



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

ROBERTO ANDRE TORRES DE VASCONCELOS

**ESTUDO CLÍNICO DOS PACIENTES COM TUMOR MALIGNO DA BAINHA DO
NERVO PERIFÉRICO COM OU SEM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 TRATADOS
EM UM CENTRO ONCOLÓGICO DO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO
2013

ROBERTO ANDRE TORRES DE VASCONCELOS

**ESTUDO CLÍNICO DOS PACIENTES COM TUMOR MALIGNO DA BAINHA DO
NERVO PERIFÉRICO COM OU SEM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 TRATADOS
EM UM CENTRO ONCOLÓGICO DO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Marcus André Acioly
de Sousa

Co-orientador: Dr. Carlos Eduardo
Rodrigues Santos

RIO DE JANEIRO
2013

V331 Vasconcelos, Roberto Andre Torres de.
Estudo clínico dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com ou sem neurofibromatose tipo 1 tratados em um centro oncológico do Rio de Janeiro / Roberto Andre Torres de Vasconcelos, 2013.
83 f. ; 30 cm

Orientador: Marcus André Acioly de Sousa.
Coorientador: Carlos Eduardo Rodrigues Santos.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). 2. Células de Schwann - Câncer. 3. Neurofibromatose 1. 4. Sarcoma. I. Sousa, Marcus André Acioly. II. Santos, Carlos Eduardo Rodrigues. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD – 616.994

ROBERTO ANDRE TORRES DE VASCONCELOS

**ESTUDO CLÍNICO DOS PACIENTES COM TUMOR MALIGNO DA BAINHA DO
NERVO PERIFÉRICO COM OU SEM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 TRATADOS
EM UM CENTRO ONCOLÓGICO DO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcus André Acioly de Sousa
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Karin Soares Gonçalves Cunha
Universidade Federal Fluminense - UFF

AGRADECIMENTOS

A Deus e ao Universo, por permitir esta bela aventura que é a existência.

À minha família, pelo apoio nesta caminhada.

A todos os meus professores, pela orientação, que é fundamental para o nosso crescimento.

Aos colegas trabalhadores da área de Saúde, pelo companheirismo no exercício desta árdua profissão que é ser médico.

Às pessoas que tratei como médico, pela paciência e compreensão de que nossas falhas foram cometidas com intenção de ajudá-las.

À Dr.^a Daniëlle Probstner, por sua ajuda e amizade.

Ao Prof. Dr. Pedro Guimarães Coscarelli, por suas orientações no mundo da Medicina baseadas em evidências.

À Banca Examinadora, pelas críticas e pelos elogios a nossa pesquisa.

À Prof.^a Dr.^a Regina Maria Papais Alvarenga, por permitir nossa entrada nos campos da pesquisa e da docência.

Ao Dr. José Francisco Neto Rezende, exemplo de caráter e dedicação à Medicina, assim como meu pai também o foi; por permitir o exercício da minha profissão dignamente e com qualidade.

RESUMO

O tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) é uma neoplasia maligna de origem mesenquimal que ocorre no nervo periférico ou demonstra aspectos de diferenciação de linhagem neural com características agressivas e evolução precoce para metástases. Em até metade dos casos, o TMBNP surge em pessoas com neurofibromatose tipo 1 (NF1). Alguns estudos sugerem uma evolução mais agressiva da neoplasia quando da associação com NF1, fato esse que ainda é motivo de controvérsia na literatura atual. Com o objetivo de descrever os aspectos clínicos dos pacientes com TMBNP com ou sem NF1, foram analisados de forma consecutiva os pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com diagnóstico de TMBNP no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pelos testes *t* de Student, de Mann-Whitney e de Pearson. A sobrevida global e livre de doença foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e a diferença entre as variáveis avaliadas pelo teste log Rank. Uma análise multivariada da sobrevida global foi realizada pelo modelo de regressão de Cox. Dos 92 pacientes do estudo, 41 (44,6%) tinham NF1 e 51 (55,4%) foram esporádicos. Os grupos demonstraram diferenças quanto à idade média, 36,2 anos no grupo NF1 e 49 anos ($p = 0,001$) no grupo sem NF1; e ao tamanho dos tumores, em que houve um predomínio dos tumores maiores que 10cm no grupo com NF1 ($p = 0,003$). Não houve diferença significativa entre os grupos no que se refere à distribuição por cor ou raça, ao gênero, ao primeiro sintoma apresentado, ao tempo de evolução da doença até o diagnóstico e ao estadiamento. Na análise univariada, afetaram adversamente a sobrevida global: o tamanho tumoral maior que 10 cm ($p = 0,0056$), a presença da NF1 ($p = 0,0001$) e a realização do tratamento paliativo ($p = 0,0001$). Nenhuma das variáveis foi significativa no cálculo da sobrevida livre de doença. Na análise multivariada, mostraram significância estatística a presença de NF1 ($p = 0,0084$) e o tratamento curativo ($p = 0,00001$). A sobrevida em 2 e 5 anos no grupo dos TMBNP com NF1 foi de 21% e 18% e no grupo sem NF1 foi 76% e 40%. Pacientes com TMBNP e NF1 apresentam tumores maiores, disseminados no momento do diagnóstico e têm um pior prognóstico em relação aos pacientes sem NF1 na população estudada.

Palavras-chave: Tumor maligno da bainha do nervo periférico. Neurofibromatose tipo 1. Sarcoma de partes moles. Câncer.

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a rare soft tissue sarcoma, which is associated with neurofibromatosis type 1 (NF1) in up to 50% of patients. There is a general observation based on clinical practice that MPNST has an aggressive behavior and precocious metastasis in patients affected by NF1. This is a very controversial issue which is not corroborated by recent literature, however. In this study, we sought to investigate the clinical and epidemiological features of MPNST patients at the National Institute of Cancer during 20 years (from January 1990 to December 2010). Ninety-two patients were included in our evaluation, of whom 41 were associated to NF1 (44.6%). Patients in the NF1 group were significantly younger (36.2 vs. 49 years, $p=0.001$) and had larger tumors ($p=0.003$) at diagnosis in comparison to the sporadic group. Color of skin, gender, initial symptoms, time of diagnosis, and stage of disease were similarly distributed among groups. The overall survival was significantly and negatively affected in patients harboring tumors greater than 10cm ($p=0.0056$), and those with NF1 ($p=0.0001$), and positively affected by curative treatment ($p=0.0001$). NF1-associated MPNST and curative treatment were still significant after multivariate analysis ($p=0.0084$ and $p=0.00001$, respectively). The overall survival at 2 and 5 years was 21 and 18% in the NF1 group, and 76 and 40% in the sporadic type, respectively. In conclusion, patients with NF1-associated MPNST are younger and have larger tumors than those with the sporadic type at diagnosis. In our population, NF1 patients were associated to a worse outcome.

