

PAULO CÉSAR ROZENTAL FERNANDES

SARCOMA DE EWING EM MANDÍBULA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Comissão de Residência Médica do Hospital
do Servidor Público Municipal, para obter o
título de Residência Médica.

Área: Cirurgia Geral

Orientadora: Dra. Rosilene de Melo Menezes

São Paulo

2014

PAULO CÉSAR ROZENTAL FERNANDES

SARCOMA DE EWING EM MANDÍBULA: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obtenção do título de Residência Médica em Cirurgia Geral.

Área: Cirurgia Geral

Orientadora: Dra. Rosilene de Melo Menezes

São Paulo

2014

Ficha Catalográfica

Rozental Fernandes, Paulo César

Sarcoma de Ewing em mandíbula: um relato de caso / Paulo César Rozental Fernandes. São Paulo: HSPM, 2014.

21 p.: il.

Orientadora: Dra. Rosilene de Melo Menezes

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obtenção do título de Residência Médica em Cirurgia Geral.

1. Sarcoma 2. Ewing 3. Mandíbula I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

DESDE QUE CITADA A FONTE, AUTORIZO A DIVULGAÇÃO
TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, PARA FINS DE
ESTUDO E PESQUISA, POR QUALQUER MEIO, SEJA ELE:
CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do autor:

Agradecimentos

Agradeço a sempre disponível e competente cirurgiã de Cabeça e Pescoço do HSPM Dra. Rosilene de Melo Menezes, pela amizade e paciência para me orientar.

Agradeço a minha paciente e sua família pela abertura e disposição em colaborar com a realização deste trabalho.

A minha família por tudo. Sempre.

Resumo

Introdução: O sarcoma de Ewing é uma neoplasia rara, de células de origem neuroectodérmica, encontrada em ossos ou partes moles. As áreas mais comumente afetadas são: a pelve, o fêmur, o úmero, os arcos costais e a clavícula. Apenas aproximadamente cinco por cento dos casos descritos, acometem a cabeça e o pescoço. Mais frequentemente acomete adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. Relato de caso: Apresentamos o caso de uma paciente de sessenta e nove anos, sexo feminino, com dor e aumento volumétrico localizados em mandíbula, a esquerda, há quatro meses. O tumor apresentava crescimento rápido e progressivo, concomitante à disfagia. Ao exame, a mandíbula apresentava-se fraturada e foi submetida a biópsia, que revelou sarcoma de Ewing como diagnóstico. A paciente foi submetida a hemimandibulectomia esquerda, com exérese do tumor com margens livres, e associada a radioterapia adjuvante.

Palavras chave: Sarcoma. Ewing. Mandíbula.

Abstract

Introduction: Ewing's sarcoma is a rare neuroectodermal tumor found in the bone or soft tissue. The most common areas in which it occurs are the pelvis, the femur, the humerus, the ribs and the clavicle. About 5% was described in head and neck. Most frequently occurs in teenagers and young male adult.

Case report: We present a case of a 69 years female, with a painful bulky at left mandible for four months, growing faster and progressive, and presenting dysphagia. On examination, the mandible was fractured and was submitted a biopsy which revealed Ewing's sarcoma. She was submitted a hemimandibulectomy with safety margins and radiotherapy adjuvant.

Key words: Sarcoma. Ewing. Mandible.

SUMÁRIO

- **Introdução** -----pág8
- **Objetivos** -----pág10
- **Relato de caso** -----pág11
- **Discussão** -----pág13
- **Justificativa** -----pág17
- **Referências bibliográficas** -----pág18

1. Introdução

James Ewing apresentou a primeira descrição do sarcoma que leva seu nome em 1921. Inicialmente, a moléstia foi descrita como um angiotelioma ósseo. Inúmeras hipóteses, as mais diversas possíveis, acerca da gênese das células que compõem esses tumores foram propostas nas décadas que se sucederam.¹

O termo "família" de tumores tipo Sarcoma de Ewing (SE) é utilizado internacionalmente para definir o grupamento de neoplasias de células de origem neuroectodérmica, que se manifestam com diferenciação neurogênica contínua.¹ A "família" de tumores tipo SE, engloba o sarcoma de Ewing ósseo, o SE extra-ósseo, o tumor de Askin e o tumor neuroectodérmico primitivo (pNET).²

