍNICOS PARA
PORTUGAL E BRASIL**



em agenda 2015

MAIO

14 a 16 de maio

2º Congresso Luso-Brasileiro de Oncologia

Local: Centro Cultural de Belém, Lisboa

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e a Sociedade Portuguesa de Cancerologia

14 de maio - Cursos pré-congresso:

- Como desenhar a sinopse de um trabalho de investigação clínica
- ABC of Immuno-Oncology

JUNHO

6 de junho

Curso de introdução à especialidade de Oncologia

Local: Parque das Nações, Lisboa

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia com o apoio das Astellas

20 de junho

Curso de preparação para a avaliação final do Internato

Local: a designar

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia com o apoio da Bayer

JULHO

9 de julho

Meet the professor

Local: Lisboa

10 de julho

Meet the professor

Local: Porto

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia com o apoio da sanofi

SETEMBRO

18 e 19 de Setembro

Curso de suporte avançado de vida e emergências em Oncologia

Local: Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), Lisboa

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia com o apoio da Amgen

Coordenação Científica: Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM)

24 a 26 de setembro

Curso de epidemiologia e estatística

Local: Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT)

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia e IHMT da Universidade Nova de Lisboa com o apoio da Pfizer

NOVEMBRO

20 e 21 de novembro

1ª Reunião Anual de Oncologia

Local: Região Centro

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia

Cursos pré-congresso:

- Biologia Molecular
- Metodologias de Investigação Científica

28 e 29 de novembro

Oncoacademia

Local: Fundação Bissaya Barreto, Coimbra

Organização: Sociedade Portuguesa de Oncologia com o apoio da AstraZeneca

PRÉ-AGENDA, 2016

Curso de noções básicas em Oncologia

Curso de integração dos cuidados paliativos na prática oncológica

Curso de tumores hereditários

2ª Reunião Anual de Oncologia



Fotografia gentilmente cedida pelo jornal "Tempo Medicina"

política
de saúde

Audição da Sociedade Portuguesa de Oncologia na Comissão Parlamentar para a Saúde

Foi no passado dia 1 de Abril que a Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) foi ouvida na Comissão Parlamentar para a Saúde. A audição foi requerida pela Senhora Deputada Luísa Salgueiro do Partido Socialista e em debate esteve o adiamento de cirurgias oncológicas. A SPO fez-se representar pela sua atual Presidente Dra. Gabriela Sousa, pelo Presidente cessante e atual Presidente da Assembleia Geral Dr. Joaquim Abreu de Sousa e pelo Dr. Ricardo da Luz Presidente do Conselho Fiscal.

A audiência teve início com uma exposição da SPO que compilou um conjunto de dados oficiais relativos à situação atual do tratamento do Cancro em Portugal.

O relatório da Direção Geral de Saúde (DGS) – Doenças Oncológicas em números de 2014 – começa por evidenciar os desafios crescentes que os sistemas de saúde enfrentam perante a evolução do panorama da Oncologia em Portugal e no Mundo. O envelhecimento da população é um fator a considerar no aumento de novos casos de Cancro. A previsão de novos casos é de 13,7%, mas é importante também considerar que, graças a múltiplos fatores tais como o desenvolvimento científico e o empenho dos profissionais, a sobrevivência de doentes com Cancro tem vindo a aumentar e com isso a necessidade de continuar a prestar cuidados. “São pessoas com problemas clínicos e sociais que continuam a precisar dos diferentes tipos de cuidados. O Cancro, pela sua realidade atual, é uma doença do futuro que, para além duma perspetiva clínica multidisciplinar, exige uma abordagem política e social concertada.” Conclui Joaquim Abriu de Sousa no decorrer da apresentação.

Na figura 1 temos o retrato da situação em Portugal, onde constatamos que existem cerca de 50 000 novos casos de Cancro por ano. Não se trata de uma doença apenas do idoso, a probabilidade de uma pessoa com menos de 75 anos vir a padecer de Cancro é de 24% e de vir a morrer de Cancro é de 10%.

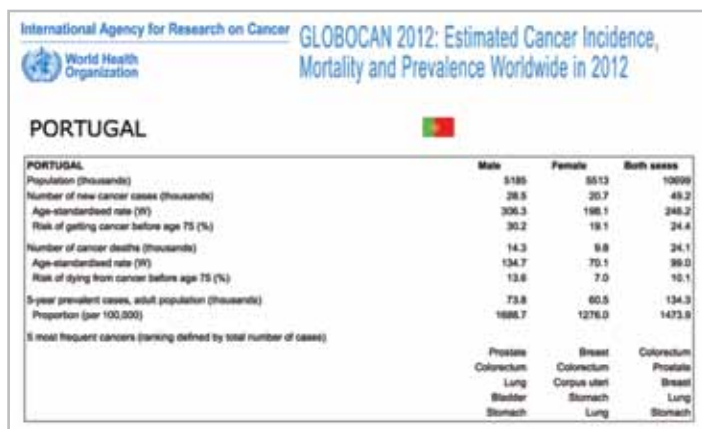


Figura 1

O perfil português de incidência e mortalidade é aparentemente semelhante ao Europeu, no entanto existem diferenças substanciais em algumas patologias no que à mortalidade dizem respeito (figura 2).

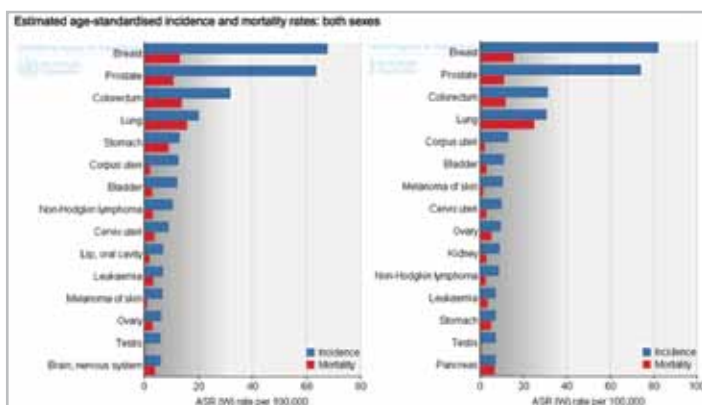


Figura 2:

O Cancro é a doença com maior impacto económico quando analisamos os anos de vida perdidos ajustados à incapacidade (figura 3).

Apesar da diminuição da mortalidade por Cancro verificada nos últimos anos, Portugal foi o país que menos reduziu a sua mortalidade por Cancro, conforme gráfico da figura 4.

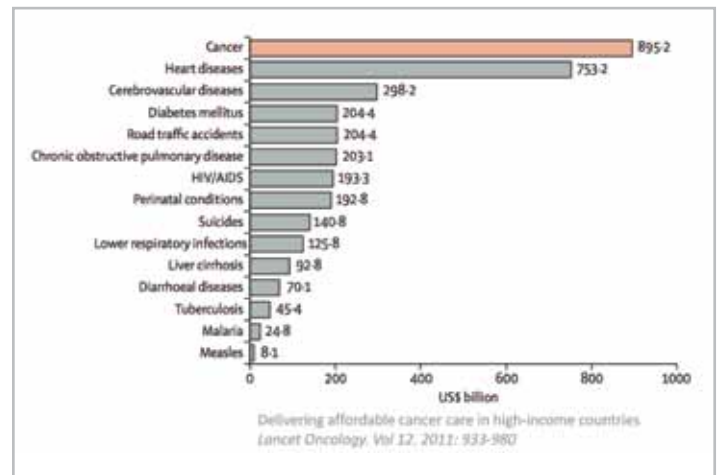


Figura 3

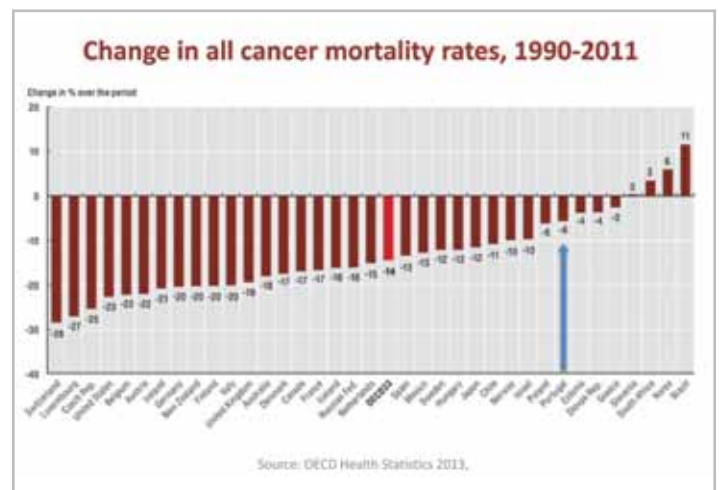


Figura 4

Ainda de acordo com os dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) e com os dados do estudo *Health at a Glance 2013*, em Portugal o setor público da saúde gasta em saúde cerca de 1800,00€ *per capita* e é o país que apresenta um crescimento negativo mais acentuado nos últimos dois anos, apenas superado pela Grécia e pela Irlanda. Segundo este estudo europeu, Portugal gasta 53,00€ por pessoa para tratar o Cancro, o que corresponde a menos de metade da média da União Europeia (EU), e é menos de um terço do que gastam países como a Alemanha e a França, conforme se pode constatar no gráfico da figura 5.

53,00€ *per capita* para tratar o Cancro corresponde a 2% da despesa total da saúde (figura 6) quando existem recomendações internacionais em que o Cancro deve, pelo menos, consumir 10% da despesa total da saúde.

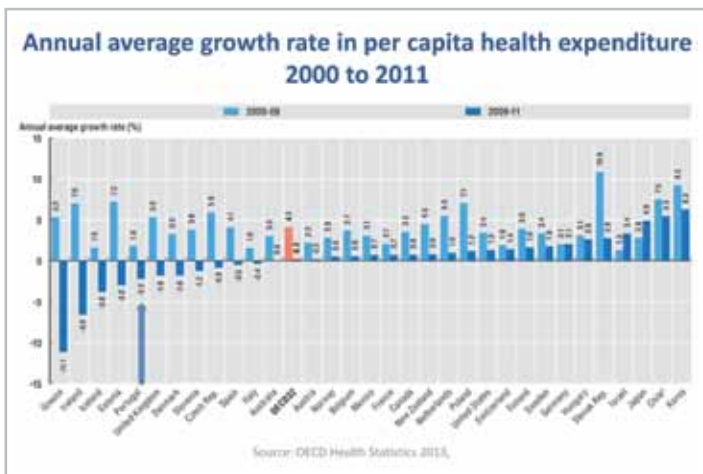


Figura 5

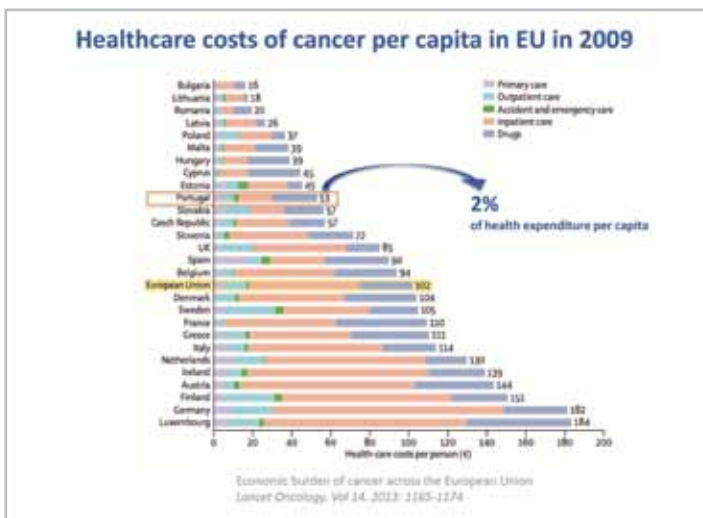


Figura 6

Em 2013, na Conferência Europeia de Cancro, um dos estudos que suscitou muita atenção por parte da comunidade científica, foi um estudo belga (figura 7) que demonstrava a correlação linear entre o investimento em saúde e a mortalidade por Cancro. Os países que têm um gasto *per capita* entre 2000,00€ e 4000,00€, têm uma taxa de mortalidade que se situa entre os 45 e 50%. Os países com menos de 2000,00€ *per capita* de gastos em saúde têm uma taxa de mortalidade que se situa entre os 50 e 60%. Concluímos assim, que existe uma regressão linear entre o investimento em saúde e a mortalidade por Cancro. Portugal situa-se no extremo com taxas de mortalidade próximas dos 50%, ou seja a probabilidade de mortalidade de um doente com Cancro em Portugal é de 50%. Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) (figura 8), tendo como exemplo a região norte, a principal causa de morte em pessoas com menos de 65 anos é o Cancro. Isto vem colocar em causa a associação imediata do Cancro com o envelhecimento. O Cancro é a principal causa de morte, é responsável por 44% das mortes entre os 45 e 64 anos e é responsável por cerca de 36% das mortes entre os 65 e os 74 anos e apenas no extremo etário é superado pelas doenças cardiovasculares.

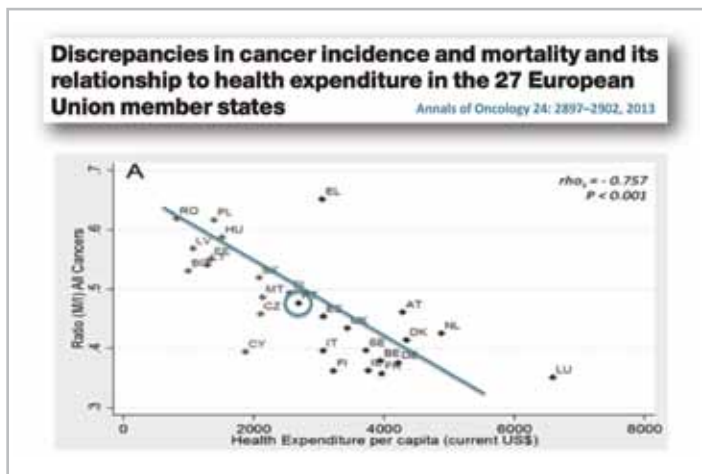


Figura 7

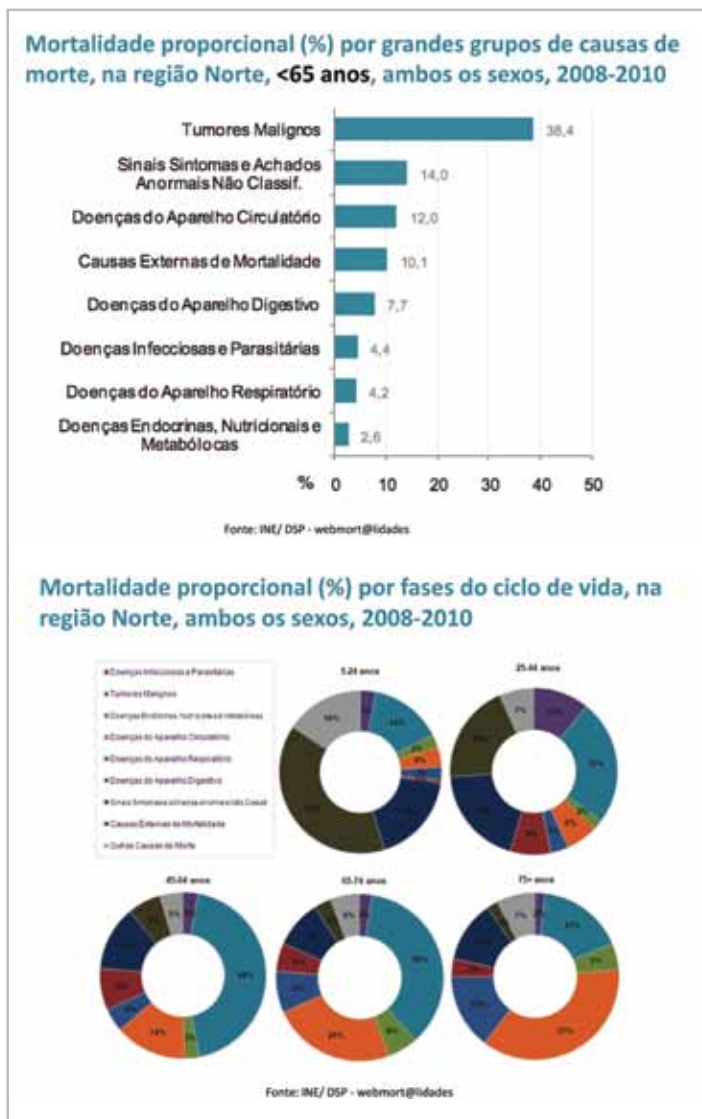


Figura 8

O Plano Regional de Saúde do Norte (PRSN) identificou, para o triénio 2014-2016, os cinco principais problemas de saúde da população. O primeiro destes cinco problemas de saúde são os Tumores Malignos. Ainda com base no PRSN e de acordo com o seu plano de ação, estão identificadas as prioridades para diminuir a mortalidade, as quais passamos a identificar: Doenças Cerebrovasculares; Tumor Maligno da Traqueia, Brônquios e Pulmões; Tumor Maligno do Estômago; Tumor Maligno da Mama Feminina; Tumor Maligno do Cólon e Reto. A SPO conclui que as necessidades estão bem identificadas e que o problema reside na produção hospitalar nos últimos anos. De acordo com os dados da DGS (figura 9) a produção hospitalar cresceu de 81170 em 2009, para 90594 em 2013. O número de doentes operados por Cancro em hospitais portugueses cresceu de 37680 em 2009, para 44264 em 2013.