Key words: Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurofibromatosis type 1. Soft tissue sarcoma. Cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Localização dos tumores malignos da bainha do nervo periférico.	36
Figura 2:	Evolução dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico e neurofibromatose tipo 1 de acordo com o tipo de tratamento	42
Figura 3:	Evolução dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico sem neurofibromatose tipo 1 de acordo com o tratamento realizado.....	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Distribuição dos casos segundo critérios de estadiamento da AJCC, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com neurofibromatose tipo 1	37
Gráfico 2:	Distribuição dos casos segundo critérios de estadiamento da AJCC, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico sem neurofibromatose tipo 1	37
Gráfico 3:	Tratamento por localização no grupo de pacientes com neurofibromatose tipo 1 (números absolutos)	39
Gráfico 4:	Tratamento por localização no grupo de pacientes sem neurofibromatose tipo 1 (números absolutos)	39
Gráfico 5:	Distribuição do tipo de cirurgia realizada em ambos os grupos quando o tumor maligno da bainha do nervo periférico se localizava na extremidade	40
Gráfico 6:	Gráfico da sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com e sem neurofibromatose tipo 1	43
Gráfico 7:	Gráfico de sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com e sem neurofibromatose tipo 1 submetidos ao tratamento curativo	44
Gráfico 8:	Gráfico de sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com a localização do tumor	45
Gráfico 9:	Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico de acordo com o tamanho do tumor	46
Gráfico 10:	Gráfico de sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com o tamanho do tumor	46
Gráfico 11:	Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periféricos de acordo com o tipo de tratamento realizado	47

Gráfico 12:	Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com a presença ou não da neurofibromatose tipo 1	47
Gráfico 13:	Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento apenas paliativo de acordo com a presença ou não da neurofibromatose tipo 1	48

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1: Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1. São necessários dois ou mais critérios para estabelecer o diagnóstico 14
- Quadro 2: Critérios de estadiamento dos sarcomas de partes moles – *American Joint Committee on Cancer*–versão 7 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Características clínicas dos 92 pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico.....	35
Tabela 2:	Sobrevida global média e livre de doença, em meses, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico de acordo com as variáveis estudadas e a sua significância estatística	44
Tabela 3:	Modelos de regressão de Cox tendo óbito como desfecho utilizando as variáveis significativas encontradas na análise univariada.....	49

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	DEFINIÇÃO	17
2.2	EPIDEMIOLOGIA	17
2.3	ASPECTOS CLÍNICOS	18
2.4	PATOLOGIA	19
2.5	CITOGÉNÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR	21
2.6	ESTUDOS DE IMAGEM E MEDICINA NUCLEAR	23
2.7	AVALIAÇÃO CLÍNICA E BIÓPSIA	24
2.8	TRATAMENTO	25
2.9	PROGNÓSTICO	27
2.9.1	Estudo de séries	28
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	CASUÍSTICA	30
4.1.1	Critérios de inclusão	30
4.1.2	Critérios de exclusão	30
4.2	MÉTODOS	30
4.2.1	Localização dos casos	30
4.2.2	Coleta dos dados	31
4.2.3	Processamento dos dados	32
4.3	DESENHO DO ESTUDO	33
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	33
5	RESULTADOS	34
5.1	ASPECTOS CLÍNICOS	34
5.2	TRATAMENTO	38
5.3	EVOLUÇÃO	41
5.3.1	Análise da sobrevida	43
6	DISCUSSÃO	50

6.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO TMBNP	50
6.2	ESTADIAMENTO DO TMBNP.....	53
6.3	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DO TMBNP	54
6.4	TMBNP E NEOPLASIAS ASSOCIADAS.....	55
6.5	TRATAMENTO	55
6.6	LIMITAÇÕES.....	57
7	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO A - Estudos das Séries Publicadas sobre Tumor Maligno da Bainha do Nervos Periférico.....	73
	ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	75
	ANEXO C - Anatomia Descritiva da Localização dos Tumores Malignos da Bainha do Nervos Periférico nos Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1	76
	ANEXO D - Anatomia Descritiva da Localização dos Tumores Malignos da Bainha do Nervos Periférico nos Pacientes sem Neurofibromatose Tipo 1	77
	ANEXO E - Artigo publicado “Aspectos Clínicos do Tumor Maligno da Bainha do Nervos Periférico no Paciente Portador da Neurofibromatose Tipo 1”	78

1 INTRODUÇÃO

O tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) pode ser definido como a neoplasia maligna de origem mesenquimal que ocorre no nervo periférico ou que demonstra aspectos de diferenciação para linhagem neural (ERLANDSON; WOODRUFF, 1982; LOUIS *et al.*, 2007). No entanto, estas características nem sempre são facilmente demonstráveis, o que torna o diagnóstico desta neoplasia um dos mais difíceis entre os tumores de partes moles (WEISS; GOLDBLUM, 2008).

O TMBNP se origina na célula de Schwann ou nos seus precursores (CARROLL, 2008, DANG; DeVRIES, 2005), porém outros elementos celulares que compõem a bainha do nervo, como os fibroblastos e as células perineurais, também são apontados como sua possível origem (WEISS; GOLDBLUM, 2008).

O TMBNP é uma rara neoplasia que representa cerca de 3,6 a 10% dos sarcomas de partes moles (SPM) e tem uma incidência anual estimada nos Estados Unidos da América do Norte de menos de 1 caso por milhão de habitantes (FLETCHER *et al.*, 2013; PENEL *et al.*, 2008). A doença pode ocorrer em ambos os sexos, atinge principalmente adultos e, em aproximadamente metade dos casos, surge em pessoas com neurofibromatose tipo 1 (NF1) (LAFEMINA *et al.*, 2012).

A NF1 é uma das síndromes genéticas mais comuns. A doença tem caráter autossômico dominante com penetrância completa, mas expressividade extremamente variável, sendo causada por mutações no gene NF1 que codifica a proteína neurofibromina (SBIDIAN *et al.*, 2010).

A NF1 pode comprometer diversos tecidos e órgãos, sendo o seu diagnóstico baseado em critérios bem definidos (Quadro 1, p. 14). A sua principal característica é o surgimento de múltiplos tumores benignos na bainha dos nervos periféricos, os chamados neurofibromas (CARROL; RATNER, 2008; DARRIGO *et al.*, 2007; TROVÓ-MARQUI *et al.*, 2006).

- 1) Seis ou mais manchas café com leite com seu maior diâmetro superior a 0,5cm, em indivíduos pré-púberes, e superior a 1,5cm em indivíduos pós-púberes;
- 2) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um ou mais do tipo plexiforme;
- 3) efélides na região axilar ou inguinal;
- 4) glioma óptico (tumor de via óptica);
- 5) dois ou mais nódulos de Lisch (hamartoma da íris);
- 6) uma peculiar lesão óssea, como displasia da asa do esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos (com ou sem pseudoartrose);
- 7) um parente de primeiro grau (pai, irmão ou filho) com critérios diagnósticos supracitados.

Fonte: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, 1987.

Quadro 1: Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1. São necessários dois ou mais critérios para estabelecer o diagnóstico

Do ponto de vista molecular, o gene NF1 está localizado no braço longo do cromossomo 17,17q11.2, e codifica a proteína neurofibromina, que tem 2818 aminoácidos e 327 kD, a qual é homóloga à família de proteínas ativadoras da *GTPase*, que tem a função de desativar a proteína *RAS* (GOTTFRIED *et al.*, 2010).

A proteína *RAS*, por sua vez, está envolvida na inibição do processo de apoptose e na estimulação da proliferação celular de células adultas como: fibroblastos, mastócitos e células de Schwann (TROVÓ-MARQUI *et al.*, 2006).