O SE é um tumor primitivo³ e o segundo câncer ósseo primário mais frequente em crianças e adultos jovens, perdendo apenas para o osteosarcoma.^{2,4,5,6,7} À análise morfológica, imuno-histoquímica e à microscopia eletrônica o SE trata-se de um tumor mesenquimal com diferenciação celular multipotente.⁴ Essa neoplasia maligna possui o pior prognóstico dentre os tumores musculoesqueléticos primários³, com caráter agressivo, e importante taxa de incidência de metástases à distância e recorrência.⁴

Os fatores associados a uma menor sobrevida global nos pacientes com sarcoma de Ewing, foram: localização extra-óssea⁴, tumores com grande volume^{8,9}, raça hispânica, tumor pélvico primário, não realização de abordagem cirúrgica, baixo nível socioeconômico, idade adulta e focos metastáticos⁹.

O tratamento do SE é uma abordagem cirúrgica agressiva no sítio primário, associada às técnicas de quimioterapia sistêmica e radioterapia.⁴

2. Objetivo

O presente estudo tem por objetivo relatar o caso incomum de uma paciente atendida e tratada no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo com sarcoma de Ewing em mandíbula.

3. Relato de Caso

Paciente sexo feminino, 69 anos, natural de Itapura, município do estado da Bahia, veio à capital, São Paulo, em busca de tratamento em março do ano de dois mil e treze.

Antecedentes pessoais: paciente tabagista por aproximadamente quinze anos, interrompeu hábito há dez anos. Nega doenças crônicas com diagnóstico prévio, não utilizava quaisquer medicamentos regularmente, negava alergias ou histórico familiar de neoplasias. Durante toda a vida não se submeteu a nenhum procedimento cirúrgico ou internação, comparecendo às unidades de saúde ou hospitalares apenas nas ocasiões dos partos dos cinco filhos. Todos os partos foram realizados por via vaginal, sem intercorrências.

Inicialmente, nossa paciente foi avaliada em consulta ambulatorial no serviço de cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, em julho de dois mil e treze, com aparecimento de massa em região cervical esquerda de crescimento rápido e progressivo há quatro meses, indolor e sem repercussões nas atividades diárias.

À oroscopia visibilizava-se lesão vegetante de coloração esverdeada em gengiva inferior esquerda, de aproximadamente dois centímetros, na região do primeiro e segundo molares inferiores esquerdos, sem sangramento ativo ou outras alterações.

Ao exame do pescoço, a paciente apresentava lesão nodular de aproximadamente seis centímetros no lado esquerdo, nível um, acometendo a mandíbula, de caráter doloroso à palpação.

A paciente trouxe consigo resultado de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de outro serviço, com resultado de quadro citológico suspeito para malignidade.

Então foi realizada biópsia da lesão que sugeriu sarcoma de Ewing. A suspeita foi confirmada por análise imuno-histoquímica, que revelou: "perfil que favorece Sarcoma de Ewing, com índice de proliferação celular moderado."

Realizou-se cintilografia óssea, havendo captação apenas na região mandibular esquerda. Foram realizadas tomografias pulmonar e abdominal cujo resultados não revelaram nenhuma outra anomalia

A partir desse resultado, procedeu-se hemimandibulectomia à esquerda em outubro de dois mil e treze, com reconstrução com fio de Kirshner e traqueostomia para proteção de vias aéreas.

Paciente evoluiu bem, obtendo alta após sete dias, sem intercorrências. Apresentou dor moderada à mastigação, com 15 dias de pós operatório, por

deslocamento do fio de Kirshner à oroscopia. A dor cessou com a retirada do fio, após 30 dias da cirurgia.

Após o procedimento cirúrgico, realizou trinta sessões de radioterapia e ainda encontra-se em acompanhamento com o serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Oncologia desta unidade hospitalar.



Figura 1. Radiografia de mandíbula



Figura 2. Paciente no pós operatório.