Figura 9

Perante todo o cenário apresentado, impõem-se as seguintes questões: Como vão ser os próximos anos? De acordo com os dados da DGS, prevê-se até 2030, um aumento de 12% em novos casos e um aumento de 27% na despesa por Cancro.

Como é que vamos tratar estes doentes? Os dados da OCDE dizem que Portugal é um dos países com o rácio mais baixo de camas por 1 000 habitantes. Cerca de 3 camas por 1 000 habitantes. A média da OCDE (5,5 camas por 1 000 habitantes) ou países como a França e a Bélgica com mais de 6 camas por 1 000 habitantes. Num período de 20 anos, Portugal reduziu o número de camas de 39 000 para 35 000, sendo que em 2012 o número de camas no setor público era de 25 230 e no setor privado era de 10 029 (figura 10).

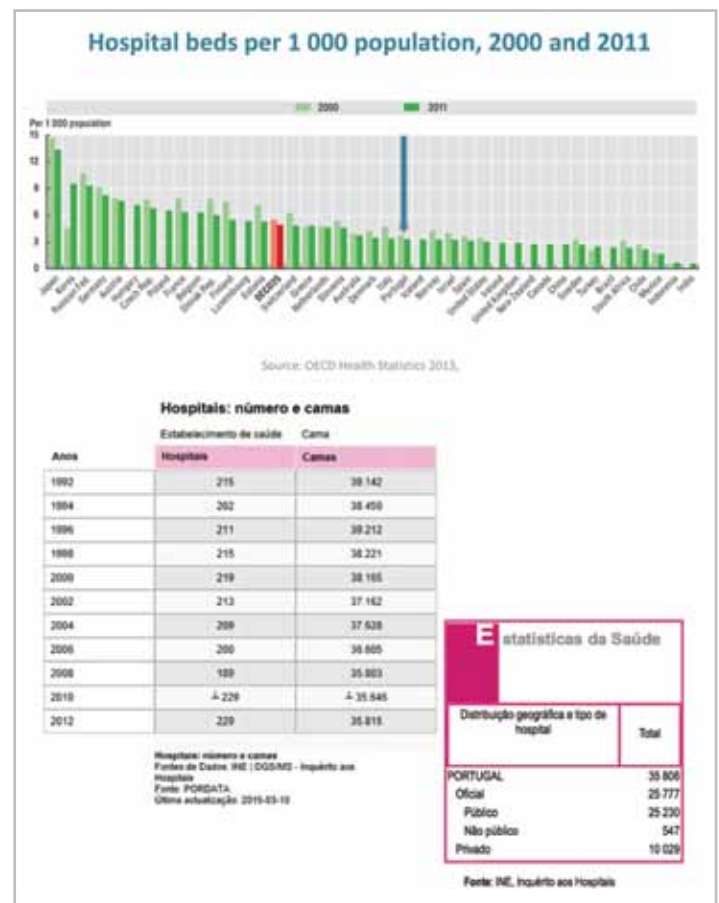


Figura 10

O relatório de Benchmarking da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) (figura 11), à data de 31 de dezembro de 2012, já identificava que metade dos hospitais portugueses se encontravam a vermelho ou a amarelo em termos de taxas de ocupação médica anual. Uma taxa de ocupação anual considera os meses de verão, as férias da páscoa, as férias do natal e outros. Mesmo assim, em 2012 os indicadores já apontavam taxas de ocupação acima de 85%.

O Sistema Integrado de Gestão de Inscritos para Cirurgia (SIGIC), é um sistema de gestão que assenta nos princípios da equidade no acesso ao tratamento cirúrgico, na transparência dos processos de gestão e na responsabilidade dos vários intervenientes. Estabelece 4 níveis de prioridade: a urgência diferida; o nível muito prioritário em que o doente tem de ser operado em 15 dias; o nível prioritário em que o doente tem de ser operado em 45 dias; o nível normal em que o doente pode ser operado em 60 dias.

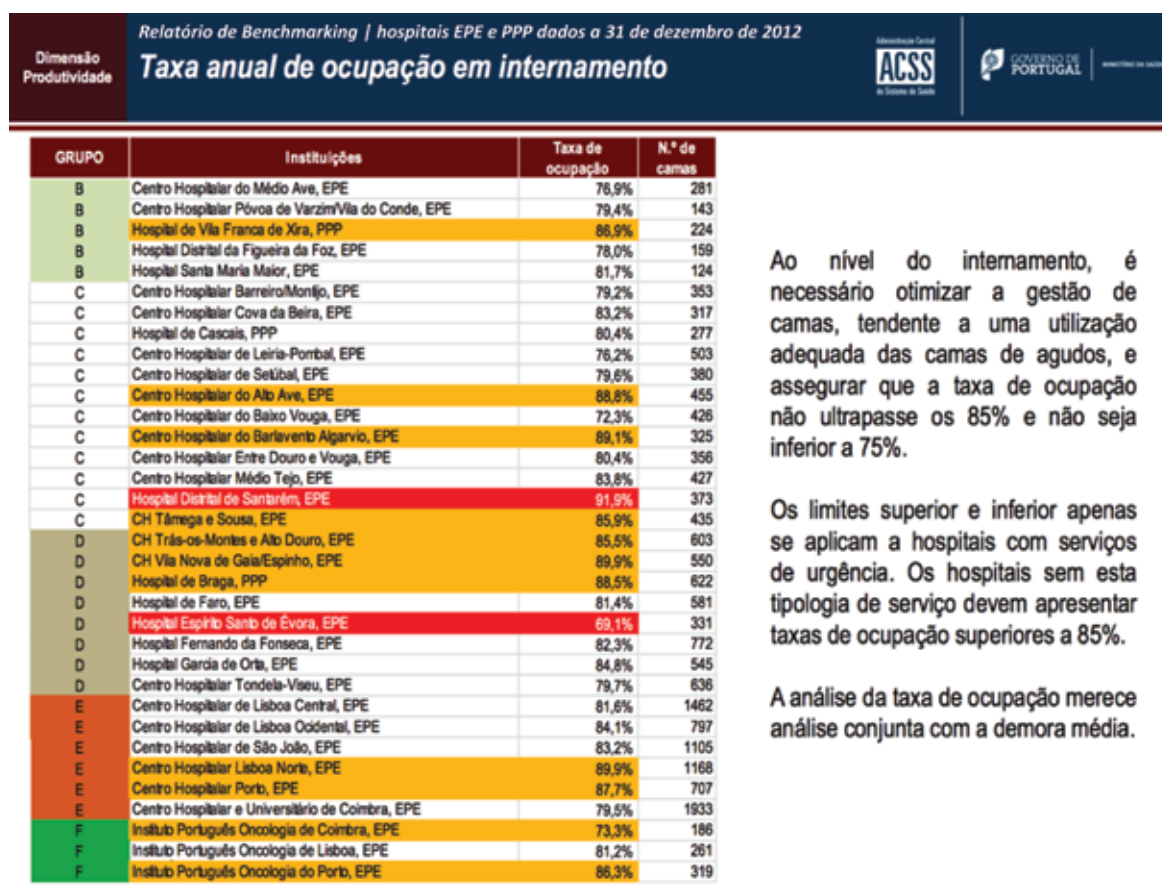


Figura 11

No caso dos doentes oncológicos e segundo o relatório do SIGIC a produção hospitalar cirúrgica oncológica em Portugal aumentou 63%, de 2006 para 2013 (figura 12). A lista de espera para neoplasias malignas de 2013 caiu para níveis de 2009. Ou seja, o próprio relatório diz que em 2013 a lista de espera se situava em 27 dias de mediana, comparada

ao nível de 2009. O Relatório de Doenças Oncológicas em Números de 2014 reconhece esta realidade. Registou-se um aumento notável de produção cirúrgica oncológica de 2012 para 2013, mas não é suficiente para acomodar todo o aumento de procura. A maioria dos hospitais da Administração Regional de Saúde (ARS) do

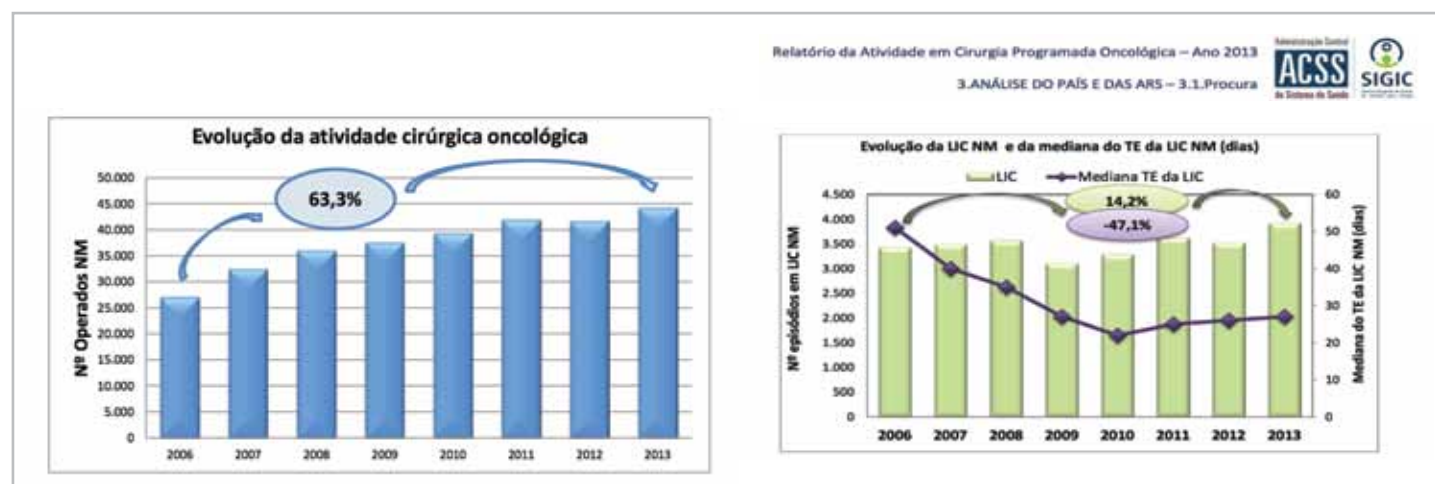


Figura 12

Norte apresentam números vermelhos no que respeita à % de doentes que estão em lista de espera e que ultrapassaram o tempo máximo de resposta garantido. O mesmo cenário acontece na ARS do Centro, sendo equivalente na ARS de LVT e na ARS Alentejo e Algarve (quadro 1).

cerca de 7 mil foram-no após os tempos estabelecidos pelos próprios hospitais que os inscreveram.”

“... 12 dos 56 hospitais públicos concentram 65% da casuística operatória, sendo 26% das intervenções efetuadas em instituições concebidas

ARS Norte

Hospital SNS	Entradas NM	Δ hom. Entradas NM (%)	LIC NM	Δ hom. LIC NM (%)	Mediana TE LIC NM (dias)	Δ hom. mediana TE da LIC (%)	%LIC NM> TMRG
IPO Porto	6.011	3,9%	458	18,7%	25	-3,8%	24,0%
CH São João	2.403	17,8%	119	45,1%	18	24,1%	4,2%
CH Porto ⁵³	1.699	13,1%	87	-20,2%	35	25,0%	30,8%
H Braga	1.391	18,5%	130	-21,2%	28	-14,1%	21,5%
CH V. Nova de Gaia/Espinho	1.175	2,8%	59	34,1%	22	4,8%	6,8%
CH Trás-os-Montes e Alt. Douro	825	13,6%	83	97,6%	33	34,7%	43,4%
CH Alto Ave - Guimarães	805	20,0%	61	52,5%	16	-34,7%	10,4%
ULS Matosinhos	754	1,1%	72	80,0%	28	-28,5%	4,2%
CH Tâmega e Sousa	620	7,6%	42	5,0%	19	-42,3%	7,1%
ULS Alto Minho - V. Castelo	599	2,6%	38	-11,6%	19	-11,9%	5,3%
CH Entre o Douro e Vouga	512	2,4%	68	-2,9%	26	-18,8%	20,6%
CH Médio Ave - Famalicão	376	24,5%	23	-8,0%	19	-5,0%	0,0%
CH Póvoa do Varzim/VC	230	-14,5%	8	-38,5%	16	-5,9%	0,0%
ULS Nordeste - Bragança	182	20,5%	7	16,7%	21	-51,7%	14,3%
H Sta Maria Maior - Barcelos	89	23,6%	3	50,0%	14	-50,9%	0,0%

ARS LVT

Hospital SNS	Entradas NM	Δ hom. Entradas NM (%)	LIC NM	Δ hom. LIC NM (%)	Mediana TE LIC NM (dias)	Δ hom. mediana TE da LIC (%)	%LIC NM> TMRG
IPO Lisboa	4.666	-5,3%	504	29,6%	32	0,0%	35,9%
CH Lisboa Central	3.574	0,7%	234	2,2%	28	64,7%	12,0%
CH Lisboa Norte	2.009	-5,2%	118	-11,9%	33	20,4%	28,8%
H Garcia de Orta - Almada	1.629	14,4%	134	27,6%	34	6,3%	32,8%
CH Lisboa Ocidental	1.369	0,7%	89	27,1%	26	-22,4%	5,6%
H D. Santarém	1.049	13,9%	83	62,7%	32	77,8%	19,3%
CH Setúbal	798	-2,3%	57	-13,6%	34	7,9%	35,1%
H Beatriz Ângelo - Loures ⁶⁷	797	57,5%	97	4,3%	42	50,0%	46,4%
H Fern. da Fonseca - Lx	737	-7,6%	58	-3,3%	31	38,6%	29,3%
CH Barreiro Montijo	697	4,7%	44	4,8%	24	-20,3%	15,9%
HPP - H Cascais	642	23,5%	42	20,0%	28	10,0%	16,7%
CH Médio Tejo - T. Novas	475	1,9%	22	-46,3%	14	-32,5%	4,5%
H V. F. Xira	407	47,5%	49	36,1%	26	0,0%	16,3%
CH Oeste	224	-30,2%	11	-52,2%	14	-48,1%	0,0%

ARS Centro

Hospital SNS	Entradas NM	Δ hom. Entradas NM (%)	LIC NM	Δ hom. LIC NM (%)	Mediana TE LIC NM (dias)	Δ hom. mediana TE da LIC (%)	%LIC NM> TMRG
CH Univer. de Coimbra	3.370	5,9%	217	-33,4%	21	-43,2%	21,2%
IPO Coimbra	2.660	-4,3%	260	-4,1%	26	0,0%	18,5%
CH Tondela - Viseu	1.102	59,0%	149	292,1%	56	2,8%	55,7%
CH Leiria - Pombal	780	5,8%	134	12,6%	25	2,1%	26,9%
ULS Guarda	385	23,4%	45	12,5%	42	-9,7%	48,9%
CH Baixo Vouga	313	-0,3%	56	211,1%	66	45,6%	69,6%
H D. Figueira da Foz	287	-8,3%	40	29,0%	26	-7,1%	25,0%
ULS Castelo Branco	281	6,4%	20	25,0%	21	5,1%	25,0%
CH Cova da Beira - Covilhã	266	8,6%	24	50,0%	20	-73,0%	12,5%
H Arc. J. Crisóst. - Cantanhede	59	126,9%	1	0,0%	14	7,7%	0,0%
H Dr. Franc. Zagalo - Ovar	29	-14,7%	4	-33,3%	9	-71,0%	0,0%
H José Luc. de Castro - Anadia	5	-44,4%	1		36		0,0%

ARS Alentejo e Algarve

Hospital SNS	Entradas NM	Δ hom. Entradas NM (%)	LIC NM	Δ hom. LIC NM (%)	Mediana TE LIC NM (dias)	Δ hom. mediana TE da LIC (%)	%LIC NM> TMRG
H Espírito Santo - Évora	928	2,0%	49	11,4%	19	11,8%	10,2%
ULS Norte Alentejano - Portalegre	249	-3,9%	13	8,3%	14	0,0%	7,7%
ULS Baixo Alentejo - Beja	244	1,2%	17	-19,0%	8	-42,9%	11,8%
ULS Litoral Alent. - Sant. Cacém	168	-6,7%	20	-4,8%	21	-16,0%	0,0%

Hospital SNS	Entradas NM	Δ hom. Entradas NM (%)	LIC NM	Δ hom. LIC NM (%)	Mediana TE LIC NM (dias)	Δ hom. mediana TE da LIC (%)	%LIC NM> TMRG
CH Algarve	1.367	1,8%	63	0,0%	28	40,0%	28,6%

Quadro 1

Relativamente aos Institutos Portugueses de Oncologia a análise deve ser mais atenta. O Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra é um hospital que trata 2660 doentes cirúrgicos por ano, o IPO de Lisboa trata 4666 e o IPO do Porto trata 6011 doentes por ano. O tempo de mediana de espera é de 26 para o IPO de Coimbra, 32 para o IPO de Lisboa e 25 para o IPO do Porto. O IPO do Porto aumentou 164,9% a percentagem de doentes que ultrapassaram o tempo máximo de resposta garantida em 2013 relativamente ao período homólogo de 2012. O próprio relatório revela que o IPO do Porto é o que tem maior procura, é o que efetua mais cirurgias. A percentagem de doentes com tempo de espera superior ao tempo máximo de resposta garantido aumentou 164,9% porque em 2012 tinha um valor de apenas 9% (quadro 2).