O indivíduo com NF1 tem um comprometimento inato de um dos alelos do gene NF1 e, caso ocorra a mutação no outro alelo (perda da heterozigosidade), a proteína neurofibromina será expressa em pouquíssima quantidade ou não será expressa, liberando a via *RAS*, o que permite o descontrole do ciclo celular. Quando isto acontece nas células de Schwann, associado à um microambiente celular favorável, haverá o surgimento dos neurofibromas (NECHUSHTAN *et al.*, 2010; STASER *et al.*, 2010). Acredita-se que, com a persistência do processo de replicação celular desordenada em um dos neurofibromas da variedade plexiforme, poderá ocorrer a perda do funcionamento de outro gene supressor de tumor (*p53*, *Rb*, *CDKN2A*), o que leva à degeneração maligna e ao surgimento do TMBNP (BEERT *et al.*, 2011; PERRONE *et al.*, 2009; SPURLOCK *et al.*, 2010). Embora a oncogênese possa ser assim explicada, nem todo tumor surge de um neurofibroma plexiforme, podendo também surgir de novo ou de uma lesão benigna pré-existente, tanto nos casos esporádicos de TMBNP quanto nos casos com NF1 (BEERT *et al.*, 2011).

A NF1 é, portanto, uma síndrome genética que predispõe a alguns tipos de câncer, sendo o mais comum deles, e a principal causa de morte nestas pessoas, o tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) (DUONG *et al.*, 2011; EVANS *et al.*, 2011).

O TMBNP é uma neoplasia maligna agressiva, que cresce em poucos meses e evolui precocemente com metástases, principalmente para os pulmões. As pessoas que desenvolvem este tumor falecem por complicações decorrentes da progressão local da neoplasia ou por insuficiência respiratória causada por suas metástases, que têm predileção por envolver os pulmões (DOORN *et al.*, 1995; DUCATMAN *et al.*, 1986).

O tratamento do paciente com TMBNP é eminentemente cirúrgico, sendo eficaz principalmente nos casos em que o tumor é pequeno e está localizado. Nos casos em que a neoplasia é volumosa e está localmente avançada ou já haja metástases, as diversas modalidades terapêuticas que podem ser empregadas têm o objetivo apenas paliativo. O prognóstico destes pacientes é portanto reservado (HAGEL *et al.*, 2007).

A sobrevida dos pacientes com TMBNP varia entre 20 a 70% nas séries apresentadas na literatura nos últimos 10 anos (HAGEL *et al.*, 2007; BAEHRING *et al.*, 2003; INGHAM *et al.*, 2011). Os fatores de prognóstico adverso descritos na maioria das séries são: tumor maiores que 5cm, elevado grau de malignidade, localização no tronco ou na cabeça e pescoço, bem como a presença de metástases (BAEHRING *et al.*, 2003; LEROY *et al.*, 2001).

Estudos relatam que o TMBNP nos pacientes com NF1 evolui mais agressivamente e, por isso, atribuem a esta síndrome um valor prognóstico ruim (HAGEL *et al.*, 2007; PORTER *et al.*, 2009). Outros trabalhos, porém, não confirmam este achado e justificam que os resultados menos favoráveis encontrados no tratamento de pessoas com NF1 e TMBNP são decorrentes de atrasos diagnósticos (KAR *et al.*, 2006; KOLBERG *et al.*, 2013).

Este trabalho tem como objetivo estudar os aspectos clínicos e suas nuances nos pacientes diagnosticados com TMNPB num centro oncológico de referência situado na cidade do Rio de Janeiro.

Esta dissertação de mestrado está inserida na linha de pesquisa de Neuroepidemiologia do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Neurologia da UNIRIO (área de concentração em Neurociências), que abriga estudos das

doenças que afetam o sistema nervoso e a influência de fatores biológicos, demográficos, geográficos e socioculturais na sua gênese e no seu curso evolutivo. O caráter multiprofissional do curso permite a integração de várias especialidades médicas e carreiras não médicas para que temas relacionados à neurologia sejam estudados em conjunto. O autor é médico especializado no tratamento das neoplasias músculo-esqueléticas, exercendo a função de tecnologista no Instituto Nacional de Câncer (INCA) que é o centro de referência regional no tratamento dos pacientes com SPM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

O termo tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) substituiu os antigos nomes das neoplasias malignas que ocorrem no nervo periférico e causavam confusão: neurofibrossarcoma, schwannoma maligno, sarcoma neurogênico e neurilemoma maligno (D'AGOSTINO *et al.*, 1962; GOSH *et al.*, 1973). É a neoplasia maligna de origem mesenquimal que ocorre no nervo periférico e que demonstra aspectos de diferenciação para linhagem neural (LOUIS *et al.*, 2007).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O TMBNP é um tipo raro de SPM e representa cerca de 3,6% a 10% destes tumores (PENEL *et al.*, 2008). Tem uma incidência anual estimada de menos de um caso a cada 1.000.000 de habitantes (FLETCHER *et al.*, 2013). Esta neoplasia afeta igualmente homens e mulheres de todas as idades, mas tem uma predileção por acometer adultos (HAGEL *et al.*, 2007). Algumas séries pediátricas foram reportadas, mas são anedóticas na literatura (CARLI *et al.*, 2005; DECOU *et al.*, 1995).

O TMBNP já foi descrito em populações por todo o mundo, inclusive no Brasil (CUNHA, 2008), não parecendo haver um componente racial ou étnico que predisponha a esta doença (HAGEL *et al.*, 2007; KAR *et al.*, 2006; MCCAUGHAN *et al.*, 2007; OKADA *et al.*, 2007; ZOLER *et al.*, 1997), embora casuísticas de países africanos não tenham sido descritas na literatura.

A neurofibromatose tipo 1 é o fator de risco mais importante para o surgimento do TMBNP (MCCAUGHAN *et al.*, 2007). A NF1 é uma das doenças genéticas mais frequentes e pessoas com esta síndrome têm um risco de oito a 12% de desenvolver o TMBNP durante a vida, sendo este tumor a principal causa de óbito nestas pessoas (MASOCCO *et al.*, 2006).

Pacientes com NF1 que têm neurofibromas plexiformes e aqueles que expressam a síndrome da forma mais severa, como é o caso dos que têm deleção total do gene NF1, parecem desenvolver o TMBNP com mais frequência (DE RAEDT, 2003; PASMANT *et al.*, 2011).

A radiação também parece ser um fator de risco para o TMBNP, não a radiação ocupacional ou ambiental, mas, sobretudo, a radiação usada de maneira terapêutica, a radioterapia. Em algumas séries de pacientes com TMBNP, são encontradas pessoas que foram submetidas a tratamento radioterapêutico prévio sobre a área em que desenvolveram, anos mais tarde, um TMBNP. Embora este risco seja mínimo, é relatado que até 10% dos casos de TMBNP ocorram em áreas irradiadas previamente (AMENDOLA *et al.*, 1989; DUCATMAN *et al.*, 1983; LAFEMINA *et al.*, 2012).

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS

O TMBNP se apresenta, na maioria das vezes, como uma massa de crescimento rápido que evolui em poucas semanas para uma grande tumoração e dor local (LEROY *et al.*, 2001). A queixa inicial de dor precedendo o surgimento do tumor também não é rara (EVANS *et al.*, 2002; OKADA *et al.*, 2007).

Nos pacientes com NF1, a mudança das características clínicas de um neurofibroma plexiforme pré-existente (surgimento de dor ou crescimento rápido) deve servir de alerta para a possibilidade de uma transformação sarcomatosa (HAGEL *et al.*, 2007).