4. Discussão

A gênese tumoral é resultante de uma série de mutações em oncogênes e supressores tumorais, que deve levar em conta fatores de risco, particularidades celulares¹⁰, o microambiente do paciente⁸, dentre outros. O estudo e o entendimento de moléstias raras e incomuns, como o Sarcoma de Ewing (SE), proporcionam o progresso em inúmeros outros campos.¹⁰

O SE em quarenta e sete por cento dos casos afeta ossos longos, ossos pélvicos em vinte e nove por cento, vértebras e arcos costais, e em doze por cento ossos do crânio e mandíbula - tumores em região da cabeça e pescoço - em dois a nove por cento das vezes.^{5,11}

A maioria dos pacientes recebe o diagnóstico do SE por volta dos quinze anos de idade, sendo um evento raro tal fato dar-se após os quarenta anos de idade.^{6,7} O pior fator prognóstico apontado, para pacientes com SE, foi a existência de doença metastática à distância no momento do diagnóstico.⁵

A existência de comorbidades talvez explique a incidência de óbitos em pacientes com mais de quarenta anos com SE, que supera a das faixas etárias anteriores. Tais pacientes tem maior propensão a desenvolver tumores de partes moles e apresentar doença metastática ao diagnóstico, sendo o risco de morte diretamente proporcional ao tamanho do tumor.⁶

Os sintomas iniciais do SE são inespecíficos e incluem principalmente: dor, edema local e febre.^{2,3} Os exames laboratoriais, provavelmente, apresentarão concentrações aumentadas de leucócitos, de proteína C reativa e de velocidade de sedimentação. A indicação de um processo inflamatório em curso pode levar a diagnósticos diferenciais equivocados e atrasar o

tratamento correto.³ Aqueles pacientes com doença avançada, além dos sintomas não específicos relacionados acima, podem apresentar: fadiga, náuseas, anorexia e perda ponderal.²

A ocorrência de SE secundário em pacientes que sobreviveram a um câncer primário tem sido relatada, especialmente àquelas neoplasias de origem hematológica, com papel crucial da quimioterapia intensiva para contribuir para tal desfecho. Tais tumores secundários tem propensão a ocorrer em esqueleto axial em dimensões menores do que as apresentadas pelos tumores SE primários.¹² Trata-se de um dos mais sérios e comprometedores eventos que influenciam a sobrevida dos pacientes tratados de neoplasias malignas.⁷

A sobrevida dos pacientes com SE mostrou-se pior para negros, asiáticos e brancos de origem hispânica quando comparada àquelas de raça branca não hispânica. Pacientes brancos de origem não hispânica mostraram-se menos propensos a apresentar SE em partes moles em comparação com os demais grupos étnicos. Tais constatações refletem a combinação de diferentes padrões biológicos e ambientais. A relevante diferença de incidência da doença entre diferentes etnias também sugere um componente genético para o SE.⁸ Diferenças entre etnias também foram encontradas em pacientes mais velhos, com maior incidência em negros e menor em brancos hispânicos.⁶

O SE é reconhecidamente uma moléstia complexa que necessita de inúmeros eventos coordenados para se desenvolver. Algumas linhas de pesquisa apóiam a hipótese da origem a partir de células da crista neural, contudo a célula originária do SE permanece desconhecida. O estudo do SE e a definição de seu tratamento reveste-se por essa dificuldade, pelo desconhecimento quanto a origem celular da doença, que propicia o meio adequado para a alteração da transcrição mediada pela proteína EWS/FLI.¹⁰

Para a existência de malignidade de uma massa tumoral é necessária a ocorrência de interações entre as células tumorais e aquelas componentes do estroma. Por meio da produção de fatores de crescimento, quimiocinas, proteases e alguns fatores de crescimento, crê-se que os macrófagos tenham um importante papel na ocorrência de invasão, angiogênese e metástase, sugerindo a possibilidade de utilização dos mesmos como um fator prognóstico para pacientes com SE.³

A quase totalidade dos casos de SE, oitenta e cinco por cento ou mais, apresentam a translocação cromossômica t(11;22)(q24;q12) que condica a proteína oncológica EWS/FLI.^{2,5,10,12} A segunda translocação mais comum é a t(21;22)(q22;q12), que ocasiona a fusão genética de EWS/ERG, identificada em cinco a dez por cento dos casos.¹² Postula-se até que o SE seja resultado da expressão da proteína oncológica e não de uma célula primitiva comum, a partir da demonstração da ampliação do desenvolvimento de células de origem neural, quando a EWS/FLI foi expressa ectopicamente por exemplo: no rabdiosarcoma e no neuroblastoma.¹⁰

Por tratar-se de um tumor de caráter agressivo, o SE exige uma abordagem à altura na definição de seu tratamento. Acredita-se que quinze à vinte e cinco por cento dos paciente tem focos de metástases ao diagnóstico, sendo que aqueles sem doença metastática detectável à análise clínica e sem quimioterapia sistêmica durante o tratamento, apresentarão micrometástases e metástases à distância após a cirurgia respectivamente.¹⁰