As conclusões do relatório do SIGIC de 2013 concluem o seguinte:

“... no caso dos doentes com neoplasias malignas operados em 2013,

especialmente para o tratamento desta doença, isto é os três IPO...”

“... Os IPO são as instituições que globalmente apresentam maiores dificuldades em gerir atempadamente a procura, 35% dos doentes oncológicos operados em 2013, que ultrapassaram o TMRG...”

A conclusão da SPO está em sintonia com a conclusão do relatório geral de saúde – Doenças Oncológicas em números 2014:

1. De acordo com as projeções nacionais e internacionais, a evolução demográfica e a exposição a fatores de risco determinarão um aumento da incidência de doenças oncológicas, nos próximos anos;
2. Este Relatório mostra que, para a maioria das neoplasias, tem havido um crescimento significativo da carga assistencial a doentes com Cancro nos hospitais portugueses;
3. A produção assistencial no domínio da Radioterapia tem continuado a aumentar, e o aumento tem sido superior ao número de novos casos;

Indicadores	IPO Coimbra		IPO Lisboa		IPO Porto	
	2013	Δ hom. 2012/ 2013 (%)	2013	Δ hom. 2012/ 2013 (%)	2013	Δ hom. 2012/ 2013 (%)
Entradas NM	2.660	-4,3%	4.666	-5,3%	6.011	3,9%
LIC NM	260	-4,1%	504	29,6%	458	18,7%
Mediana TE da LIC NM em dias	26	0,0%	32	0,0%	25	-3,8%
%LIC NM> TMRG	18,5%	-13,7%	35,9%	33,0%	24,0%	164,9%
Operados NM	2.466	-1,7%	3.971	-4,1%	5.021	2,7%
Média TE dos Operados NM em dias	33	-8,0%	35	4,9%	26	19,0%
Operados NM padrão	2.868	2,5%	5.871	4,7%	6.810	12,2%
% Operados NM> TMRG	16,7%	-19,1%	35,8%	25,7%	9,7%	36,8%
% Operados NM prioritários	96,0%	-0,4%	89,0%	-1,0%	58,2%	-8,3%

Quadro 2

4. Tem-se assistido a um crescimento muito significativo do consumo de citotóxicos e imunomoduladores, usados no tratamento do Cancro. Ao mesmo tempo, houve diminuição dos custos dos fármacos devido às reduções de preços que se têm verificado;

5. Em termos cirúrgicos assistiu-se a um aumento muito significativo da produção hospitalar, mas com um discreto aumento do tempo de espera;

As recomendações deste relatório são sobreponíveis às de 2013 de onde a SPO destaca dois pontos fundamentais:

1. Reforçar o carácter prioritário da cirurgia oncológica, monitorizando de forma mais frequente os tempos de espera.
2. As instituições que demonstraram maior capacidade de intervenção oncológica, tanto em qualidade como em quantidade, devem ser apoiadas na perspetiva do seu desenvolvimento e rentabilidade dos meios que dispõem.

Todos os dados que a SPO apresentou na Comissão Parlamentar para a Saúde, são dados oficiais, dados da tutela. A SPO lamenta o facto de não ser visível a tomada de medidas específicas para combater este problema que entende ser um problema de saúde pública, que consome muitos recursos e que está a ser subfinanciado e suborçamentado. A gravidade da situação está demonstrada nos relatórios oficiais do governo, pelo que é necessário fazer opções. A SPO considera que o governo deve decidir se a Oncologia é um assunto prioritário ou não, se acha que a primeira causa de morte em Portugal deve beneficiar de uma orçamentação extra ou não, se acha razoável que um português que tenha um Cancro, tenha 50% de probabilidade de morrer desse Cancro. Há 20 anos atrás morria-se com diagnóstico de sida e hoje não se morre com diagnóstico de sida. Todos decidiram que não se devia morrer por essa doença e fizeram-se os investimentos necessários para que isso acontecesse. Num contexto limitado há que fazer opções e o que a SPO está a alertar é que neste momento o tratamento dos doentes com Cancro em Portugal está em

números vermelhos em termos de cuidados assistenciais e de recursos das instituições. As instituições estão no limite da sua capacidade.

Para concluir a SPO assumiu formalmente a sua posição sobre este assunto da seguinte forma:

- 1- A falta de camas, de meios técnicos e de recursos humanos são as principais dificuldades na obtenção de melhores resultados no tratamento do Cancro em Portugal. O tratamento dos doentes com Cancro em Portugal está em risco. As instituições estão no limite das suas capacidades. Não se trata de alarmar, mas sim de manifestar que é inaceitável que os doentes oncológicos portugueses tenham possibilidades de vida inferiores aos da média da União Europeia. A gravidade da situação está demonstrada nos relatórios da Tutela.
- 2- Estamos perante um problema de suborçamentação para as doenças oncológicas, pelo que a SPO considera que o carácter prioritário que a DGS dá ao cancro se deve traduzir em mais recursos em termos práticos. É preciso decidir se a principal causa de morte em Portugal é prioritária ou não.
- 3- Relativamente à prevenção a SPO defende que esta é necessária. O rastreio é fundamental, mas também é fundamental que os serviços públicos tenham condições para dar seguimento e tratar os doentes atempadamente.

A SPO é uma Associação Científica e Cultural, sem fins lucrativos que, no âmbito das suas atividades, colabora com Instituições públicas e privadas, vocacionadas na luta contra o Cancro. Nesse sentido a SPO continuará disponível para esclarecer a Tutela sobre questões que visem melhorar a qualidade da Oncologia em Portugal proporcionando um tratamento mais digno aos doentes oncológicos.

Gravação da Comissão Parlamentar disponível para visualização em www.sponcologia.pt



publicação
científica

artigo de revisão

O papel da radioterapia externa após a abordagem cirúrgica subtotal de doentes com craniofaringioma – a experiência de um centro de referência

The role of external beam radiotherapy following surgery in the management of patients with craniopharyngioma – the experience of a reference center

Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores apresenta conflito de interesses.

Data de Submissão: 29 de junho de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

Autores

Beatriz Nunes¹, Catarina Duarte¹, Ana Vasconcelos¹, Vera Mendonça¹, Marília Jorge¹

Filiação

¹ Serviço de Radioterapia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Financiamento

Nenhum dos autores recebeu financiamentos

Correspondência

Beatriz Nunes

Morada: Avenida Professor Egas Moniz,
1649-035 Lisboa

bmariamatosn@gmail.com

Resumo

Objectivos: O Craniofaringioma é um tumor raro, benigno, cuja abordagem terapêutica é controversa. Perante os poucos dados publicados sobre a população portuguesa, os autores contribuem com a sua experiência e reveem o estado da arte.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo de 17 doentes, com craniofaringioma, submetidos a radioterapia externa após a cirurgia subtotal.

Resultados: Com um *follow-up* mediano de 72 meses o controlo local foi de 81.3%; a função endócrina e visual mantiveram-se estáveis; 4 doentes apresentaram disfunção neuropsicológica tardia.

Conclusão: O craniofaringioma associa-se a um número importante de recorrências após a cirurgia subtotal isolada. A radioterapia (em contexto adjuvante à cirurgia ou em situação de resgate) constitui uma abordagem eficaz e segura com uma taxa de controlo local favorável.

Palavras chave: Craniofaringioma, Radioterapia Externa, Radioterapia Estereotáxica

Abstract

Purpose: Craniopharyngioma is a rare tumor whose management is controversial, and few data were published about portuguese patients. The authors present their clinical experience and make a literature review.

Methods: 17 patients who were treated with radiotherapy after surgical subtotal resection were analyzed.

Results: During median follow up of 72 months local control rate was 81.3%. Endocrine and visual functions were stable in all pts; in 4 patients a late cognitive impairment was referred.

Conclusion: Craniopharyngioma has a high recurrence rate after subtotal surgery. This analysis reported favorable local control after radiotherapy, with no escalation of symptoms and a good quality of life. Radiotherapy is an effective and safe treatment for craniopharyngiomas.

Keywords: Craniopharyngioma, Radiotherapy, Fractionated Stereotatic Radiotherapy

Introdução

O craniofaringioma é um tumor raro do Sistema Nervoso Central, que se origina das células epiteliais remanescentes da bolsa de Rathke, ao longo da linha que se estende da nasofaringe ao diencéfalo, e é maioritariamente encontrado em localização supraselar.^{1,2} Constitui cerca de 2-5% dos tumores intracranianos primários e tem uma distribuição bimodal da idade, com o primeiro pico na infância entre os 5 e os 14 anos, e o segundo pico em idade adulta entre os 50 e os 74 anos.^{2,3,4}

Em termos histológicos, os dois padrões principais reconhecidos são: o adamantinoso e o papilar. O craniofaringioma adamantinoso é frequentemente diagnosticado nas 2 primeiras décadas de vida e apresenta quer um componente sólido quer um componente quístico, este último com tamanho variável e preenchido por um líquido de coloração escura, rico em colesterol, comparado por alguns a “óleo de motor”. O craniofaringioma papilar, mais comum em idade adulta, é um tumor exclusivamente sólido.^{2,5}

Apesar das características histológicas benignas, associando-se a longas sobrevidas, estes tumores têm tendência a infiltrar os tecidos circundantes, podendo causar danos severos e permanentes, disfunção das estruturas afectadas, ou mesmo colocar em risco a vida do doente.^{1,2,3}

O diagnóstico é baseado em exames de imagem, nomeadamente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, e complementado pela avaliação laboratorial e a neuroftalmológica. Os sintomas à apresentação da doença estão geralmente relacionados com o aumento da pressão intracraniana, incluindo cefaleias, vômitos e disfunção visual. Outros sintomas menos frequentes, como convulsões, demência e plegias, podem surgir em relação com a localização, dimensão e taxa de crescimento tumoral. Em 80-90% dos doentes está presente disfunção endócrina. De uma forma geral, a clínica conduz à investigação imagiológica e consequentemente ao diagnóstico.^{1,2,5}

Descrito por Cushing em 1932 como “*the most forbidding of intracranial tumors*”, e apesar dos avanços tecnológicos desde a primeira intervenção cirúrgica relatada em 1910, o craniofaringioma tem-se mantido, ao longo das décadas, como uma entidade desafiante, responsável por várias controvérsias.^{2,5,6}

A primeira linha de tratamento é ainda, na atualidade, a ressecção cirúrgica, porém dado o número de complicações associadas à remoção total, a radioterapia externa apresenta um importante papel como terapêutica adjuvante após a cirurgia subtotal, bem como em casos de inoperabilidade. Outras opções, menos utilizadas, descritas na literatura são: braquiterapia intracavitária; instilação de bleomicina intraquística; quimioterapia sistémica/interferão. Tendo por base a, já descrita, benignidade desta patologia, o tratamento óptimo deve resultar do equilíbrio entre o melhor controlo local e a redução dos efeitos secundários, considerando as características do tumor, do doente, e as indicações/contraindicações das diferentes abordagens terapêuticas disponíveis.^{1,2,7,8,9,10,11,12}

O objectivo do presente trabalho consiste na análise de uma série de doentes com diagnóstico de craniofaringioma, submetidos a radioterapia externa no Departamento de Radioterapia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, documentando o controlo local da doença e a toxicidade aguda e tardia. Dada a raridade desta entidade e os poucos dados publicados a nível nacional, os autores contribuem com a sua experiência para uma área onde persiste o debate sobre a optimização da abordagem terapêutica.

Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva de 17 doentes (Tabela 1), 12 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com diagnóstico de craniofaringioma,

Doente	Sexo	Idade	Alt* endo**	Alt* visuais	Cefaleias	HTIC †
1	M ¶	24	X	X		
2	M	16	X			
3	F	9	X	X	X	X
4	F	13	X	X	X	
5	M	13	X			
6	M	14	X	X		
7	F	40	X	X		
8	M	21	X	X		X
9	M	10	X	X		
10	M	59	X	X		
11	M	35	X	X		
12	M	58		X		
13	M	6	X	X		
14	F	48	X	X		
15	M	62	X		X	
16	M	9	X	X	X	
17	F	71	X	X		

Tabela 1: Características da população

Notas de rodapé: Alt* - Alterações; endo** - endócrinas; HTIC † - Hipertensão Intracraniana; M ¶ - Masculino; F |||| - Feminino.

submetidos a radioterapia externa entre Dezembro de 2002 e Março de 2010. A idade mediana ao diagnóstico foi de 23 anos (7-72 anos); 8 doentes eram menores de 18 anos. Todos os doentes apresentavam sintomatologia prévia ao tratamento de radioterapia, sendo as alterações hormonais (16/17 doentes) e as alterações visuais (13/17 doentes) as predominantes. A radioterapia externa foi realizada, em todos os casos, após ressecção cirúrgica subtotal, como terapêutica adjuvante (14 doentes), num intervalo mediano de 3 meses (1-4 meses), ou em situação de resgate (3 doentes), num intervalo mediano de 7 meses (6-13 meses) – Tabela 2. 5 doentes foram submetidos a radioterapia convencional, com colimador multi-lâminas e técnica de 5 campos; 12 doentes foram submetidos a radioterapia estereotáxica (4 doentes com técnica com arcos – 7 ou 9 arcos; 8 doentes com técnica de campos fixos – 3 a 7 campos).

Os planeamentos tiveram por base a ressonância magnética cranioencefálica pré-operatória e a tomografia computadorizada de planeamento pós-operatória. A tomografia computadorizada de planeamento foi realizada em decúbito dorsal, utilizando uma máscara termoplástica para imobilização de cabeça (radioterapia convencional) ou um quadro estereotáxico não invasivo (radioterapia estereotáxica). O volume alvo clínico (*clinical target volume* – CTV) foi considerado igual ao volume tumoral visível (*gross tumor volume* – GTV) e o volume alvo de planeamento (*planning target volume* – PTV) incluiu o volume alvo clínico mais uma margem de segurança de 3 mm (radioterapia estereotáxica) ou de 10 mm (radioterapia convencional).

Doente	Cir pré-RT ††	Técnica	Dose/fr ¶¶	Estado	Sobrevida Gobal (meses)	Progressão?	Sobrevida livre de doença (meses)
1	1	RT 3D	56.1/33	Vivo	140	Sim	33
2	1	RT con	54.4/32	Vivo	136	Não	132
3	1	RT EF ‡‡	54.4/32	Vivo	123	Sim	29
4	2	RT 3D	54/30	Falecido	106	Não	103
5	1	RT 3D	54.4/32	Vivo	119	Não	104
6	1	RT 3D	55.8/31	Vivo	96	Não	92
7	1	RT EF	55.8/30	Vivo	86	Não	81
8	2	RT EF	54/30	Vivo	89	Não	72
9	4	RT EF	54/30	Vivo	81	Não	76
10	2	RT EF	54/30	Vivo	73	Não	70
11	1	RT EF	54/30	Vivo	126	Não	70
12	1	RT EF	54/30	Perdido para follow-up	8	Não	4
13	1	RT EF	51/30	Vivo	65	Não	61
14	1	RT EF	54/30	Vivo	59	Não	56
15	1	RT EF	54/30	Vivo	58	Não	54
16	1	RT EF	52.2/29	Vivo	54	Sim	23
17	1	RT EF	50.4/28	Vivo	54	Não	46

Tabela 2: Opções de tratamento e controlo local
Notas de rodapé: Cir pré-RT †† - Número de cirurgias pré-radioterapia; Dose/fr ¶¶ - Dose/fracção; RT 3D || - Radioterapia convencional; RT EF ‡‡ - Radioterapia estereotáxica fraccionada.