Em localizações profundas, como a cavidade torácica, o retroperitônio ou a pelve, o crescimento do tumor é percebido apenas tardiamente quando já atingiu grande volume e passa a causar sintomas como dispnéia ou ascite (GEORGE; GRIMER, 2012). Em alguns casos, uma dor de longa data, como a causada por processos degenerativos da coluna vertebral, pode ser o sintoma que leva o paciente a procurar a assistência médica (VALEYRIE-ALLANORE *et al.*, 2005).

Outros sinais/sintomas além do tumor e da dor são os relacionados à lesão do nervo periférico propriamente dito, como perda de força e/ou sensibilidade, parestesias e alterações autonômicas no seu território de inervação, que podem representar os sintomas iniciais do paciente com TMBNP, mas, na maioria dos casos, aparecem tardiamente na evolução da doença (LEROY *et al.*, 2001).

Dor na garganta, disfonia e dificuldade na deglutição são sintomas relatados nos casos de TMBNP na cabeça ou no pescoço (MINOVI *et al.*, 2007).

O TMBNP pode surgir em qualquer lugar do corpo, mas tem predileção pelas áreas nas quais se localizam os grandes nervos e plexos nervosos, como o

retroperitônio e a pelve (plexo lombossacro), a região escapular (plexo braquial), a coxa (nervos ciático e femoral) e o braço (nervos radial, ulnar e mediano) (PORTER *et al.*, 2009).

A maioria dos casos é composta por um tumor maior de cinco centímetros, profundo, de limites pouco precisos, de consistência fibrosa e algo doloroso à palpação. Comprometimento linfonodal, apesar de raro, também foi observado (REKHI *et al.*, 2008).

2.4 PATOLOGIA

O TMBNP é a neoplasia maligna que demonstra um dos seguintes critérios: (1) surgir de um nervo periférico, (2) surgir de uma lesão neural benigna (neurofibroma, schwannoma, feocromocitoma ou ganglioneuroma/ganglioneuroblastoma), ou (3) nos pacientes com NF1, o tumor deve exibir aspectos histopatológicos como a maioria dos TMBNPs e, nos casos sem NF1, deve também ter achados imuno-histoquímicos ou ultraestruturais que sugiram à semelhança da célula de Schwann (FLETCHER *et al.*, 2013).

A macroscopia do TMBNP é bastante variada. Algumas vezes se observam tumores pequenos fusiformes, envolvidos por uma pseudocápsula que, na superfície de corte, é brancacenta e firme, sugerindo o surgimento de um neurofibroma. Outras vezes, o que se vê são grandes massas tumorais que infiltram tecidos ao redor, sem plano de clivagem evidente, e com áreas extensas de necrose e hemorragia (WEISS; GOLDBLUM, 2008).

A maioria dos TMBNP é formada por tumores agressivos que atingem grandes proporções antes do diagnóstico e acaba por destruir ou tornar menos evidentes suas relações com o nervo do qual tem origem (WEISS; GOLDBLUM, 2008).

Na análise histopatológica, o TMBNP pode variar grandemente, no entanto, apresenta-se comumente por células fusiformes arranjadas em um padrão fascicular ou em “espinha de peixe”, semelhante ao fibrossarcoma. As células fusiformes são tipicamente grandes com quantidades variáveis de material eosinofílico no citoplasma. Já os núcleos são alongados, em forma de onda e com terminações afiladas (DUCATMAN *et al.*, 1986; WEISS; GOLDBLUM, 2008).

O TMBNP pode exibir áreas tanto escassa quanto densamente celulares e apresentar um crescimento dentro dos fascículos do nervo, invadindo comumente o perineuro e o epineuro até as partes moles adjacentes à massa (LOUIS *et al.*, 2007).

Uma pseudo-cápsula composta por tecido reacional e partes moles comprimidas pode ser vista ao redor de boa parte do tumor, embora haja áreas nas quais ocorra franca invasão das partes moles adjacentes com exuberante processo inflamatório associado (GOSH *et al.*, 1973, LOUIS *et al.*, 2007).

A diferenciação entre o neurofibroma e o TMBNP de baixo grau de malignidade é baseada no aumento da celularidade e do tamanho nuclear, e na hiper cromasia que ocorrem neste último (SPURLOCK *et al.*, 2010).

O TMBNP de alto grau demonstra aumento do número de figuras de mitose e a presença de áreas de necrose, embora haja controvérsias se estas características são suficientes para definir a agressividade da neoplasia (FLETCHER *et al.*, 2013; OKADA *et al.*, 2007).

Além do aspecto similar ao fibrossarcoma, o TMBNP também pode apresentar aspectos morfológicos com características epitelioides, glandulares e de diferenciação mesenquimal divergente (GOU *et al.*, 2012; LOUIS *et al.*, 2007).

O TMBNP com características epitelioides é composto por células largas e redondas embebidas em uma matriz mixoide. Estas células contêm núcleos grandes com nucléolo de disposição central e proeminente. Esta morfologia é pouco vista em tumores que ocorrem em pessoas com NF1 e pode ser confundido com outros tumores, como o melanoma e o sarcoma de células claras (LOUIS *et al.*, 2007).

O TMBNP de aspecto glandular pode ser observado mais comumente em pacientes com NF1. A aparência de tecido glandular de característica benigna se assemelha ao intestino (WOODRUFF; CHRISTENSEN, 1993).

O TMBNP com diferenciação mesenquimal divergente, em geral, é semelhante ao rabiomiossarcoma, o chamado tumor maligno de Triton. Este tumor pode apresentar também áreas com outras diferenciações mesenquimais, como o condrossarcoma ou o osteossarcoma, e, em poucos casos, áreas com diferenciação epitelial podem ser vistas (REKHI *et al.*, 2008; WEISS; GOLDBLUM, 2008).

A imuno-histoquímica, embora não tenha um marcador específico para o TMBNP, ajuda a caracterizá-lo. A proteína S-100 é o marcador mais usado para observar a diferenciação neural, mas ela não está presente em todos os TMBNP e,

dependendo do grau de malignidade da neoplasia, a sua distribuição poderá ser mais esparsa e focal (LOUIS *et al.*, 2007).

Nos tumores de baixo grau, o exame de imuno-histoquímica mostrará a marcação para a proteína *S-100* com distribuição mais abundante e homogênea que nas lesões de alto grau de malignidade (WEISS; GOLDBLUM, 2008). A proteína básica da mielina e o *Leu-7* são outros marcadores que ajudam a marcar a linhagem neural destas neoplasias; embora quanto mais indiferenciada seja a neoplasia, menos positividade ela terá para estes marcadores (HU *et al.*, 2006).

Os tipos variantes de TMBNP vão apresentar achados imuno-histoquímicos particulares em cada um deles, exigindo um painel mais amplo que deve incluir: cromogranina, somatostatina, citoqueratina, CEA e outros marcadores (GOU *et al.*, 2012).

Os marcadores de proliferação e os da regulação do ciclo celular: *Ki-67*, *p53*, *p27* e *p16* ajudam, principalmente, na diferenciação de lesões benignas (neurofibromas e schwannomas) do TMBNP (BREKKE *et al.*, 2009; WATANABE *et al.*, 2001; ZOU *et al.*, 2003).