O tratamento efetivo do SE combina cirurgia radical à quimioterapia e radioterapia.^{5,11} Destaca-se o papel da quimioterapia na resolução de focos micrometastáticos em oitenta por cento dos casos, agindo ainda na redução

dos tumores. A taxa de sobrevivência em cinco anos, com a utilização da terapia combinada, gira em torno de vinte à cinquenta e cinco por cento.¹¹

Ao longo dos últimos anos, têm-se valorizado a quimioterapia combinada em contraposição à monoterapia, propondo a combinação de ifosfamida e etoposide, com o esquema padrão com vincristina, actinomicina D, doxorubicina e ciclofosfamida com potencial melhora do prognóstico dos pacientes com SE.²

A utilização de radioterapia está prevista como terapia adjuvante, após tratamento cirúrgico, para pacientes com tumores primários e metastáticos. O prognóstico torna-se especialmente ruim para pacientes com SE metastático, com a taxa de sobrevivência após cinco anos entre oito e quinze por cento, se apenas a intervenção cirúrgica e radioterapia figurarem como opções de tratamento.⁵

Na caso apresentado optou-se por realizar cirurgia radical e radioterapia adjuvante, sem quimioterapia porque ela não apresentava focos de metástase à distância ao diagnóstico. No momento, após quatorze meses de seguimento, a paciente encontra-se bem, sem lesões ativas.

5. Justificativa

O presente artigo justifica-se pela raridade da apresentação deste tipo de tumor. O sarcoma de Ewing em mandíbula está presente em dois a nove por cento^{5,11} dos casos diagnosticados, o que pode contribuir com a comunidade científica, tanto ao trazer à tona a discussão do tema, quanto descrever o surgimento, evolução e seguimento de um caso com resultados positivos como o descrito acima.

6. Referências

1. Worch J, Matthay KK, Neuhaus J, Goldsby R, DuBois SG. Ethnic and racial differences in patients with Ewing sarcoma. *Cancer*. 2010;116(4):983-8.
2. Rodrigues-Galindo, C et al. Ewing sarcoma and its many faces: are we close to a cure. *Developmental Period Medicine*. 2013; 18(2):113-116.
3. Tural D, Molinas Mandel N, Dervisoglu S, Oner Dincbas F, Koca S, Colpan Oksuz D, et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome. *Japanese journal of clinical oncology*. 2012;42(5):420-6.
4. Cherekaev VA, Kushel' lu V, Shkarubo AN, Mukhametzhanov D, Stepanian MA, Rotin DL, et al. [Primary and metastatic Ewing sarcoma of the skull base - case reports and comparative analysis]. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N N Burdenko*. 2013;77(1):30-6; discussion 6.
5. Lee J, Hoang BH, Ziogas A, Zell JA. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. *Cancer*. 2010;116(8):1964-73.
6. Karski EE, Matthay KK, Neuhaus JM, Goldsby RE, Dubois SG. Characteristics and outcomes of patients with Ewing sarcoma over 40 years of age at diagnosis. *Cancer epidemiology*. 2013;37(1):29-33.
7. N, Kobayashi Y, Nomoto J, Maruyama D, Watanabe T, Tochigi N, et al. Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(4):417-21.

8. Subbiah V, Kurzrock R. Ewing's sarcoma: overcoming the therapeutic plateau. *Discovery medicine*. 2012;13(73):405-15.
9. Fujiwara T, Fukushi J, Yamamoto S, Matsumoto Y, Setsu N, Oda Y, et al. Macrophage infiltration predicts a poor prognosis for human ewing sarcoma. *The American journal of pathology*. 2011;179(3):1157-70.
10. Yeshvanth SK, Ninan K, Bhandary SK, Lakshinarayana KP, Shetty JK, Makannavar JH. Rare case of extraskeletal Ewings sarcoma of the sinonasal tract. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2012;8(1):142-4.
11. Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL. Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. *Oncogene*. 2010;29(32):4504-16.
12. Dai X, Ma W, He X, Jha RK. Review of therapeutic strategies for osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(8):Ra177-90.
13. Lim SH, Lee JY, Lee JY, Kim JH, Choi KH, Hyun JY, et al. Unusual presentation of Ewing sarcoma in the adrenal gland: a secondary malignancy from a survivor of Burkitt lymphoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(6):676-80.