Os tratamentos foram realizados em acelerador linear, com fotões de energias de 6 MV, e o fracionamento convencional (170 cGy – 180 cGy), cinco dias por semana. De acordo com o ICRU 50¹³, a dose total foi prescrita ao isocentro com um valor mediano de 54 Gy (50.4 – 56.1 Gy) – Figura 1. Os constrangimentos de dose tiveram em consideração as tolerâncias para os órgãos de risco publicadas por Emami et al¹⁴– Tabela 3. O *follow-up* consistiu na avaliação clínica, laboratorial, neuro-oftalmológica, endocrinológica e imagiológica (avaliação clínica de 3/3 meses no 1º ano; 6/6 meses no 2º e 3º anos; anualmente até aos 10 anos; bianualmente após os 10 anos).

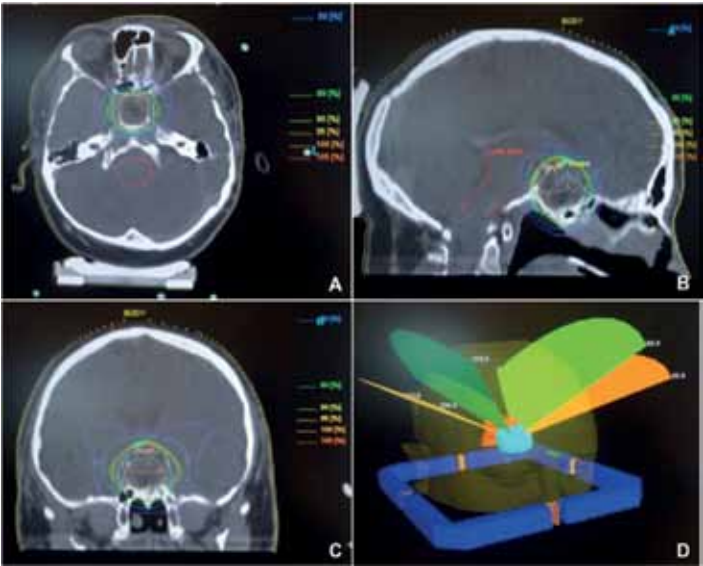


Figura 1: Distribuição de dose, do doente número 9 submetido a Radioterapia estereotáxica fraccionada, no plano axial (A), sagital (B), coronal (C) e reconstrução 3D (D).

A toxicidade aguda e tardia foram avaliadas com base na escala de toxicidades do grupo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).¹⁵ O estudo estatístico, dos dados obtidos, foi efectuado com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0. A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo, em meses, que decorreu entre o fim da radioterapia e a progressão local da doença ou o último *follow-up*, e a sobrevida global como o tempo, em meses, decorrido entre o diagnóstico anatomopatológico e a morte ou o último *follow-up*.

Órgão	TD 5/5			TD 50/5		
	Todo órgão	2/3	1/3	Todo órgão	2/3	1/3
Retina	4500	-	-	6500	-	-
Nervo óptico	5000	-	-	6500	-	-
Quiasma	5000	-	-	6500	-	-
Tronco	5000	5300	6000	6500	-	-

Tabela 1: Tolerâncias, em cGy, para os órgãos de risco, adaptado de Emami et al.¹⁴

Métodos

A radioterapia foi bem tolerada em todos os doentes, sem efeitos adversos agudos graves registados (sem toxicidade aguda G3 ou G4). Com o *follow-up* mediano de 72 meses após a radioterapia (4 – 136 meses), 1 doente foi perdido para o seguimento aos 4 meses; 1 doente faleceu por complicações pós-cirúrgicas no contexto de um tumor rabdoide/teratoma atípico no lobo frontal, 103 meses após a radioterapia,

sem evidência de progressão da doença; 3 doentes apresentaram progressão do tumor, documentada por ressonância magnética, 23 a 33 meses após a radioterapia, e foram submetidos a nova orientação terapêutica, após a qual mantiveram controlo local (doente 1: submetido a cirurgia de resgate 33 meses após a radioterapia e posteriormente, por manutenção de resíduo em ressonância de controlo aos 3 meses, submetido a braquiterapia intracavitária com ítrio-90; doente 3: submetido a cirurgia de resgate 29 meses após a radioterapia; doente 16: submetido a cirurgia de resgate 23 meses após a radioterapia e posteriormente, aos 12 meses após cirurgia de resgate, por nova recidiva submetido a braquiterapia intracavitária com ítrio-90 – a técnica de braquiterapia intracavitária, em ambas as situações, foi realizada pela equipa de Neurocirurgia do Centro Hospitalar Lisboa Norte com o apoio do Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Lisboa); os restantes 12 doentes apresentaram controlo local, com manutenção ou redução do resíduo, comprovado por ressonância magnética – Tabela 2.

Aos 72 meses, o controlo local foi de 81.3%. A sobrevida livre de doença mediana foi de 70 meses (intervalo de confiança de 95%, 52.5-87.5 meses) e a sobrevida global mediana de 86 meses (intervalo de confiança de 95%, 70.3-101.7 meses).

Em relação aos 16 doentes com disfunção endócrina conhecida previamente ao início do tratamento de radioterapia (8 doentes com pan-hipopituitarismo e diabetes insípida; 4 doentes com hipopituitarismo parcial; 2 doentes com hipopituitarismo seletivo; 1 doente com panhipopituitarismo), verificou-se estabilidade endócrina ao longo do seguimento pós terapêutica. O doente perdido para follow-up aos 4 meses não manifestou, à data da última consulta, disfunção endócrina.

A função visual melhorou após a radioterapia em 1 doente, não apresentando agravamento em todos os restantes.

A avaliação neuropsicológica foi baseada na informação recolhida sobre o comportamento social, capacidade de lidar com as atividades do dia-a-dia, e no caso de crianças, sobre a necessidade de recorrer a aulas de apoio especial, não tendo sido aplicados testes neuropsicológicos formais. Em 4 doentes, todos com idade inferior a 15 anos aquando do tratamento, foram documentadas dificuldades na aprendizagem e na memorização a curto prazo, com necessidade de recurso a aulas de apoio, não se registando desistências do ensino obrigatório; 1 doente, com 75 anos, aos 45 meses de seguimento desenvolveu degradação da função neuropsicológica, sendo-lhe diagnosticada demência; os restantes 12 doentes, à data do último *follow-up*, não apresentavam deterioração neuropsicológica.

Discussão

Nas últimas duas, três décadas, a abordagem do craniofaringioma tem vindo a sofrer grandes desenvolvimentos, impulsionada pelos progressos tecnológicos, quer na área da cirurgia, quer na área da radioterapia.^{5,10} Contudo, pela proximidade das estruturas vizinhas, como o aparelho óptico, o hipotálamo e a hipófise, a orientação terapêutica continua a constituir um desafio, impondo-se, na maioria dos casos, uma abordagem multimodal. A cirurgia é, classicamente, o tratamento inicial do craniofaringioma, permi-

tindo o alívio rápido dos sintomas, para além da confirmação histológica. A extensão da ressecção é limitada por vários fatores, entre eles: dimensão e localização do tumor; presença de hidrocefalia; existência de calcificações; experiência do neurocirurgião.² De acordo com a revisão da literatura publicada por Minniti *et al.*¹⁰, a excisão cirúrgica completa é conseguida em 45-90% dos doentes, com uma taxa de controlo local aos 5 anos de 70-90%, porém, associando-se a uma taxa de mortalidade de 10-17%. Contrariamente, aquando da excisão cirúrgica subtotal, a taxa de controlo local desce para cerca de 15% e a taxa de mortalidade é inferior a 4%. Em termos de morbilidade esta varia entre 20 e 80%, de acordo com a agressividade da cirurgia, é mais marcada em idade pediátrica, e pode incluir disfunção pituitária e hipotalâmica, deterioração visual e neuropsicológica.

De forma a minimizar a morbilidade pós cirúrgica, mantendo o controlo local, de acordo com várias séries publicadas que compararam o uso de cirurgia em monoterapia versus a combinação de cirurgia com radioterapia, a maioria dos doentes é submetida, no presente, à ressecção máxima segura seguida de radioterapia adjuvante.^{1,2,3,5}

O papel da radioterapia convencional em contexto adjuvante, está documentado na literatura através de diversos trabalhos retrospectivos, com um controlo local aos 10 e 20 anos de 77-89% e 54-79%, respectivamente.^{5,10} As técnicas de radioterapia utilizadas, para além da radioterapia convencional, incluem: radioterapia de intensidade modulada, radioterapia estereotáxica, radioterapia com feixe de prótons, radioterapia intralesional com isótopos βemissores (ítrio-90 ou fósforo-32).

O tempo ideal para iniciar a radioterapia depois da cirurgia, a dose e o fraccionamento a utilizar, são temas controversos. Com base nos dados publicados, as últimas orientações aconselham o início precoce da radioterapia em idade pediátrica, pelo benefício no controlo local e na redução da morbilidade, enquanto no adulto, não havendo claros indícios desses benefícios, seja protelado o início da radioterapia até ao agravamento imagiológico ou ao aparecimento dos primeiros sintomas. Diferentes esquemas terapêuticos foram já propostos, quer na criança quer no adulto, com doses totais variando entre 50 e 60 Gy, todavia, vários estudos demonstraram taxas de controlo tumoral aos 5 anos acima de 90% com doses entre 50 e 55 Gy, com fraccionamento de 170-180 cGy, sem toxicidade tardia significativa.^{2,3,8,10,12}

A disfunção endócrina é a complicação tardia mais frequente após a radioterapia, ocorrendo em 20-60% dos doentes, 5-10 anos depois do tratamento, com um intervalo livre mais alargado que aquando da cirurgia total - um factor importante na qualidade de vida dos doentes.^{10,16,17,18,19} Outras complicações conhecidas, associadas à radioterapia, são a disfunção óptica, disfunção neuropsicológica, e menos frequentemente, a radionecrose e aparecimento de segundas neoplasias.^{7,20,21}

Como resultado da radioterapia, assim como por trauma cirúrgico, está documentada a acumulação de líquido na porção quística do craniofaringioma, durante ou após a terapêutica, aspecto não totalmente compreendido, contudo não relacionado com progressão da doença e que deve ser cirurgicamente resolvido, sem colocar em causa o término dos tratamentos.⁹

As novas técnicas como a radioterapia estereotáxica, desenvolvidas nas últimas décadas, surgiram da necessidade de reduzir a toxicidade e potencialmente aumentar a eficácia terapêutica, através de uma maior precisão da administração da radiação e do aumento do gradiente de dose entre o volume alvo a tratar e os órgãos de risco a proteger. A irradiação estereotáxica pode ser reali-

zada num número reduzido de tratamentos/tratamento único (radiocirurgia) ou em múltiplos tratamentos com fraccionamento convencional (radioterapia esterotáxica fraccionada). Apesar da eficácia de ambas as técnicas, a par da redução da toxicidade tardia observada, a radiocirurgia está contra-indicada em casos de proximidade do tumor ao aparelho óptico devido ao risco de neuropatia relacionado com a dose por fracção de tratamento.^{10,22,23,24}

À semelhança dos dados previamente publicados, os autores deste trabalho verificaram uma taxa de controlo local de 81.3% após a radioterapia externa (convencional ou estereotáxica), com um *follow-up* mediano de 72 meses (6 anos). Os tratamentos decorreram sem intercorrências e os doentes não apresentaram escalada dos sintomas endocrinológicos ou visuais, apesar dos déficits neuropsicológicos tardios registados em três casos em idade pediátrica e um caso em idade adulta.

As limitações ao nosso estudo incluem aquelas próprias dos estudos retrospectivos e com amostras pequenas, e ainda a heterogeneidade de idades dos doentes avaliados. Reforça-se a necessidade de organizar estudos prospectivos, randomizados, multicêntricos, desenhados para comparar, de acordo com as características do doente e do tumor, a melhor opção terapêutica assente na discussão multidisciplinar.

da idade, com o primeiro pico na infância entre os 5 e os 14 anos, e o segundo pico em idade adulta entre os 50 e os 74 anos.^{2,3,4}

Conclusões

De acordo com a literatura, a nossa revisão suporta o papel da radioterapia na redução da taxa de progressão após a cirurgia com a manutenção da qualidade de vida. Para além do óptimo perfil de eficácia-toxicidade associado à radioterapia estereotáxica fraccionada, outras técnicas, como a radioterapia de intensidade modulada e a terapêutica com protões, poderão ser uma mais valia na abordagem futura destes doentes.

Referências

- Winkfield KM, Bazan JG, Gibbs IC, Eng TY, Thomas CR. Nonmalignant Disease. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, editors. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocrine Reviews* 2006;27(4):371–397.
- Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Current Opinion Pediatrics* 2007;19:471–479.
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Phil M, Preston-Martin S, Davis F, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Journal of Neurosurgery* 1998;89:547.
- Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Vevaney KO, Stojan P, Suárez C, et al. Craniopharyngioma: a pathologic, clinical, and surgical review. *Head Neck*. 2012 Jul;34(7):1036–44.
- Roderick E, Karavitaki N, Wass JA. Craniopharyngiomas. Historical aspects of their management. *Hormones (Athens)*. 2008 Jul-Sep;7(3):271–4.
- Schulz-Ertner D, Fran C, Herfarth KK, Rhein B, Wannenmacher M, Debus

- J. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 15;54(4):1114–20.
- Pemberton LS, Dougal M, Magee B, Gattameneni HR. Experience of external beam radiotherapy given adjuvantly or at relapse following surgery for craniopharyngioma. *Radiother Oncol*. 2005 Oct;77(1):99–104.
- Minniti G, Saran F, Traish D, Soomal R, Sardell S, Gonsalves A, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol*. 2007 Jan;82(1):90–5.
- Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev*. 2009 Apr;32(2):125–32.
- Kanesaka N, Mikami R, Nakayama H, Nogi S, Tajima Y, Nakajima N, et al. Preliminary results of fractionated stereotactic radiotherapy after cyst drainage for craniopharyngioma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 15;82(4):1356–60.
- Masson-Cote L, Masucci GL, Atenafu EG, Milar BA, Cusimano M, Croul S, et al. Long-term outcomes for adult craniopharyngioma following radiation therapy. *Acta Oncol*. 2013 Jan;52(1):153–8.
- Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62. *Cancer Radiother*. 2001 Oct; 5(5):472–8.
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(1):109–22.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341–6.
- Habrand JL, Ganry O, Couanet D, Rouxel V, Levy-Piedbois C, Pierre-Kahn A, et al. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:255–263.
- Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, et al. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:189–195.
- Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:397–409.
- Stripp DC, Maity A, Janss AJ, Belasco JB, Tochner ZA, Goldwein JW, et al. Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:714–720.
- Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, Fang S, Clark AJ, Aranda D, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2011 Feb;101(3):463–76.
- Di Pinto M, Conklin HM, Li C, Merchant TE. Learning and memory following conformal radiation therapy for pediatric craniopharyngioma and low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):e363–9.
- Gopalan R, Dassoulas K, Rainey J, Sherman JH, Sheehan JP. Evaluation of the role of Gamma Knife surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2008;24(5):E5.
- Kobayashi T. Long-term results of gamma knife radiosurgery for 100 consecutive cases of craniopharyngioma and a treatment strategy. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:63–76.
- Nirajan A, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):64–71.

artigo
de revisão**Carcinoma hepatocelular: O caminho que podemos tomar. Uma revisão da perspectiva angiogénica***Hepatocellular carcinoma: where we are and where we may go. A review from an angiogenic perspective***Conflitos de Interesse**

Sem conflito de interesses.

Data de Submissão: 29 de junho de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

AutoresCarlos Soares^{1,2}; Raquel Soares²; João Pinto-de-Sousa^{1,2}**Filiação**¹ Department of Surgery, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa HPE, Guilhufe, Penafiel, Portugal² Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal**Correspondência**

Carlos Soares, MD MSc

Department of Surgery

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa,

Lugar do Tapadinho, Guilhufe, 4564-007 Penafiel, Portugal

E-mail: carlosssoares@sapo.pt

Resumo

O tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) é um desafio em grande parte pelo diagnóstico da doença em estadios avançados, pela presença de cirrose e também pela disfunção hepatocelular. O transplante hepático, a cirurgia de ressecção hepática e a ablação por radiofrequência são consideradas terapêuticas curativas para o CHC, no entanto múltiplos factores limitam a sua aplicabilidade. Neste contexto, as terapêuticas trans-arteriais loco-regionais têm progressivamente assumido um papel fulcral na abordagem dos doentes com CHC. Independentemente do tratamento seleccionado, o prognóstico dos doentes com CHC permanece sombrio devido à elevada taxa de recorrência. O conhecimento pormenorizado dos mecanismos envolvidos na invasão vascular pelas células neoplásicas e da interacção entre as células tumorais e as células endoteliais, é essencial para a compreensão do processo metastático e para o desenvolvimento de terapêuticas sistémicas para o CHC. Actualmente existem já múltiplas técnicas microscópicas de avaliação e quantificação da angiogénese. Independentemente do método utilizado, a avaliação da angiogénese tumoral pode fornecer informação prognóstica complementar e pode ajudar a seleccionar os doentes, com elevado risco de recidiva, para tratamento adjuvante. De facto, muitos estudos têm sugerido que as células endoteliais tumorais apresentam características distintas das células endoteliais normais, nomeadamente no que se refere a características morfológicas, patofisiológicas, fisiológicas, citogenéticas, epigenéticas, de expressão genética e de plasticidade multipotencial atípica.