2.5 CITOGENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

Anomalias no cariótipo, tanto estruturais como numéricas, são vistas no TMBNP. Embora essas anomalias não sejam sempre as mesmas entre os estudos, a maioria tem evidenciado o cariótipo triploide neste tumor e um pior prognóstico relacionado a ele. Alterações estruturais do braço curto do cromossomo um, perda parcial ou total dos cromossomos nove, 10 e 12 foram encontrados em alguns estudos. Alterações do braço curto do cromossomo 17 (em que se localiza o gene NF1) foram vistas em alguns casos, o que é consistente com a teoria de que a maioria dos TMBNP ocorra em decorrência de alterações genéticas, mas não estruturais do cromossomo 17 (FRANK *et al.*, 2003; UPADHYAYA *et al.*, 2006).

Diferenças citogenéticas entre os TMBNP com NF1 e os sem NF1 têm sido demonstradas, o que poderia demonstrar vias oncogênicas diversas, mas outros estudos devem ser realizados para comprovar essas observações (PLAAT *et al.*, 1999). O que é visto com mais frequência em relação aos pacientes com NF1 é que os que apresentam microdeleção do gene da neurofibromina, além de apresentar a síndrome de maneira mais severa, correm um risco maior de desenvolver o TMBNP

em relação a outras pessoas com NF1 (DE RAEDT *et al.*, 2003; PASMANT *et al.*, 2011).

As alterações moleculares que levam à formação do TMBNP não são bem conhecidas, mas a perda da neurofibromina parece exercer um papel fundamental em sua gênese, pelo menos em pessoas com NF1. Esta proteína é expressa em vários tecidos, principalmente no sistema nervoso, tendo como função a desativação da proteína *RAS* por meio de hidrólise, em que um fosfato é retirado, transformando o GTP em GDP. As proteínas da família *RAS* participam em diversos processos celulares, como manutenção do citoesqueleto, proliferação, apoptose, adesão e migração celular. Sendo assim, o gene NF1 tem função de supressão tumoral (SUN *et al.*, 2012; TROVÓ-MARQUI *et al.*, 2006).

A perda da heterozigiosidade do gene NF1 é suficiente para o surgimento de neurofibromas plexiformes, mas, para que ocorra uma degeneração sarcomatosa e surja o TMBNP, outras alterações genéticas são necessárias, principalmente em genes supressores tumorais, tais como *p53*, *p27*, *p16* (BEERT *et al.*, 2011; PERRONE *et al.*, 2009; SPURLOCK *et al.*, 2010).

Embora a oncogênese do TMBNP não esteja ainda totalmente esclarecida e, provavelmente, essas vias de malignização não sejam igualmente compartilhadas entre pessoas com NF1 e nos casos que ocorrem esporadicamente, o perfil de expressão genética do TMBNP, em ambas as condições, parece ser semelhante (ZHOU *et al.*, 2009). Estudos em DNA *microarray* têm mostrado diferenças na expressão genética entre o TMBNP e os neurofibromas na direção da aquisição de habilidades de sobrevivência da célula tumoral por parte do primeiro com a superexpressão de: metaloproteínas, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor) e HGF (hepatocyte growth factor). Em comparação com linhagens de células de Schwann, o TMBNP demonstra uma perda de expressão de marcadores de linhagem neural, tais como: o SOX10 (SRY- sex determining region Y-box 10), o CNP (2'3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase) e o NGFR (nerve growth factor receptor) (EGLINGER *et al.*, 2008; GROBMYER *et al.*, 2008; MILLER *et al.*, 2006).

2.6 ESTUDOS DE IMAGEM E MEDICINA NUCLEAR

Os exames de imagem são realizados no auxílio diagnóstico do TMBNP, no estadiamento do paciente, no planejamento da abordagem cirúrgica e no seguimento após o tratamento.

A radiografia simples ajuda a diferenciar uma tumoração óssea de uma lesão das partes moles, um possível comprometimento ósseo secundário, possíveis metástases pulmonares e, também, na documentação da NF1 por meio da observação de displasias ósseas (CRAWFORD; SCHORRY, 2006).

A ultrassonografia auxilia na identificação da massa tumoral, na sua possível relação com vasos sanguíneos, no planejamento de biópsias por agulha e na observação e seguimento de pacientes com tumores localizados no retroperitônio (MULLINAX *et al.*, 2011).

A tomografia computadorizada é um dos melhores métodos para estudar tumores retroperitoneais, das paredes abdominal e torácica, e observar sítios de metástases, como os pulmões e o fígado (CHO *et al.*, 2011).

Já a ressonância magnética é o exame de imagem mais útil na avaliação do TMBNP, ela ajuda a distinguir tumores de partes moles de outras massas, como abscessos, aneurismas ou hérnias musculares. A ressonância magnética pode contribuir na diferenciação entre tumores benignos (neurofibromas) e o TMBNP, embora o diagnóstico não seja definitivo. A presença de uma massa volumosa, heterogênea, com edema ao redor e margens mal definidas com invasão de estruturas adjacentes, sugere tratar-se de uma lesão maligna (LI *et al.*, 2008; WASA *et al.*, 2010).

Em alguns casos em que o TMBNP se origine de um neurofibroma plexiforme, pode ser observado um aspecto fusiforme da lesão ocasionada pelo espessamento do nervo antes e após o local do tumor (WASA *et al.*, 2010).

A diferenciação pela ressonância magnética entre TMBNP em pacientes com ou sem NF1 não pode ser feita, a menos que, na área examinada, se surpreendam outras lesões semelhantes à neurofibromas, o que tornariam mais evidente a síndrome (WASA *et al.*, 2010).

A ressonância magnética também é útil no seguimento periódico de pacientes com NF1 que tenham múltiplos neurofibromas plexiformes (VAN MEERBEECK *et al.*, 2009) numa tentativa de fazer o diagnóstico precoce de uma

possível degeneração sarcomatosa, evidenciada pela mudança das características de um neurofibroma de maneira abrupta, como o aumento de tamanho, o surgimento de áreas de degeneração cística/necróticas e o edema perilesional (LI *et al.*, 2008).

A medicina nuclear também pode ajudar no diagnóstico precoce da degeneração sarcomatosa. Exames com Galio-67, Talio-201 ou Tecnécio-99 são capazes de evidenciar possíveis áreas de transformação sarcomatosa no neurofibroma (LEE *et al.*, 1997). Mais recentemente, estudos de tomografia computadorizada com a emissão de pósitron (PET-CT), após injeção de glicose radiomarcada (18-fluorodeoxiglicose), têm procurado correlacionar o nível de captação do radiofármaco pelo tumor com a sua possível degeneração maligna (KARABATSOU *et al.*, 2009; TREGLIA *et al.*, 2012; SALAMON *et al.*, 2013), no entanto, mais estudos são necessários para validar estes achados.

Recentemente, Derlin *et al.* (2013) compararam a efetividade diagnóstica da PET-CT com 18-fluorodeoxiglicose com a ressonância magnética de corpo inteiro na detecção de TMBNP em pacientes com NF1 por meio de um painel de critérios de imagem. Os resultados mostraram que a PET-CT tem maior sensibilidade na diferenciação entre tumores benignos e malignos da bainha do nervo periférico. Cabe ressaltar que os critérios de imagem utilizados pelo PET-CT foram funcionais ou metabólicos, ao passo que os da ressonância foram estruturais ou morfológicos, o que *per se* poderia limitar a interpretação desses resultados.