Em grande parte devido ao facto dos factores angiogénicos serem secretados na circulação, a avaliação de factores angiogénicos circulantes tem sido utilizada como um marcador de angiogénese tumoral em pacientes com cancro. A capacidade de avaliação da actividade angiogénica de um tumor antes da instituição do tratamento pode ajudar a seleccionar a modalidade terapêutica mais adequada.

O crescimento tumoral depende da angiogénese e a taxa de proliferação tumoral pode estar relacionada com a actividade angiogénica do tumor. Deste modo, poderá existir uma relação entre a actividade angiogénica de um tumor e a sua resposta a certas modalidades terapêuticas. Uma aplicação clínica potencial da avaliação da actividade angiogénica tumoral consiste na previsão da resposta tumoral a estas terapêuticas.

Esta revisão avalia as características da angiogénese do CHC e focaliza-se na aplicabilidade clínica da avaliação da actividade angiogénica tumoral de modo a tornar possível a previsão da resposta do tumor a determinadas modalidades terapêuticas, curativas ou paliativas.

Palavras chave: carcinoma hepatocelular; angiogénese; células endoteliais; quantificação

Abstract

The treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is challenging because of advanced stage, associated cirrhosis and liver dysfunction. Liver transplantation, hepatic resection and radiofrequency ablation are considered curative therapies for HCC, but several factors limit their

application. In this setting, trans-arterial loco-regional treatments have progressively assumed a key role in the management of HCC. Irrespective of the selected treatment HCC prognosis remains dismal due to a high incidence of recurrence. Better knowledge of the mechanisms involved in active vascular invasion by the cancer cells, namely the interaction between tumour and endothelial cells, is an essential initial step for the understanding of the metastatic process and for the development of effective, systemic therapies for HCC treatment.

Numerous microscopic techniques and tools are used in tumour angiogenesis visualisation and quantification. Regardless of the methods used, the assessment of tumour angiogenesis can provide supplementary prognostic information, and it may help select patients, at high risk of early recurrence, for adjuvant therapy. Indeed, many studies suggest that tumour endothelial cells possess different characteristics from normal endothelial cells including morphologic, pathophysiologic, cytogenetic, epigenetic, gene expression, and atypical multipotent plasticity.

Measurement of circulating angiogenic factors has been used as a surrogate marker of tumour angiogenesis in cancer patients because most angiogenic factors are secreted into the circulation. The ability to assess tumour angiogenic activity before different treatment modalities may help select patients for the most suitable treatment.

As tumour growth depends on angiogenesis, the rate of tumour cell proliferation may be related to angiogenic activity. Hence, there may be a relationship between the angiogenic activity of a tumour and its responsiveness to certain therapeutic modalities. One potential clinical application of assessing tumour angiogenic activity is to predict tumour response to these therapies.

This review discusses the characteristics of angiogenesis in HCC, focusing on the clinical application of assessing tumour angiogenic activity in order to predict tumour response to certain therapies, curative or palliative.

Keywords: hepatocellular carcinoma; angiogenesis; endothelial cells; quantification

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) can be considered as a common cancer¹ and is the third most common cause of cancer-related deaths worldwide¹⁻⁵ behind only lung and stomach cancers.⁶ Although the incidence of HCC is declining in Asia, the number of new cases is increasing in Europe and in the USA, mainly due to the increase in hepatitis C virus infection.²⁻⁴ Most patients with HCC have associated cirrhosis and liver dysfunction, making treatment of HCC difficult. Liver transplantation, hepatic resection and radiofrequency ablation are considered curative therapies for HCC, but shortage of donors, severity of underlying liver disease and advanced neoplastic stage limit their application.² In this setting, trans-arterial loco-regional treatments have assumed a key role in the management of HCC^{3,4}, in the palliation of symptoms and in prolongation of survival of patients with tumours confined to the liver.^{3,5} Prognosis after resection remains dismal due to a high incidence of postoperative recurrence³, with 5-year recurrence rates as high as 61.5% after curative resection.² B or C hepatitis induced cirrhosis and the presence of intrahepatic micrometastases at the time of surgery are believed

to be the two main causes of recurrence after surgical resection. HCC dissemination tends to involve blood vessels, both portal and hepatic veins, leading to intrahepatic and lung metastasis, respectively.⁶⁻⁹

Although active vascular invasion by the cancer cells is an essential initial step for the metastatic process; the predilection of HCC cells for vascular dissemination may not be attributed only to invasion but also to the interaction between tumour and endothelial cells.¹ Although still controversial some authors indicate that the recurrence rate of HCC patients submitted to anatomical resection is similar to that of patients submitted to non-anatomical resection^{3,4}, thus implying the existence of other factors of recurrence in addition to anatomical blood supply carrying hypothesized cancer emboli. Other studies suggest that hepatic regeneration after resection may stimulate remnant tumour growth and therefore the development of metastases^{5-8,10}. Many factors involved in liver regeneration are believed to be able to influence residual tumour or dormant micrometastases growth after surgical resection. These factors, believed to modulate tumour angiogenesis¹¹, include hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF)- α , TGF- β , hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and matrix metalloproteinases (MMPs).⁷

Conventional cytotoxic chemotherapy has not been shown to be effective for HCC, and there is no proven effective systemic therapy for HCC patients with metastatic disease yet.³ The importance of developing effective, systemic therapies for the treatment of HCC has been appreciated for decades, given the dismal prognosis for patients with advanced disease, and the high recurrence rate after surgical resection.²

The recent development of molecular-targeted therapies is trying to change the landscape. The efficacy and safety of sorafenib in advanced HCC patients was assessed in the Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) study, which demonstrated that monotherapy with sorafenib prolonged overall survival (OS) and delayed the time to progression (TTP) in patients with advanced HCC.⁶

Angiogenesis and the production of angiogenic factors are fundamental for tumour growth, invasion and metastasis.⁸ The neovascular bed provides two essential functions for tumour growth and metastasis; the vessels provide a route for nutrient and oxygen supply and metabolic waste excretion, and a route for tumour cell access to the circulation. Tumour capillaries have an incomplete basement membrane that facilitates "angio-invasion".¹¹ The angiogenic activity of tumours has been shown to correlate with metastasis and tumour recurrence after resection in many human cancers.³

Angiogenesis in solid tumours including HCC is based on the same principles: activation; proliferation and migration of endothelial cells - secreted angiogenic factors activate resting endothelial cells in adjacent blood vessels. Activated endothelial cells loosen interendothelial cell contacts and break down the surrounding basement membrane and extracellular matrix by secreting proteases.⁵ Tumour vasculature differs from normal vasculature not only in terms of architecture but also on the molecular level of expression and regulation. The acquisition of the capacity to stimulate angiogenesis by shifting the balance between stimulatory and inhibitory angiogenic factors towards a proangiogenic phenotype, the so-called angiogenic switch, is a rate-limiting step in tumour progression.⁵

Angiogenesis Evaluation

Angiogenesis plays an important role in hepatocarcinogenesis.¹² HCC typically develop from dysplastic nodules in a cirrhotic liver. Endothelial cells in dysplastic nodules undergo phenotypic changes during malignant transformation as demonstrated by changes in endothelial cell markers.¹³ Tumour endothelial cells (TEC) of early HCC are similar to those of sinusoid endothelial cells of a normal liver (presence of fenestrae and absence of basement membrane).¹⁴ Other characteristics of capillary endothelial cells such as subendothelial laminin deposition are not expressed by HCC endothelial cells in the early stage, but appear with tumour progression and dedifferentiation.^{3,15} Moreover, TECs are more resistant to apoptosis in serum-free medium and have enhanced motility and increased adhesion capability to HCC cells compared with normal endothelial cells.⁹

Imagiological Evaluation

Arterial hypervascularization is part of the non-invasive criteria to establish HCC diagnosis.^{5,16} Enhancement on contrast-enhanced computed tomography (CT) and MRI imaging correlates with microvessel density in HCC¹⁷, which is pathologically defined with immunohistochemistry of endothelial cell markers.^{2,3,18} Increase in vascularization during HCC progression results in changes in CT and MRI appearance.¹⁹ In advanced HCC high attenuation on CT arteriography correlates with a high density of arteries assessed microscopically²⁰ and with the expression of VEGF.⁵ Matsui et al. reported that the main drainage vessels of hepatocellular nodules change from hepatic veins to hepatic sinusoids, and then to portal veins during multi-step hepatocarcinogenesis.^{2,21}

Immunohistochemical Evaluation

Numerous microscopic techniques and tools for tumour angiogenesis visualisation and quantification have been developed. The most frequently used microscopic quantification method of tumour angiogenesis is based on staining with specific endothelial cell markers and the consecutive quantification of microvessel density (MVD).⁵ MVD, a commonly used index of tumour angiogenic activity, is determined in histological sections of the tumour or peritumoural tissue, after immunohistochemical staining of certain endothelial markers to visualize endothelial cells. Tumour MVD has been considered a negative predictive factor of disease-free survival after curative resection⁵ and MVD and arterial vessel density are also known to increase with the dedifferentiation of the tumour.² In a study by Tanigawa et al.²² MVD determined by CD34 staining was an independent prognostic factor³ of patient survival after HCC resection. Other studies using CD34 as the endothelial marker have reported high MVD as a significant predictor of poor disease-free survival after resection of small HCC^{23,24}. Current staging systems, such as the tumour-node-metastasis system are based on conventional pathological features of HCC and are suboptimal as patient survival can vary

widely within the same stage.²⁵ The assessment of tumour angiogenesis can provide supplementary prognostic information, therefore helping to select patients at high risk of early recurrence for adjuvant therapy. However, the best angiogenic prognostic factor in HCC patients who undergo different therapeutic modalities is yet to be determined. The variation in results among the various studies may be partly related to the subjective bias in counting microvessels irrespective of the endothelial markers used. Recently, a new proliferative endothelial cell marker, CD105 (endoglin) proved to be superior to CD34 in other cancers as an angiogenesis marker²⁶, but its role in HCC is still to be established.²⁷ Several drawbacks of angiogenesis quantification by MVD have limited its potential for clinical application. These include the selection bias in choosing the hot spots, subjective errors in counting microvessels, conflicting data on the predictive value of various endothelial markers for tumour neovessels and lack of universally accepted criteria of assessment.³

Physiopathology of Teccs

Many immunohistochemical and ultrastructural studies have investigated the immunophenotypic and morphological changes of liver sinusoids during liver carcinogenesis. These changes, known as sinusoidal capillarization, seem to be associated with the malignant transformation of precancerous lesions^{8,28} and the metastatic process, which is characterized by the intravasation of tumour nests by tumour vessels of sinusoidal origin. Subsequently, tumour emboli disseminate via the portal and hepatic veins and form metastatic foci in the liver and lung, respectively.¹ Secretion by HCC cells, infiltrating inflammatory cells and hepatic stellate cells of angiogenic factors, such as VEGF, FGF-2, angiogenin and Angs, promotes sprouting of new vessels from pre-existing ones.⁸ As a result of these pathological changes, the hemodynamic status of HCC differs from non-tumorous liver.²⁹ Evidence also indicates that there are many differences, at the molecular level, between tumour and normal endothelial cells (NEC). Indeed, many tumour-specific endothelial markers have been found by comparing the gene expression profiles between TECs and NECs³⁰⁻³². TECs are cytogenetically abnormal³³; they have structural aberrations such as nonreciprocal translocations, missing chromosomes, marker chromosomes, and double minutes by multicolour fluorescent in situ hybridization analysis.⁹

Unlike endothelial cells (EC) in normal quiescent endothelium, TECs have a rapid turnover.³⁴ Compared with traditional vascular markers, such as CD31 and von Willebrand factor (vWF), endoglin (CD105, also known as transforming growth factor β receptor) is a proliferation-associated and hypoxia-inducible protein abundantly expressed in angiogenic ECs³⁵; anti-CD105 antibody seems to react only with ECs in the newly formed vessels, and in particular, the immature tumour blood vessels including HCC^{27,36,37} furthermore, its presence in the vasculature of HCC has prognostic value.^{9,38}

Strategies that block tumour growth in experimental models through regression of angiogenesis include vascular targeting, gene therapy and direct inhibition of proliferating and migrating endothelial cells. Alternatively, indirect antiangiogenic drugs prevent the expression or block the activity of tumour proangiogenic factors by interfering with

their endothelial cell receptors. Direct angiogenesis inhibitors target the microvascular endothelial cells recruited to the tumour and prevent them from responding to mitogens and motogens. Indirect angiogenesis inhibitors generally prevent the expression of or block the activity of a tumour protein that activates angiogenesis, or block the expression of its receptors on endothelial cells.⁸

Although antiangiogenesis is a promising cancer treatment modality³⁹⁻⁴¹, it has become clear from clinical trials that some patients do not benefit from the treatment^{42, 43} and that a number of antiangiogenic substances lose their activity over time. In addition to the redundancy of angiogenic factors in the tumour microenvironment, many studies suggest that TECs possess different characteristics from NECs including morphologic⁴⁴, pathophysiologic⁴⁵, cytogenetic³³, epigenetic⁴⁶, gene expression³⁰, and atypical multipotent plasticity.⁹ Xiong in 2009 showed that TECs did not undergo cell senescence in serum-free medium and showed enhanced proliferation, motility, proangiogenesis properties, and resistance to drug treatment. He demonstrated that CD105+ TECs are more resistant to sorafenib, compared with CD105+ NECs.⁹ For the above reasons, the combined application of multiple angiogenesis inhibitors might be a promising strategy. Inhibition of various receptor/ligand systems could be effective due to the different mechanism of action within the angiogenesis process and combination of inhibitors with different mechanisms of action attacking different biochemical pathways should shut down the multifactor stimulated cascade of biochemical angiogenic processes.⁸

Serological Evaluation

Secretion by HCC cells, inflammatory cells and hepatic stellate cells of angiogenic factors like vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factors (bFGF), angiopoietins, platelet derived growth factor (PDGF), placental growth factor (PLGF), transforming growth factor (TGF)- β and others promotes the sprouting of new vessels from nearby existing vessels⁴⁷⁻⁴⁹. Hypoxia leads to intracellular stabilization of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α , a key transcription factor, which induces the expression of several hypoxia response genes, such as VEGF.⁵

Measurement of circulating angiogenic factors has been used as a surrogate marker of tumour angiogenesis in cancer patients because most angiogenic factors are secreted into the circulation, and the circulatory level of angiogenic factors in cancer patients is generally higher than that of healthy subjects.^{3,50}

The ability to assess tumour angiogenic activity before surgical or non-surgical therapies may help selecting patients for neoadjuvant therapies, which may include antiangiogenic therapy. It may also aid in the selection of patients for the most suitable treatment.³ Therefore, it is of great clinical interest to develop "pre-procedural" methods of assessment of tumour angiogenesis. Besides tumour vascularity imaging, the evaluation of circulating angiogenic factors could be another potential "pre-procedural" method of assessing tumour angiogenesis.

The mechanisms underlying tumour angiogenesis are yet to be determined¹⁰, but are known to be mediated by certain soluble factors⁵¹

Among the factors involved in tumour angiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system is thought to have a key role.⁵² Increased VEGF expression has been shown in various human malignant tumours, including HCC.⁵³⁻⁵⁷ EGF expression has also been correlated with tumour aggressiveness and prognosis in several malignant tumours.^{10,54,56,58-60} VEGF expression increases gradually from low-grade dysplastic nodules to high-grade dysplastic nodules to early HCC. The level of expression correlates with MVD density using CD34 as a marker of sinusoidal capillarization.^{8,12} Tumour VEGF expression significantly correlates with serum VEGF level in patients with HCC providing the basis for using circulating VEGF as a prognostic marker. Concentration of circulating VEGF increases with advancing HCC stage, the highest levels being present in patients with metastasis. The correlation of tumour VEGF expression or serum VEGF level with pathological features of tumour invasiveness such as portal vein tumour thrombosis or microscopic venous invasion has been documented in the literature.⁶¹⁻⁶⁴ The prognostic significance of serum VEGF levels has been consistently demonstrated.^{3,65}

As tumour growth depends on angiogenesis, the rate of tumour cell proliferation may be related to its angiogenic activity. Hence, there may be a relationship between the angiogenic activity of a tumour and its responsiveness to certain therapeutic modalities. One potential clinical application of assessing tumour angiogenic activity is to predict tumour response to these therapies. VEGF has been studied as a biomarker to predict response to treatment. Some studies have suggested that preoperative serum VEGF is a significant and independent predictor of tumour recurrence, disease-free survival and overall survival.⁶⁶ In a prospective study of 80 patients undergoing transcatheter arterial chemo-embolization (TACE) for inoperable HCC, pre-treatment serum VEGF levels were significantly lower in patients with stable or responsive disease compared to the observed in those with progressive disease.^{5,67} Other studies have shown that serum VEGF levels increases after embolization of HCC, suggesting an important role of VEGF in the angiogenic response of a tumour to hypoxia after embolization.^{3,68}

The SHARP investigators' study group reported that serum VEGF and serum Ang-2 levels are independent predictors of survival in patients with advanced HCC.⁶⁹ Serum specimens from 602 patients with HCC were examined and the authors evaluated whether baseline concentrations of multiple biomarkers, including VEGF and Ang-2, and changes in their concentrations over 12 weeks could predict patient prognosis or response to treatment with sorafenib.²

Similar to VEGF, angiopoietins play an important role in angiogenesis, and their effects are mediated primarily by the Tie-2 receptor. Angiopoietin-1 is a survival signal for endothelial cells and is involved in the maturation of blood vessels, whereas angiopoietin-2 functions as a natural antagonist of angiopoietin-1. Angiopoietin-2, a pro-angiogenic factor, promotes vessel destabilization, a prerequisite for active proliferation of endothelial cells in response to other angiogenic factors such as VEGF.¹⁰ Increased expression of angiopoietin-2 in HCC has been shown to correlate with poor survival.³ Tanaka et al.⁷⁰ showed that angiopoietin-2 is highly expressed in HCC tumours and that high expression of angiopoietin-2 is associated with clinically hypervascular tumours. In another report, the same group observed expression of Tie-2 receptor in 80% of neovascular endothelium

in HCC, and the authors demonstrated that inhibition of Tie-2 receptor in a murine HCC model resulted in suppression of tumorigenicity and neovascularization.³⁷ Other groups have also demonstrated that increased expression of angiopoietin-2 correlates with tumour angiogenesis and pathological features of tumour invasiveness such as portal vein invasion.^{3,10,71} Perhaps Ang-Tie system may be a more important angiogenic stimulus than VEGF/VEGF receptor system in human HCC, although VEGF and angiopoietins seem to play complementary and coordinated roles in angiogenesis. This concept is supported by some reports^{72,73} indicating that the use of soluble Tie-2 could block angiogenesis in tumours.¹⁰ In the SHARP trial Ang-2 concentration was an independent prognostic factor for overall survival in multivariate analysis. The median survival of patients with low and high baseline Ang-2 concentrations was 14.1 months and 6.3 months, respectively. Plasma Ang-2 levels was considered a possible prognostic factor for overall survival.² The median survival of patients with low and high baseline VEGF concentrations was 10.6 months and 6.2 months, respectively. Serum VEGF levels appeared to be a better marker than tissue VEGF, but further validation is required.² Several other factors such as epidermal growth factor and TGF- β 1, which have a direct cellular effect on cancer cells in addition to their angiogenic activity, have been reported to be upregulated in HCC patients, though their contribution to angiogenesis in HCC is not clear.^{3,74,75} TGF- β 1 is increased in the serum, tissue, and urine of HCC patients, and increased levels correlate with tumour progression and survival.⁷⁶⁻⁷⁸ Taken together, studies support the hypothesis that targeting the TGF- β 1 pathway offers a new approach to the medical treatment of HCC.¹¹ As previously indicated several studies have reported that elevated serum levels of VEGF are prognostic factors of HCC, however, rarely have these studies mentioned the effect of the systemic condition. VEGF is reported to have an affect on systemic immunosuppression in tumour-bearing patients and elevated levels of systemic VEGF in these patients may interfere with the recognition and destruction of tumour cells by the host immune system.⁷⁹ These factors may play a role in the prognosis of HCC patients.²

Angiogenesis and Hypoxia

Hypoxia may promote growth, progression and resistance to treatment of HCC. The activated form of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is a key regulatory factor for angiogenesis in response to hypoxia: it induces expression of angiogenic growth factors such as VEGF, stromal derived factor, angiopoietin 2, placental growth factor, platelet-derived growth factor B and stem cell factor.⁸⁰ Many human cancers over-express HIF-1 α , and expression of HIF-1 α is generally associated with poor prognosis.⁸¹⁻⁸³ HIF-1 α is reported to be correlated with disease free survival after surgical resection of HCC.^{2,84} HIF-1 α is generally more pronounced in aggressive tumours⁸⁵ and can be considered an independent predictor of poor prognosis in HCC.⁸⁶ HIF-1 α plays a major role in the development of a characteristic tumour phenotype influencing growth rate, angiogenesis, invasiveness, and metastasis.⁴

Conclusions

According to Folkman's reports, the generation of a tumour mass requires tumour cell proliferation and angiogenesis.⁸⁷ HCC is a highly vascular tumour and angiogenesis plays a key role in its development and progression.^{4,88} Since, angiogenic activity is closely related to the biological aggressiveness of a cancer, tumour angiogenesis assessment may predict the risk of metastasis, recurrence and survival after different treatment modalities and targeting such angiogenesis may be a way of preventing tumour progression. Understanding the molecular pathways of HCC is crucial for the development of new treatment algorithms.⁸⁹ The molecular mechanism regulating angiogenesis is a potentially pivotal target and the emerging success of antiangiogenic therapy for many different cancers⁹⁰⁻⁹² continues to make angiogenesis a particularly attractive approach because of HCC vascularity and the current lack of effective systemic therapies.³

References

- Sugino T, Yamaguchi T, Hoshi N, Kusakabe T, Ogura G, Goodison S, et al. Sinusoidal tumor angiogenesis is a key component in hepatocellular carcinoma metastasis. *Clinical & experimental metastasis*. 2008;25:835-41.
- Muto J, Shirabe K, Sugimachi K, Maehara Y. Review of angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2014;
- Pang R, Poon RT. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer letters*. 2006;242:151-67.
- Kong J, Kong J, Pan B, Ke S, Dong S, Li X, et al. Insufficient radiofrequency ablation promotes angiogenesis of residual hepatocellular carcinoma via HIF-1 α /VEGFA. *PloS one*. 2012;7:e37266.
- Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2004;41:864-80.
- Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:1604-11.
- Chen JA, Shi M, Li JQ, Qian CN. Angiogenesis: multiple masks in hepatocellular carcinoma and liver regeneration. *Hepatology international*. 2010;4:537-47.
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, Sansonno D, Dammacco F. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2006;32:437-44.
- Xiong YQ, Sun HC, Zhang W, Zhu XD, Zhuang PY, Zhang JB, et al. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15:4838-46.
- Mitsuhashi N, Shimizu H, Ohtsuka M, Wakabayashi Y, Ito H, Kimura F, et al. Angiopoietins and Tie-2 expression in angiogenesis and proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003;37:1105-13.

11. Mazzocca A, Fransvea E, Lavezzari G, Antonaci S, Giannelli G. Inhibition of transforming growth factor beta receptor I kinase blocks hepatocellular carcinoma growth through neo-angiogenesis regulation. *Hepatology*. 2009;50:1140-51.
12. Park YN, Kim YB, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124:1061-5.
13. Frachon S, Gouysse G, Dumortier J, Couvelard A, Nejari M, Mion F, et al. Endothelial cell marker expression in dysplastic lesions of the liver: an immunohistochemical study. *Journal of hepatology*. 2001;34:850-7.
14. Nakamura S, Muro H, Suzuki S, Sakaguchi T, Konno H, Baba S, et al. Immunohistochemical studies on endothelial cell phenotype in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1997;26:407-15.
15. Sakamoto M, Ino Y, Fujii T, Hirohashi S. Phenotype changes in tumor vessels associated with the progression of hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 1993;23:98-104.
16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001;35:421-30.
17. Zhang L, Yang N, Park JW, Katsaros D, Fracchioli S, Cao G, et al. Tumor-derived vascular endothelial growth factor up-regulates angiopoietin-2 in host endothelium and destabilizes host vasculature, supporting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer research*. 2003;63:3403-12.
18. Chen WX, Min PQ, Song B, Xiao BL, Liu Y, Ge YH. Single-level dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2004;10:67-72.
19. Honda H, Tajima T, Kajiyama K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Vascular changes in hepatocellular carcinoma: correlation of radiologic and pathologic findings. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173:1213-7.
20. Honda H, Tajima T, Taguchi K, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Recent developments in imaging diagnostics for HCC: CT arteriography and CT arteriportography evaluation of vascular changes in premalignant and malignant hepatic nodules. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2000;7:245-51.
21. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal imaging*. 2011;36:264-72.
22. Tanigawa N, Lu C, Mitsui T, Miura S. Quantitation of sinusoid-like vessels in hepatocellular carcinoma: its clinical and prognostic significance. *Hepatology*. 1997;26:1216-23.
23. Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Yang ZF, Fan ST, et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20:1775-85.
24. Sun HC, Tang ZY, Li XM, Zhou YN, Sun BR, Ma ZC. Microvessel density of hepatocellular carcinoma: its relationship with prognosis. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1999;125:419-26.
25. Poon RT, Fan ST. Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003;12:35-50, viii.
26. Tanaka F, Otake Y, Yanagihara K, Kawano Y, Miyahara R, Li M, et al. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clinical cancer research* : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2001;7:3410-5.
27. Ho JW, Poon RT, Sun CK, Xue WC, Fan ST. Clinicopathological and prognostic implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2005;11:176-81.
28. Haratake J, Scheuer PJ. An immunohistochemical and ultrastructural study of the sinusoids of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1990;65:1985-93.
29. Amin DN, Hida K, Bielenberg DR, Klagsbrun M. Tumor endothelial cells express epidermal growth factor receptor (EGFR) but not ErbB3 and are responsive to EGF and to EGFR kinase inhibitors. *Cancer research*. 2006;66:2173-80.
30. St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science*. 2000;289:1197-202.
31. Seaman S, Stevens J, Yang MY, Logsdon D, Graff-Cherry C, St Croix B. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer cell*. 2007;11:539-54.
32. Lu C, Bonome T, Li Y, Kamat AA, Han LY, Schmandt R, et al. Gene alterations identified by expression profiling in tumor-associated endothelial cells from invasive ovarian carcinoma. *Cancer research*. 2007;67:1757-68.
33. Hida K, Hida Y, Amin DN, Flint AF, Panigrahy D, Morton CC, et al. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer research*. 2004;64:8249-55.
34. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature reviews Drug discovery*. 2007;6:273-86.
35. Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003;17:984-92.
36. Dallas NA, Samuel S, Xia L, Fan F, Gray MJ, Lim SJ, et al. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. *Clinical cancer research* : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14:1931-7.
37. Tanaka S, Sugimachi K, Yamashita Yi Y, Ohga T, Shirabe K, Shimada M, et al. Tie2 vascular endothelial receptor expression and function in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:861-7.
38. Yang LY, Lu WQ, Huang GW, Wang W. Correlation between CD105 expression and postoperative recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2006;6:110.
39. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24:1898-903.

40. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349:427-34.
41. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:2992-8.
42. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer cell*. 2005;8:299-309.
43. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116:2610-21.
44. McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nature medicine*. 2003;9:713-25.
45. Hagendoorn J, Tong R, Fukumura D, Lin Q, Lobo J, Padera TP, et al. Onset of abnormal blood and lymphatic vessel function and interstitial hypertension in early stages of carcinogenesis. *Cancer research*. 2006;66:3360-4.
46. Grover AC, Tangrea MA, Woodson KG, Wallis BS, Hanson JC, Chuaqui RF, et al. Tumor-associated endothelial cells display GSTP1 and RAR-beta2 promoter methylation in human prostate cancer. *Journal of translational medicine*. 2006;4:13.
47. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86:353-64.
48. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, Chen Y, Park EC, Lu N, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell*. 1998;94:715-25.
49. Jung JO, Gwak GY, Lim YS, Kim CY, Lee HS. [Role of hepatic stellate cells in the angiogenesis of hepatoma]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2003;42:142-8.
50. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19:1207-25.
51. Saariisto A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. *Oncogene*. 2000;19:6122-9.
52. Fidler IJ. Angiogenic heterogeneity: regulation of neoplastic angiogenesis by the organ microenvironment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:1040-1.
53. Flamme I, Krieg M, Plate KH. Up-regulation of vascular endothelial growth factor in stromal cells of hemangioblastomas is correlated with up-regulation of the transcription factor HRF/HIF-2alpha. *The American journal of pathology*. 1998;153:25-9.
54. Brown LE, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak HF, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *The American journal of pathology*. 1993;143:1255-62.
55. Mattern J, Stammer G, Koomagi R, Wallwiener D, Kaufmann M, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor cell proliferation in ovarian carcinoma. *Anticancer research*. 1997;17:621-4.
56. Brown LE, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Senger DR, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer research*. 1993;53:4727-35.
57. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998;28:68-77.
58. Senger DR, Van de Water L, Brown LE, Nagy JA, Yeo KT, Yeo TK, et al. Vascular permeability factor (VPE, VEGF) in tumor biology. *Cancer metastasis reviews*. 1993;12:303-24.
59. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer research*. 1995;55:3964-8.
60. Yudoh K, Kanamori M, Ohmori K, Yasuda T, Aoki M, Kimura T. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas. *British journal of cancer*. 2001;84:1610-5.
61. Chow NH, Hsu PI, Lin XZ, Yang HB, Chan SH, Cheng KS, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Human pathology*. 1997;28:698-703.
62. Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 1998;17:13-7.
63. Li XM, Tang ZY, Qin LX, Zhou J, Sun HC. Serum vascular endothelial growth factor is a predictor of invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 1999;18:511-7.
64. Poon RT, Ng IO, Lau C, Zhu LX, Yu WC, Lo CM, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Annals of surgery*. 2001;233:227-35.
65. Yao DF, Wu XH, Zhu Y, Shi GS, Dong ZZ, Yao DB, et al. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2005;4:220-6.
66. Kimura H, Nakajima T, Kagawa K, Deguchi T, Kakusui M, Katagishi T, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD34 immunohistochemistry. *Liver*. 1998;18:14-9.
67. Yamamoto A, Dhar DK, El-Assal ON, Igarashi M, Tabara H, Nagasue N. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor), microvessel density and clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 1998;29:290-9.
68. Suzuki H, Mori M, Kawaguchi C, Adachi M, Miura S, Ishii H. Serum vascular endothelial growth factor in the course of transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma. *International journal of oncology*. 1999;14:1087-90.
69. Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Doi T, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology*. 1998;33:376-82.

70. Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugimachi K, Wands JR. Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103:341-5.
71. Zhao ZC, Zheng SS, Wan YL, Jia CK, Xie HY. The molecular mechanism underlying angiogenesis in hepatocellular carcinoma: the imbalance activation of signaling pathways. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2003;2:529-36.
72. Lin P, Polverini P, Dewhirst M, Shan S, Rao PS, Peters K. Inhibition of tumor angiogenesis using a soluble receptor establishes a role for Tie2 in pathologic vascular growth. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100:2072-8.
73. Harris AL, Reusch P, Barleon B, Hang C, Dobbs N, Marme D. Soluble Tie2 and Flt1 extracellular domains in serum of patients with renal cancer and response to antiangiogenic therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2001;7:1992-7.
74. Borlak J, Meier T, Halter R, Spanel R, Spanel-Borowski K. Epidermal growth factor-induced hepatocellular carcinoma: gene expression profiles in precursor lesions, early stage and solitary tumours. *Oncogene*. 2005;24:1809-19.
75. Idobe Y, Murawaki Y, Kitamura Y, Kawasaki H. Expression of transforming growth factor-beta 1 in hepatocellular carcinoma in comparison with the non-tumor tissue. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50:54-9.
76. Bedossa P, Paradis V. Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a key-role in liver fibrogenesis. *Journal of hepatology*. 1995;22:37-42.
77. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Yang ML, Chang WY, Hsieh MY, et al. Clinical relevance of transforming growth factor-beta 1 in the urine of patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 1997;76:213-26.
78. Giannelli G, Fransvea E, Marinosci F, Bergamini C, Colucci S, Schiraldi O, et al. Transforming growth factor-beta1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness via alpha3beta1 integrin. *The American journal of pathology*. 2002;161:183-93.
79. Huang Y, Goel S, Duda DG, Fukumura D, Jain RK. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy. *Cancer research*. 2013;73:2943-8.
80. Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovascular research*. 2010;86:236-42.
81. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene*. 2010;29:625-34.
82. Melillo G. Inhibiting hypoxia-inducible factor 1 for cancer therapy. *Molecular cancer research : MCR*. 2006;4:601-5.
83. Kim JW. Hypoxia-inducible factor 1, hepatocellular carcinoma and angiogenesis. *The Korean journal of hepatology*. 2010;16:278-9.
84. Wada H, Nagano H, Yamamoto H, Yang Y, Kondo M, Ota H, et al. Expression pattern of angiogenic factors and prognosis after hepatic resection in hepatocellular carcinoma: importance of angiopoietin-2 and hypoxia-induced factor-1 alpha. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2006;26:414-23.
85. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, Laughner E, Simons JW, Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer*. 2000;88:2606-18.
86. Xiang ZL, Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zeng HY, Gao DM. Gene expression profiling of fixed tissues identified hypoxia-inducible factor-1alpha, VEGF, and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17:5463-72.
87. Folkman J. Angiogenesis. *Annual review of medicine*. 2006;57:1-18.
88. Tian T, Nan KJ, Wang SH, Liang X, Lu CX, Guo H, et al. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells. *Carcinogenesis*. 2010;31:1211-9.
89. Pang R, Tse E, Poon RT. Molecular pathways in hepatocellular carcinoma. *Cancer letters*. 2006;240:157-69.
90. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350:2335-42.
91. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz H, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23:3706-12.
92. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WE, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:2184-91.