2.7 AVALIAÇÃO CLÍNICA E BIÓPSIA

O paciente que apresenta um diagnóstico de suspeição de um SPM deve ser encaminhado a um centro de referência de tratamento deste grupo de doenças (ELLIOT *et al.*, 2012; FURTADO *et al.*, 2004). Deverá, então, ser submetido a uma anamnese com ênfase nos aspectos oncológicos, um exame físico buscando caracterizar a presença da massa tumoral e suas possíveis áreas de disseminação locorregional (compartimentos musculares envolvidos e cadeia linfonodal regional), e à distância, assim como a presença de estigmas da NF1.

A região comprometida é submetida a exame radiológico simples e de ressonância magnética. Radiografia simples e tomografia computadorizada de tórax também devem ser solicitadas para surpreender a possibilidade de metástases (SHIKADA *et al.*, 2012).

Após a obtenção dos exames de imagem, deve-se realizar uma biópsia para fornecer amostras do tecido tumoral para os estudos histopatológicos necessários. Tumores menores que dois centímetros podem ser submetidos à biópsia excisional e, posteriormente, com a confirmação histopatológica do sarcoma, se realizaria a ampliação das margens da ressecção para o tratamento desses pacientes. Lesões maiores devem ser submetidas à biópsia com agulha grossa (*tru cut*) ou incisional (MANKIN *et al.*, 1996). Deve ser garantida uma quantidade de material suficiente para identificar o tipo histológico do tumor e determinar seu grau de malignidade, ao passo que áreas reacionais ou necróticas devem ser evitadas (SHARIF *et al.*, 2010). Tumores devem ser biopsiados de preferência pelo cirurgião responsável pelo seu tratamento definitivo para que seja minimizado o risco de complicações relacionadas à biópsia, tais como sítio de biópsia mal planejado, sangramento excessivo com a formação de hematomas e contaminação de tecidos normais pelo tumor (POLLOCK; STANLEY, 2004). Dependendo da localização do tumor, haverá cuidados especiais a serem tomados, a saber: nas extremidades, as incisões cirúrgicas são sempre longitudinais e atravessando o mínimo de compartimentos musculares (MANKIN *et al.*, 1996), enquanto no retroperitônio, as biópsias devem ser realizadas de maneira a não contaminar a cavidade peritoneal, podendo ser realizadas por meio de agulhas grossas guiadas por tomografia computadorizada (LEWIS *et al.*, 1998; MULLINAX *et al.*, 2011).

Após a realização dos exames de estadiamento e a obtenção do diagnóstico histopatológico, serão definidos os objetivos do tratamento e o plano terapêutico a ser seguido (ELLIOT *et al.*, 2012; MULLINAX *et al.*, 2011).

2.8 TRATAMENTO

A principal ferramenta no tratamento dos pacientes com TMBNP é cirúrgico, independente da presença ou ausência de NF1. (HURBAN *et al.*, 1990; KOLBERG *et al.*, 2012). A radioterapia também pode ser empregada, como adjuvante à cirurgia para o controle local da doença. Já a quimioterapia, na maior parte das vezes, tem papel apenas no tratamento paliativo em pacientes com tumores considerados localmente avançados ou nos amplamente disseminados (ANGHILERI *et al.*, 2006; DUNN *et al.*, 2012).

Como em todos os SPM, o tratamento cirúrgico dos TMBNPs objetiva A a exérese ampla do tumor, garantindo margens de ressecção livres de neoplasia (DUNN *et al.*, 2012).

Em tumores localizados nos membros, para que se alcance sua ressecção completa, muitas vezes, deve-se lançar mão de algumas técnicas de reconstrução do defeito originado durante a cirurgia para que se tenha um membro funcional. Retalhos cutâneos e musculares, transferências tendinosas, transplantes microcirúrgicos de tecidos, enxertos ósseos, reconstruções vasculares e próteses articulares são alguns dos artifícios utilizados para que se mantenha o membro funcional (HARII, 2005; SONG *et al.*, 2009; SPARK *et al.*, 2009).

Tumores volumosos, ulcerados, com extenso envolvimento muscular e comprometimento vascular são mais bem tratados com a amputação ou desarticulação do membro, porque a probabilidade de recidiva tumoral é alta, ao passo que a chance de se conseguir uma extremidade útil seria remota (GHERT *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2012).

Em lesões localizadas no tronco ou na cabeça e pescoço, o cirurgião encontra o desafio de realizar uma ressecção com margens livres de um tumor que, muitas vezes, invade estruturas vitais, como vísceras, grandes vasos e a coluna vertebral. Nesses casos, em que não haverá a possibilidade de ressecção completa do tumor, a radioterapia deve ser utilizada como adjuvante à cirurgia na tentativa de erradicar o tumor residual e evitar a recidiva do tumor (DELANEY *et al.*, 2007; JEBSEN *et al.*, 2008; LEWIS *et al.*, 1998; MULLINAX *et al.*, 2011).

A cirurgia pode também, a exemplo dos outros SPM, ser utilizada no tratamento das metástases do TMBNP, que ocorrem mais comumente nos pulmões, linfonodos e, mais raramente, no fígado (KIM *et al.*, 2011; PAWLIK *et al.*, 2006). Pacientes com metástases para os pulmões que sejam passíveis de ressecção completa, que apresentem o sítio primário do tumor controlado, que não tenham evidências de metástases para outro sítio e que, preferencialmente, tenham permanecido sem evidências do tumor nos 12 meses anteriores são os candidatos ideais a metastasectomia (TREASURE *et al.*, 2012).

A radioterapia tem papel tanto no tratamento com intenção de cura, adjuvante à cirurgia (LEE *et al.*, 2012), quanto na palição dos pacientes que apresentam doença localmente avançada e naqueles que têm metástases ósseas

ou para o sistema nervoso central com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destas pessoas (GUPTA *et al.*, 2005).

A quimioterapia citotóxica convencional tem papel apenas paliativo no tratamento do TMBNP. Poucas séries utilizam rotineiramente a quimioterapia como tratamento adjuvante à cirurgia e à radioterapia nos tratamentos que tenham objetivo de cura (MORETTI *et al.*, 2011; REKHI *et al.*, 2008). Algumas séries demonstram um ganho de sobrevida livre de doença nos pacientes com SPM de alto grau, incluindo o TMBNP, mas não houve aumento da sobrevida global nesses estudos (FRUSTACI *et al.*, 2003).

Nos pacientes pediátricos (FERRARI *et al.*, 2007) e nos casos de TMBNP com diferenciação rabdomioblástica (tumor de Triton), talvez a quimioterapia tenha um papel mais amplo, participando na adjuvância, como parte de um protocolo de tratamento destas pessoas (KAMRAN *et al.*, 2012).

As drogas mais comumente utilizadas são a doxorrubicina, a ifosfamida, a carboplatina, a cisplatina e o etoposídeo (MORETTI *et al.*, 2011).

Drogas que têm ação de bloquear a via *RAS* estão em estudo, mas ainda não são utilizadas na prática clínica (GOTTIFRIED *et al.*, 2010; MAGENAU, SCHUETZE, 2008; WEISS *et al.*, 1999).

2.9 PROGNÓSTICO

Os pacientes com TMBNP não têm, em geral, um bom prognóstico. Os estudos mostram que a sobrevida em cinco anos é menor que 50% (PORTER *et al.*, 2009; HAGEL *et al.*, 2007). O TMBNP compartilha com os outros tipos de SPM os mesmos fatores de mau prognóstico, quais sejam: o alto grau de malignidade, a localização no tronco ou cabeça e pescoço, o grande tamanho e a impossibilidade de ressecção completa do tumor (HAGEL *et al.*, 2007; ANGHILERI *et al.*, 2006; DUNN *et al.*, 2012).

A definição do grau de malignidade no TMBNP também acompanha os critérios utilizados nos outros SPM, obtendo resultados conflitantes no que se refere à previsão do comportamento mais ou menos agressivo do tumor. Os marcadores do ciclo celular, como o *P53* e *Ki67*, têm auxiliado neste aspecto (BREKKE *et al.*, 2009; CUNHA, 2008; WATANABE *et al.*, 2001; ZOU *et al.*, 2003).

2.9.1 Estudo de séries

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, referente ao período compreendido entre 01/01/2000 e 15/02/2013, nas bases de dados eletrônicas *PUBMED*, *SCIELO* e *LILACS*. Utilizando simultaneamente as palavras-chave, em Língua Inglesa, *malignant peripheral nerve sheath tumour* e *survival*, foram selecionados artigos que possuíam *abstracts* em Língua Inglesa, Portuguesa ou Espanhola. Foram incluídos nesta revisão apenas os estudos que tinham casuística própria e que abordavam de forma direta ou indireta os dados clínicos e a sobrevida dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com ou sem NF 1. Foram excluídos os trabalhos que apresentavam algum tipo de limitação, como, por exemplo: faixa etária de incidência específica ou localização da doença em sítios particulares.

Os artigos foram analisados quanto ao número de pacientes, ao gênero, à idade de incidência, à presença de NF1, ao primeiro sintoma apresentado, ao tamanho do tumor, à localização, ao tratamento principal efetuado, à sobrevida e aos fatores prognósticos encontrados.

Doze estudos preencheram os critérios de inclusão, sendo detalhados nos anexo A. Todos os estudos foram representados por coortes retrospectivas de pacientes com TMBNP.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos clínicos dos pacientes com TMBNP, com ou sem NF1, tratados em um centro oncológico de referência regional situado na cidade do Rio de Janeiro.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular a frequência da NF1 nos pacientes com TMBNP;
- Comparar os achados clínicos entre pessoas com TMBNP e NF1 com os achados de pessoas com TMBNP sem NF1;
- Descrever o sinal/sintoma inicial atribuído ao surgimento do TMBNP e seu tempo de evolução até o diagnóstico;
- Analisar as formas de apresentação clínica dos pacientes no INCA.
- Descrever as modalidades terapêuticas empregadas;
- Analisar a influência dos achados clínicos, e do tratamento oferecido na sobrevida global e livre de doença;
- Avaliar o impacto da síndrome NF1 na sobrevida global dos pacientes.

4 METODOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA

Noventa e dois pacientes com TMBNP foram matriculados de forma consecutiva no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período de dois de janeiro de 1990 a 30 de dezembro de 2010. A idade do grupo variou de três a 84 anos (média de idade de 43,3 anos e mediana de 41,5 anos). Quanto ao gênero, 41 (44,6%) pessoas eram do sexo masculino e 51 (55,4%), do sexo feminino. Destes 92 pacientes, 47 (51,1%) eram brancos, 24 (26,1%) eram negros e 21 (22,8%) eram da cor parda. O seguimento destes pacientes variou de dois a 252 meses (média de 36,9 meses e mediana de 15,5 meses).

4.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com laudo histopatológico conclusivo, compatível ou sugestivo de TMBNP ou seus sinônimos (neurofibrossarcoma, schwannoma maligno e sarcoma neurogênico);
- Pacientes que tinham outro tipo histopatológico de sarcoma que foram tratados e tiveram recidiva tumoral cujo novo laudo foi TMBNP.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com laudo de TMBNP em material de biópsia incisional que, posteriormente, não se confirmou com a análise histopatológica da peça de ressecção tumoral;
- Pacientes com laudo de TMBNP com sítio primário ósseo.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Localização dos casos

Nos arquivos do Departamento de Patologia do INCA, foram localizados o número da matrícula do prontuário dos pacientes com laudo histopatológico de

TMBNP ou de seus sinônimos. As lâminas não foram submetidas à revisão para a execução deste trabalho.

4.2.2 Coleta dos dados

Nos arquivos do Serviço de Documentação Médica do Hospital do Câncer I e do Hospital do Câncer II, foram consultados os prontuários dos pacientes matriculados no INCA com diagnóstico de TMBNP e analisados os seguintes dados:

- a) idade em anos na época da matrícula;
- b) gênero;
- c) distribuição por cor ou raça;
- d) presença dos critérios diagnósticos de NF1 (Quadro 1, pág. 14);
- e) queixa inicial da neoplasia;
- f) tempo de evolução da doença em meses até a avaliação médica;
- g) forma de chegada ao hospital (suspeita clínica, submetido à biópsia, submetido à ressecção ou com recidiva tumoral);
- h) localização do tumor;
- i) tamanho do tumor em centímetros (maior eixo tumoral), avaliado no exame físico inicial, no método de imagem mais recente à matrícula ou no laudo histopatológico;
- j) estadiamento segundo a *AJCC* (Quadro 2, pág. 32);
- k) história patológica pregressa de neoplasia;
- l) história familiar de NF1;
- m) tratamentos realizados no INCA;
- n) ocorrência de recidiva local e o seu surgimento, em meses;
- o) tempo e local de surgimento de metástases, em meses;
- p) tempo de seguimento, em meses;
- q) tempo de sobrevida livre de doença, em meses, contados a partir da data da cirurgia, nos casos de tratamento com objetivo curativo;
- r) tempo de sobrevida global, em meses, contados a partir da matrícula.

	TUMOR PRIMÁRIO (T)
TX	tumor primário não pode ser acessado
T0	sem evidência do tumor primário
T1	tumor de 5cm ou menos
T1 a)	tumor superficial
T1 b)	tumor profundo
T2	tumor maior que 5cm
T2 a)	tumor superficial
T2 b)	tumor profundo
	LINFONODO REGIONAL (N)
NX	linfonodo regional não pode ser acessado
N0	sem metástase linfonodal regional
N1	presença de metástase linfonodal regional
	METÁSTASE DISTÂNCIA (M)
M0	sem metástase a distância
M1	presença de metástase a distância
	GRAU HISTOPATOLÓGICO (G)
GX	grau histopatológico não pode ser acessado
G1	baixo grau de malignidade
G2	grau intermediário de malignidade
G3	alto grau de malignidade
	GRUPOS DE ESTADIAMENTO/PROGNÓSTICO
ESTÁGIO IA	T1a, N0, M0, GX ou G1
	T1b, N0, M0, GX ou G1
ESTÁGIO IB	T2a, N0, M0, GX ou G1
	T2b, N0, M0, GX ou G1
ESTÁGIO IIA	T1a, N0, M0, G2 ou G3
	T1b, N0, M0, G2 ou G3
ESTÁGIO IIB	T2a, N0, M0, G2
	T2b, N0, M0, G2
ESTÁGIO III	T2a, N0, M0, G3
	T2b, N0, M0, G3
	qualquer T, N1, M0, qualquer G
ESTÁGIO IV	qualquer T, qualquer N, M1, qualquer G

Fonte: Adaptado de EDGE, S.B; BYRD, D.R.; COMPTON, C.C. (Eds.): AJCC Câncer Staging Manual, 7th Ed. New York, Springer, 2010.

Quadro 2: Critérios de estadiamento dos sarcomas de partes moles - *American Joint Committee on Cancer* - versão 7

4.2.3 Processamento dos dados

Os dados coletados foram inseridos em uma planilha de *Microsoft Excel*^R.