**caso
clínico****Lipossarcoma da perna no idoso – a
propósito de um caso clínico***Liposarcoma of the leg in the elderly – concerning a clinical***Conflitos de Interesse**

Sem conflitos de interesse

Data de Submissão: 20 de maio de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

AutoresMaribel Gomes¹, Marta Martins², Cátia Ribeiro³,
Carlos Alpoim², Frédéric Ramalho¹, Carlos Vilela¹**Filiação**¹ Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar do Alto
Ave – Guimarães² Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar do
Alto Ave – Guimarães³ Serviço de Cirurgia Geral, Instituto Português de
Oncologia – Porto**Instituição**

Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães

Financiamento

Sem necessidade de financiamento

CorrespondênciaMaribel da Rocha Gomes
Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar do Alto Ave
Rua dos Cutileiros, Creixomil
4835-044 Guimarães
Tel. 253 540 330
maribelgomes@gmail.com*report***Resumo**

O lipossarcoma é um dos tumores mesenquimatosos mais comuns. A sua localização e histologia são factores prognósticos importantes. Em algumas situações a exérese cirúrgica completa pode ser curativa. Os autores apresentam um caso clínico de um lipossarcoma da perna numa idosa, com quatro anos de evolução, submetido a exérese cirúrgica completa, assim como aspectos do diagnóstico e tratamento desta patologia.

Palavras chave: lipossarcoma, perna, idoso, mesoderme**Abstract**

Liposarcoma is one of the commonest mesenchymatous tumors. Its localization and histology are important prognostic factors. In some cases complete surgical removal can be curative. The authors present a case of a liposarcoma of the leg in an elderly woman, with a four-year evolution, that underwent complete surgical removal, as well as diagnostic and treatment issues concerning this pathology.

Keywords: liposarcoma, leg, aged, mesoderm**Introdução**

Os tumores mesenquimatosos mais comuns são os de origem adipocitária, destacando-se, entre estes, o lipossarcoma, com uma incidência de cerca de 2,5/1.000.000 por ano. É uma lesão maligna frequentemente localizada nos membros ou no retroperitонеu, que atinge preferencialmente adultos a partir da 4ª década de vida e se caracteriza por um crescimento lento e indolor.¹

Macroscopicamente, o lipossarcoma é uma lesão bem delimitada, micronodular e com uma consistência gelatinosa. Histologicamente, apresenta uma proliferação de adipócitos, variável no tamanho e forma, associada a atipia nuclear; pode também ser encontrado um infiltrado linfoplasmocitário, células estromais bizarras e hipercromáticas, bem como células fusiformes ou pleomórficas. A imunohistoquímica, assim como a citogenética também podem ajudar no diagnóstico, dado que a maioria destes tumores expressa a proteína S-100 ou possuem translocações t(12;16) ou t(12;22).^{1,2}

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com o lipoma, o neurofibroma, o dermatofibrosarcoma e o sarcoma fibromixóide.¹

Existem diversos factores de prognóstico importantes, como a localização ou as características histológicas da lesão, assim como a possibilidade de ressecção completa da mesma. Os tumores localizados no retroperitонеu estão associados a um pior prognóstico quando comparados com os tumores dos membros. Histologicamente, o lipossarcoma pode ser dividido em 3 grandes grupos, por ordem crescente de agressividade: bem diferenciados (correspondendo a 40% do total), *mixóides / de células redondas* (50%) e *pleomórficos* (10%). A exérese cirúrgica, com ou sem terapêuticas adjuvantes, pode desempenhar um forte impacto na diminuição das recidivas locais ou, até mesmo, ter uma intenção curativa.^{1,2} Os autores apresentam, de seguida, um caso clínico de uma paciente com um lipossarcoma da região posterior da perna.

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 82 anos, com antecedentes de Hipertensão Arterial, Dislipidemia e fractura do terço distal da tíbia esquerda; sem outros antecedentes médico-cirúrgicos de relevo; medicada habitualmente com losartan, ácido acetilsalicílico, bisoprolol e sinvastatina.

A paciente apresentava uma tumefacção da região posterior da perna esquerda com 4 anos de evolução, que, por aumento das dimensões e agravamento da dor nas duas semanas anteriores, recorreu ao seu médico assistente em Setembro de 2012. Foi, no mesmo dia, referenciada e observada no SU de Cirurgia Geral da nossa instituição.



Figura 1: Tumefacção da região posterior da perna esquerda

Ao exame objectivo apresentava volumosa tumefacção na região posterior da perna, sem evidência de compromisso vascular ou neurológico distal (Figura 1).

Analiticamente não foram encontradas alterações de relevo.



Figura 2: Corte coronal de RMN, evidenciando lesão heterogênea



Figura 3: Corte axial de RMN, tumor com áreas de calcificação e necrose

A TAC revelou uma massa bem delimitada, de textura heterogênea com calcificações grosseiras, sem evidentes sinais de infiltração dos planos musculares.

A RMN (Figura 2, Figura 3, Figura 4) confirmou lesão com 21 cm de maior diâmetro, profundamente aos gêmeos, de limites bem definidos e regulares, sinal heterogêneo em T1 e T2, correspondendo a áreas de hemorragia, necrose e calcificação, sem contactar as estruturas ósseas da perna, cujo



Figura 4: Corte sagital de RMN, visível a sequele de fractura do terço distal da tíbia



Figura 5: Aspecto macroscópico da peça de ressecção cirúrgica

comportamento sugeria tratar-se de processo neoplásico.

Foi realizada exérese cirúrgica da lesão (Figura 5) e enviada para anatomia patológica.

O tumor, pesando 1980g, apresentava superfície externa bosselada e superfície de corte heterogênea. Histologicamente identificou-se neoplasia mesenquimatosa maligna de alto grau com características de lipossarcoma, com áreas do tipo *lipossarcoma de células redondas* (componente de alto grau) alternando e continuando-se com áreas de tipo *lipossarcoma mixóide* (componente de baixo grau), associadas a zonas de hemorragia intersticial e necrose tumoral (Figura 6, Figura 7).

A paciente foi observada em consulta externa um mês após a cirurgia, encontrando-se assintomática, sem alterações da marcha, vascularização

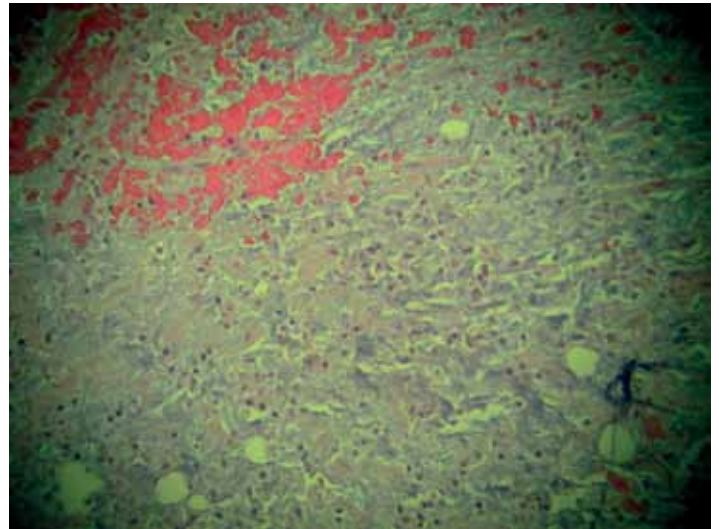


Figura 6: Aspecto microscópico, com evidência das zonas de hemorragia e necrose

ou sensibilidade do MI.

Foi discutido o caso clínico na Consulta de Grupo Oncológico, que decidiu orientar para a Consulta específica de Sarcomas, do Instituto Português de Oncologia, no Porto.

Nessa instituição, realizou PET (D_{70} pós-op) que não identificou metastização local ou à distância. Nesse dia, ficou internada por recusa alimentar e insuficiência renal, onde viria a falecer (D_{74} pós-op) na sequência de uma infecção respiratória.

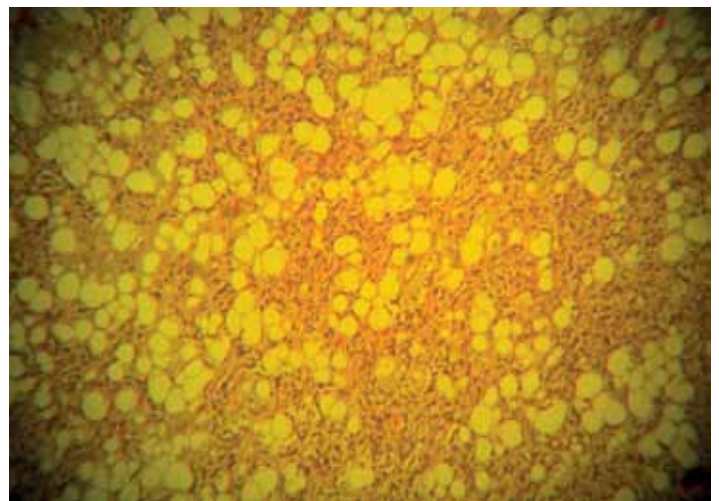


Figura 7: Aspecto microscópico

Discussão

O lipossarcoma é caracterizado por um crescimento lento e indolor, sendo uma lesão típica de adultos em idades avançadas.^{1,2}

De entre os três grandes grupos de lipossarcoma, a variante *mixóide/de células redondas* caracteriza-se por limites bem definidos e ocorrer

quase exclusivamente nos membros, com tendência para a recidiva e a metastização óssea e dos tecidos moles. A presença de hiper celularidade confere um pior prognóstico. O tratamento preconizado nestas situações é a ressecção cirúrgica completa, podendo ser necessário recorrer a terapêuticas adjuvantes no caso de lesões de alto grau.^{1,2}

No presente caso, por se tratar de um lipossarcoma mixóide/de células redondas, poderíamos esperar um risco aumentado de recidiva local e metastização. Contudo, no momento do diagnóstico a doença já apresentava, no mínimo, quatro anos de evolução, e a PET realizada cerca de dois meses após a cirurgia, não apresentou qualquer evidência de doença residual.

Infelizmente, o curto período de *follow-up* não nos permitiu avaliar com maior rigor a intenção curativa da cirurgia, mas poderemos, neste caso, pensar que, com quatro anos de evolução, a doença já poderia ter provocado invasão local ou metastização à distância, o que não se verificou.

Dado o elevado número de processos neoformativos que podem afectar o sistema musculo-esquelético, todos eles com diferentes histórias naturais, prognósticos e tratamentos, é importante ter sempre em consideração os tumores do tecido conjuntivo (quer benignos quer

malignos) no diagnóstico diferencial de tumefacções dos membros com crescimento lento e indolor.

Por vezes, o crescimento indolente e os sintomas incipientes podem resultar num atraso na procura de cuidados médicos, que, por sua vez, pode ter um impacto negativo no desfecho destas situações.

Contudo, um diagnóstico precoce, aliado a uma abordagem multidisciplinar envolvendo médicos de família, cirurgiões, imagiologistas, anátomo-patologistas e oncologistas, bem como outros profissionais de saúde com experiência nesta área, pode ser preponderante no aumento da sobrevida ou até mesmo na cura destes doentes.

Referências

- ¹. Folpe AL, Inwards CY. Bone and Soft Tissue Pathology: a volume in the series foundations in diagnostic pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. Chapter 4, Adipocytic Tumors; p. 97-118.
- ². Bullough PG. Orthopaedic pathology. 5th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2010. Chapter 22, Malignant Soft Tissue Tumors; p. 533-49.

**caso
clínico****Hipoglicemia devida a insulinoma – A propósito de 2 casos clínicos***Insulinoma - Two clinical cases of hypoglycemia***Conflitos de Interesse**

Nada a declarar

Data de Submissão: 20 de março de 2013

Data de Aceitação: 17 de outubro de 2013

AutoresCláudia Vieira¹, Cláudia Rozeira², Elisa Torres³, Jorge Cotter⁴**Filiação**¹ Assistente Hospitalar de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Porto² Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho³ Assistente Graduada do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Ave⁴ Chefe de Serviço de Medicina Interna; Diretor do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Ave; Professor de Medicina Clínica na Universidade do Minho**Instituição**

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães, Portugal

Financiamento

Não se aplica.

Correspondência

Dr.ª Cláudia Vieira

Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Porto

Rua Dr. António Bernardino de Almeida

4200-072 Porto – Portugal.

Tel: 351 22 508 40 00 (ext. 7627)

Fax: 351 22 508 40 01

E-mail: claudiampvieira@gmail.com

Resumo

Apesar de raros, os insulinomas são a causa mais frequente de tumores funcionantes das células dos ilhéus pancreáticos. O reconhecimento dos sintomas-chave neuroglicopénicos deve desencadear a investigação inicial. A hipoglicemia é uma condição comum na sala de emergência e embora mais frequentemente iatrogénica, pode ter múltiplas etiologias. Muitas vezes a hipoglicemia espontânea (não diabética) pode erradamente ser associada a patologia neuropsiquiátrica. Mesmo após confirmação bioquímica, a localização de um insulinoma constitui um desafio. Os autores apresentam dois casos clínicos nos quais o estudo de hipoglicemia espontânea conduziu ao diagnóstico de insulinoma, tratado cirurgicamente com sucesso.

Palavras chave: insulinoma, hipoglicemia, ilhéus pancreáticos, cintigrafia com octreotídeo

Abstract

Although rare, insulinomas are the most frequent cause of functional tumors of the pancreatic islet cells. The recognition of neuroglycopenic key symptoms should trigger the initial investigation. Hypoglycemia is a common condition in the emergency room, although most often iatrogenic, may have multiple etiologies. Often spontaneous hypoglycemia (non-diabetic) can be mistakenly associated with neuropsychiatric disease. Even after biochemical confirmation, localization of an insulinoma is a challenge. The authors present two cases in which the study of spontaneous hypoglycemia led to the diagnosis of insulinoma, successfully treated surgically.

Keywords: insulinoma, hypoglycemia, pancreatic islet cells, scintigraphy with octreotide

Introdução

O insulinoma foi inicialmente descrito por Whipple em 1930¹ e, apesar de raro (4 casos por 5 milhões de pessoas²), é o tumor mais comum das células dos ilhéus pancreáticos, sendo maligno em apenas 5-11% dos casos³.

Na forma esporádica (90%), o tumor é geralmente solitário, enquanto que na forma familiar (10%) surgem múltiplas lesões, especialmente no contexto da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 1. A incidência no sexo feminino é dobro da incidência no masculino, com uma idade média ao diagnóstico de 45 anos de idade³.

As orientações recentes para a detecção dos tumores primários incluem uma abordagem com ecografia, tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN), cintigrafia para o receptor da somatostatina e em alguns centros, a angiografia provocadora intra-arterial com cálcio⁴.

O diagnóstico bioquímico obtido com a determinação dos níveis séricos de glucose e insulina, a cada 6h, durante um período de jejum até 72h, seguido de uma TAC de alta resolução,

confirma o diagnóstico e localiza o insulinoma na maioria dos pacientes⁵. Com este trabalho, os autores pretendem descrever a abordagem diagnóstica e terapêutica de dois casos de insulinomas, diagnosticados na nossa Instituição, na sequência do estudo de hipoglicemias espontâneas, não diabéticas, nem iatrogénicas.

Caso Clínico I

Doente do sexo masculino, 32 anos de idade, raça caucasiana, com antecedentes de epilepsia desde há três anos e meio, medicado com carbamazepina (400 mg – quatro vezes dia), valproato de sódio (500 mg – três vezes dia), diazepam (10 mg – uma vez dia), clobazam (2 mg – duas vezes dia) e idebenona (30 mg - duas vezes dia). Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Antecedentes familiares irrelevantes.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por alteração do comportamento e discurso incoerente, com três dias de evolução. Ao exame objectivo encontrava-se consciente, colaborante, orientado, sem défices neurológicos focais, apirético, hemodinamicamente estável e sem sinais de dificuldade respiratória. A auscultação cardiopulmonar e a palpação abdominal não apresentavam alterações e não tinha edemas periféricos. Analiticamente registava-se hipoglicemia de 26 mg/ dL (1.44 mmol/L) e doseamentos séricos de ácido valpróico infra-terapêutico e de carbamazepina no espaço terapêutico. Nessa altura realizou electrocardiograma (ECG) e TAC crâneo-encefálica sem alterações.

Manteve hipoglicemias recorrentes foi solicitada colaboração de Medicina Interna e apresentou episódios frequentes de sudorese, tonturas e trémulo dos membros superiores de predomínio matinal, sem registo de crises convulsivas. O estudo inicial com hemograma, bioquímica renal e hepática, função tiroideia, velocidade de sedimentação e ecografia abdominal não revelou alterações. Realizou posteriormente TAC toraco-abdomino-pélvico que não evidenciou lesões patológicas.

Perante a hipótese de diagnóstico de insulinoma foi pedida RMN abdominal, onde é descrita uma área vagamente nodular, localizada na cabeça pancreática, sem significativa captação do contraste endovenoso, pelo que poderia corresponder apenas a parênquima pancreático normal, um pouco mais proeminente. Os doseamentos séricos de pró-insulina (65 µU/mL; N:<9.4) e insulina (31.9 µU/mL; N: 6-27) mostraram níveis aumentados, com peptídeo C normal (3.44 ng/ mL; N: 0.9-4). No estudo subsequente realizou cintigrafia com octreotídeo, que evidenciou foco de fixação epigástrico, à direita da linha média, na projecção da região pancreática, compatível com insulinoma (figura 1A). Os doseamentos séricos de paratormona, hormona adenocorticotrófica (ACTH) cortisol sérico, prolactina, cálcio sérico e urinário foram normais.

Cerca de três meses após a admissão foi submetido a cirurgia com enucleação de nódulo cefalo-pancreático, cujo relatório anatomo-patológico revelou tumor endócrino pancreático com aspectos morfológicos sugestivos de comportamento benigno (baixo índice mitótico, ausência de atipia, ausência de necrose tumoral e invasão vascular); apenas o tamanho da lesão (2,2cm) é critério de tumor *borderline* (figuras 1B e 1C).

Desde essa altura mantém-se em vigilância na consulta externa de Medicina Interna, assintomático e sem terapêutica anti-epiléptica.

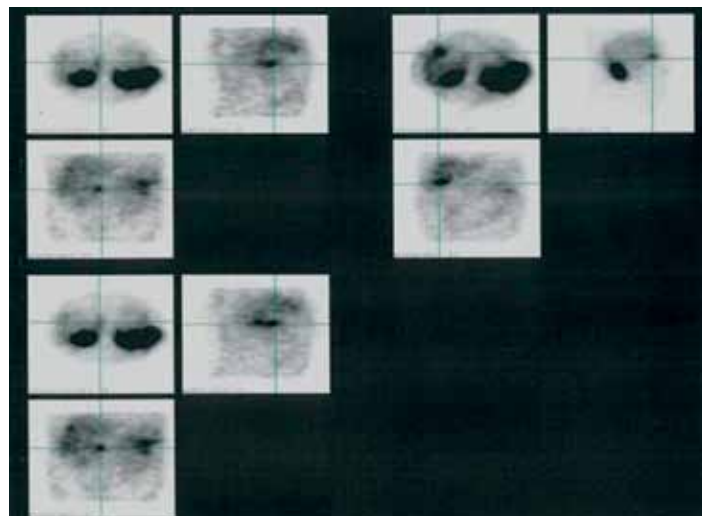


Figura 1: Caso clínico

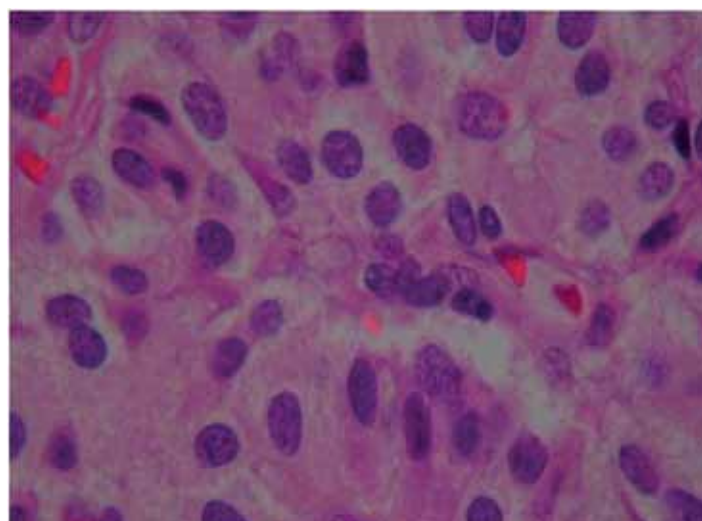


Figura 2: Cintigrafia

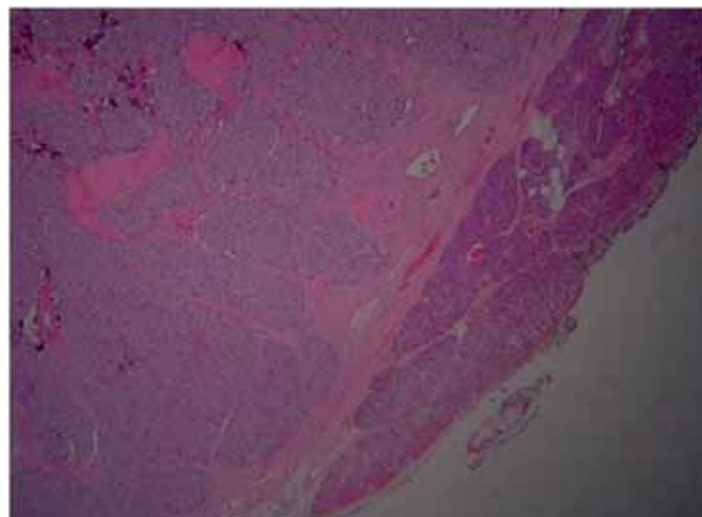


Figura 3: Histologia

Caso Clínico II

Doente do sexo feminino, 69 anos de idade, raça caucasiana, doméstica, que relata episódios recorrentes de alteração do comportamento, ansiedade, fadiga, tonturas e suores, acompanhados de quedas frequentes, sem perda de consciência, confusão, parestesias ou défices motores, com um mês de evolução. Devido a este quadro realizou, a pedido do Médico Assistente, controlo analítico, onde se registou hipoglicemia de 8 mg/dL (0.44 mmol/L), pelo que foi referenciada ao SU, onde efectuou fluidoterapia e teve alta clínica com indicação de evitar jejum prolongado. No dia seguinte recorreu de novo ao SU por manter episódios de alteração do comportamento, sendo internada para vigilância.

Apresentava antecedentes pessoais de patologia osteoarticular, catarata do olho direito (cirurgia há nove meses), glaucoma do olho esquerdo (há quatro anos) e dislipidemia; medicada com propranolol por trémulo dos membros superiores. Sem hábitos tabágicos ou alcoólicos. Nos antecedentes familiares relatava falecimento da mãe aos 86 anos por acidente vascular cerebral (sem outra especificação) e história de neoplasia maligna da cabeça e pescoço e do cólon em tios maternos.

No estudo inicial realizou hemograma, bioquímica renal e hepática, função tiroideia e velocidade de sedimentação, sem alterações. A ecografia abdominal relatava aumento da ecogenicidade do parênquima hepático sugestiva de esteatose e vesícula esclero-atrótica litiasica. O doseamento sérico de peptídeo C surge aumentado (6.2 ng/mL; N: 0.9-4), com cortisol sérico e urinário, hormona luteinizante (LH) e hormona folículo estimulante (FSH) normais. Posteriormente realizou TAC abdominal sem alterações relevantes.

Perante a suspeita de insulinoma, foi submetida a uma prova de jejum de 72 horas, que foi interrompida após 14 horas, por apresentar hipoglicemia de 35 mg/dL (1.94 mmol/L) acompanhada de tremores, tonturas e sonolência. Durante a prova registaram-se níveis séricos elevados de insulina e peptídeo C. Os doseamentos séricos de paratormona, ACTH, prolactina e cálcio sérico e urinário foram normais.

No estudo subsequente realizou RMN abdominal que revelou nódulo na cauda pancreática e cintigrafia com octeotrídeo compatível com insulinoma. Na presença de provável insulinoma foi submetida a cirurgia, com exérese da cauda pancreática, cujo relatório anatomo-patológico, confirmou o diagnóstico. Desde essa altura mantém-se em vigilância na consulta externa de Medicina Interna, assintomática.

Discussão

Os ilhéus pancreáticos foram inicialmente descritos por Paul Langerhans em 1869, na altura, ainda estudante de Medicina. Ironicamente, o primeiro paciente operado a um insulinoma era um cirurgião, submetido a laparotomia exploradora, pelo Dr. William J. Mayo⁶.

Os insulinomas são raros, sendo a sua incidência estimada cerca de 4 casos por um milhão de pessoas-ano⁶. Os dois casos clínicos descritos são os únicos constantes da base de dados do nosso Hospital num período de 10 anos.

A idade mediana de apresentação é 47 anos (variando entre 8-82) anos e existe uma predominância do sexo feminino (ratio 1.4:1)⁵. O doente do sexo masculino apresentou a doença na 4ª década de vida, já na doente do sexo feminino, o diagnóstico foi efectuado apenas na 7.ª década.

Os sintomas hipoglicémicos podem ser agrupados em duas categorias maior: neuroglicopénicos e neurogénicos. Tipicamente os mais comuns e expressivos resultam da neuroglicopenia e incluem diplopia, visão turva, confusão, alteração do comportamento e amnésia. A disfunção cognitiva torna-se aparente quando o nível plasmático da glucose diminui abaixo 50 mg/dL (2.8 mmol/L). Por vezes estes sintomas podem ser suficientemente graves para ocorrerem crises convulsivas e progredirem para a perda de consciência e até dano cerebral permanente. Muitos destes sintomas podem simular outras entidades clínico-patológicas como a epilepsia, o acidente vascular cerebral e patologia psiquiátrica^{5,6,7}.

O diagnóstico diferencial pode ser suportado por 4 critérios analíticos:

- a) hipoglicemias séricas próximas ou abaixo de 45 mg/dL (2.5 mmol/L);
- b) níveis de insulina concomitantes iguais ou superiores a 6 µU/mL (43 pmol/L);
- c) níveis elevados de peptídeo-C (maior ou igual a 0.2 nmol/L ou 200 pmol/L)
- d) ausência de fármacos hipoglicemiantes⁶.

No primeiro caso, o doente apresentava episódios de alteração do comportamento, com discurso incoerente, que tinham já conduzido a um diagnóstico de epilepsia. Havia recorrido ao SU por manter sintomatologia, apesar da medicação anti-epiléptica. Concomitantemente apresentava hipoglicemias. No estudo efectuado apresentava níveis séricos de insulina e pró-insulina elevados, com peptídeo C normal.

No segundo caso, a doente recorreu ao SU por episódios de tonturas e sudorese, com quedas frequentes. Na admissão registou-se hipoglicemia grave.

O exame de eleição para o diagnóstico de insulinoma é a prova de jejum de 72h⁶. O doente do sexo masculino não efectuou a prova de jejum, por apresentar de forma sustentada, hipoglicemias graves. No caso da doente do sexo feminino foi efectuada a prova de jejum, sendo suspensa às 14h por hipoglicemia. Com confirmação de níveis de insulina e peptídeo-C aumentados.

Perante a documentação bioquímica de um caso de hiperinsulinismo endógeno é necessário realizar estudo imagiológico que conduza à identificação e localização da lesão neoplásica^{6,8}. Raramente este objectivo é atingido no estudo ecográfico, sendo a TAC e/ ou a RMN, o passo seguinte. Todavia como a maioria destes tumores é inferior a dois centímetros, podem ser indetectáveis nos exames supracitados⁸.

Como os insulinomas são tumores neuroendócrinos funcionais, este aspecto pode ser utilizado através da aplicação de análogos de somatostatina radiomarcados, tal como o octeotrídeo⁸. No nosso primeiro caso, o cintilograma com octeotrídeo evidenciou foco de hiperfixação na projecção da região pancreática, apesar da TAC e da RMN não terem identificado qualquer lesão. Já no segundo caso, a RMN identificou lesão nodular na cauda pancreática, posteriormente confirmada como um foco de hiperfixação, no cintilograma com octeotrídeo.

O advento da eco-endoscopia melhorou a nossa acuidade de diagnóstico pré-operatório e poderá ser utilizada como exame de rastreio nos doentes

com síndrome MEN 1 assintomáticos. Todavia trata-se de um exame invasivo, dependente do operador e ainda indisponível em muitos Centros Hospitalares⁸. A tomografia por emissão de positrões (PET) tem uma utilização limitada nestes doentes⁸.

Na impossibilidade da identificação da lesão pelos exames complementares de diagnóstico supracitados, poderá realizar-se uma arteriografia selectiva, com cateterização dos pequenos vasos arteriais, na dependência do tronco celíaco, combinada com a injeção provocadora de cálcio e medição simultânea nas veias hepáticas da insulina, libertada pelo tecido neoplásico, por estimulação pelo cálcio⁸.

A ecografia intra-operatória poderá ser um recurso válido nos casos em que tenha sido impossível a localização e planeamento cirúrgico pré-operatório⁶.

A maioria dos insulinomas são benignos, apenas 5-10% apresentarão características de malignidade⁶. A ressecção cirúrgica é a opção de tratamento ideal e a única que oferece uma hipótese de cura. Após cirurgia, são relatadas taxas de cura de 75-98%, com o prognóstico dependente do estágio à apresentação e da possibilidade de ressecção total da lesão⁸.

Nos dois casos descritos tratavam-se de lesões únicas de tumores benignos, com baixo índice mitótico, ausência de atipia, necrose tumoral e invasão tumoral. Apenas no primeiro caso, a lesão tumoral apresenta dimensões borderline (2.2 cm). O tratamento, em ambos os casos, foi cirúrgico e curativo. No primeiro caso tratou-se de uma enucleação do nódulo cefalo-pancreático, já no segundo caso foi efectuada a ressecção da cauda pancreática.

Os doentes encontram-se em vigilância ambulatorial, no nosso Hospital, assintomáticos e sem evidência de recidiva.

A mortalidade global pós-operatória global é aproximadamente 7.7%.

A sobrevivência média na doença metastática varia entre 16-26 meses.

A terapêutica médica, com diazóxido ou análogos de somatostatina, é

reservada apenas para os doentes sem indicação cirúrgica, nomeadamente por doença irresssecável e/ ou metastática ou com contra-indicação para cirurgia^{6,8}.

Referências

- ¹ NORTON J.A. Pancreatic Islet Cell Tumors Excluding Gastrinomas. St Louis, Missouri: Mosby, 1998.
- ² WHIPPLE A.O. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Internat de Chir 1938; 3: 237.
- ³ DOLAN, J.P., NORTON, J.A. Occult insulinoma. British Journal of Surgery 2000, 87, 385-387.
- ⁴ RAMAGE J.K., DAVIES A.H., ARDILL J., BAX N., CAPLIN M., GROSSMAN A. *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005; 54 (Suppl 4): iv1-16.
- ⁵ TUCKER, O.N., CROTTY, P.L., CONLON, K.C. The management of insulinoma. British Journal of Surgery 2006, 93, 264-275.
- ⁶ GRANT, C.S. Insulinoma. Best Practice & Research Gastroenterology Vol.19, No.5, pp. 783-798, 2005.
- ⁷ GAMA R., TEALE J.D., MARKS V. Best Practice No 173: Clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. J. Clin. Pathol. 2003; 56; 641-646.
- ⁸ McAULEY G., DELANEY H., COLVILLE J. *et al.* Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. Clinical Radiology (2005) 60, 1039-1050.
- ⁹ KASPER, BRAUNWALD, FAUCI *et al.* Harrison - Manual de Medicina, 16ª edição. Mc Graw-Hill, 2006.