Na avaliação da localização dos tumores, os pacientes foram divididos em três grupos: tumores da extremidade, do tronco e da cabeça ou pescoço.

Para a avaliação dos tratamentos realizados, a amostra foi dividida em dois grupos:

- a) Intenção curativa: pacientes sem evidências de metástases que foram submetidos ao tratamento cirúrgico com obtenção de margens livres ou comprometidas apenas microscopicamente e foram submetidos à radioterapia adjuvante; e
- b) Paliativo: todos os outros pacientes.

4.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte retrospectivo analítico.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis discretas foram analisadas com proporções (%), enquanto as contínuas, com média, mediana, valores mínimos e máximos. O teste t de Student foi utilizado para comparação das médias aritméticas, enquanto os dados sem distribuição normal foram analisados com o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para verificar associação entre as variáveis discretas, foi utilizado o teste não-paramétrico de χ^2 (qui-quadrado) de Pearson.

Para a estimativa de sobrevida global e livre de doença, foi aplicado o método de Kaplan-Meier, e, para comparação das sobrevidas aos 2 e aos 5 anos, foi empregado o teste z da curva normal.

Também foi usado o teste de log-Rank na avaliação das diferenças de sobrevida entre grupos.

O Modelo de Regressão de Cox foi realizado apenas com as variáveis significativas encontradas pelo teste log-Rank na análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

Foram utilizados os programas *Epi Info* versão 7 e *R* versão 2.15.2.

Foi adotado o nível de significância de 5% de probabilidade ($p=0,05$).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA sob o registro nº 38/11 (ANEXO B).

5 RESULTADOS

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS

A NF1 foi diagnosticada em 41 pacientes (45%), ao passo que os outros 51 pacientes (55%) não apresentaram estigmas que permitissem o diagnóstico da doença. Houve diferença significativa entre ambos os grupos no que se refere ao gênero masculino (mais frequente nos pacientes com NF1), à idade (o grupo de pacientes com TMBNP e NF1 teve média de idade menor) e ao tamanho do tumor (pacientes com tumores maiores que 10cm foram mais frequentes no grupo com NF1). O tamanho do tumor no grupo dos pacientes com TMBNP e NF1 variou de três a 47cm, com média de 15,8cm, e, nos casos sem NF1, variou de dois a 25cm, com média de 10,8cm. O tamanho dos tumores não foi avaliado em sete pacientes, sendo um caso no grupo com NF1 e seis no grupo sem NF1.

Quanto ao primeiro sinal/sintoma relatado pelos pacientes, foram encontrados: a presença de massa (tumor), a dor, o surgimento de ulceração, a presença de mácula cutânea e sangramento na forma de epistaxe. Não houve diferença significativa entre os grupos, segundo o sintoma inicial apresentado.

O tempo de evolução do sinal/sintoma no grupo de pacientes com TMBNP e NF1 variou de dois a 48 meses (média de 9,6 meses e mediana de 6 meses). No grupo sem NF1, este íterim variou de um a 96 meses (média de 16,7 meses e mediana de 12 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao tempo de início dos sinais/sintomas e a procura à assistência médica.

A localização dos TMBNP, em ambos os grupos, pode ser observada na figura 1. Os tumores tiveram distribuição semelhante nas extremidades, no tronco, e na cabeça e no pescoço. A descrição individual da localização dos tumores é promovida nos anexos C e D. A distribuição pormenorizada dos aspectos clínicos dos pacientes com TMBNP encontra-se demonstrada na tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas dos 92 pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico

Variável	NF1	sem NF1	p valor
Gênero			
Masculino	23 (56%)	18 (35%)	0,046
Feminino	18 (44%)	33 (65%)	NS
Distribuição por cor ou raça			
Branco	18 (44%)	29 (57%)	NS
Pardo	10 (24%)	11 (21,5%)	
Preto	13 (32%)	11 (21,5%)	
Idade em anos (média)			
	6 - 68 (36,2)	3 - 84 (48,9)	0,001
Sintoma inicial			
Tumor	29 (71%)	37 (72%)	NS
Dor	11 (27%)	8 (16%)	
Ulceração	1 (2%)	3 (6%)	
Sangramento	–	2 (4%)	
Mácula cutânea	–	1 (2%)	
Tempo de evolução do sintoma em meses (média)			
	2- 48 (9,6)	1-96 (16,7)	NS
Tamanho do tumor			
menor 5cm	3 (7,3%)	11 (21,6%)	0,003
5cm a 10cm	7 (17,1%)	16 (31,4%)	
maior 10cm	30 (73,2%)	18 (35,3%)	
sem medida	1 (2,4%)	6 (11,8%)	
Localização			
Extremidade	24 (58,5%)	33 (64,7%)	NS
Tronco	13 (31,7%)	11 (21,6%)	
Cabeça e pescoço	4 (9,8%)	7 (13,7%)	
Forma de apresentação			
Suspeita clínica	20 (49%)	22 (43%)	NS
Biopsiado	8 (20%)	7 (14%)	
Ressecado	3 (7%)	4 (8%)	
Recidiva	10 (24%)	18 (35%)	

NS: Não significativo

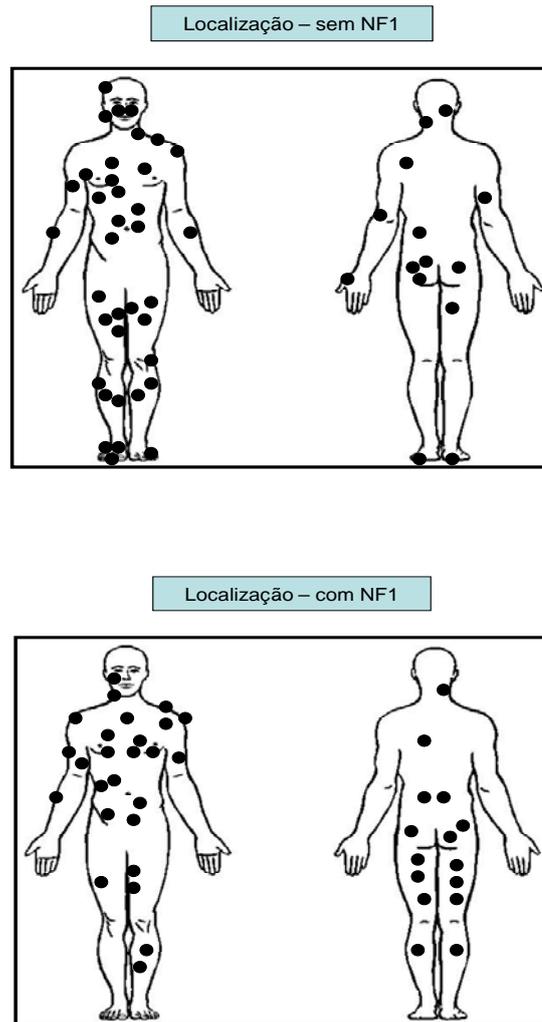


Figura 1: Localização dos tumores malignos da bainha do nervo periférico. NF1 - neurofibromatose tipo 1

A distribuição dos pacientes segundo os critérios de estadiamento da *AJCC* são observados nos gráficos 1 e 2 para os casos com NF1 e sem NF1, respectivamente. Não houve diferença significativa na distribuição dos casos entre os dois grupos no estadiamento pela *AJCC*.

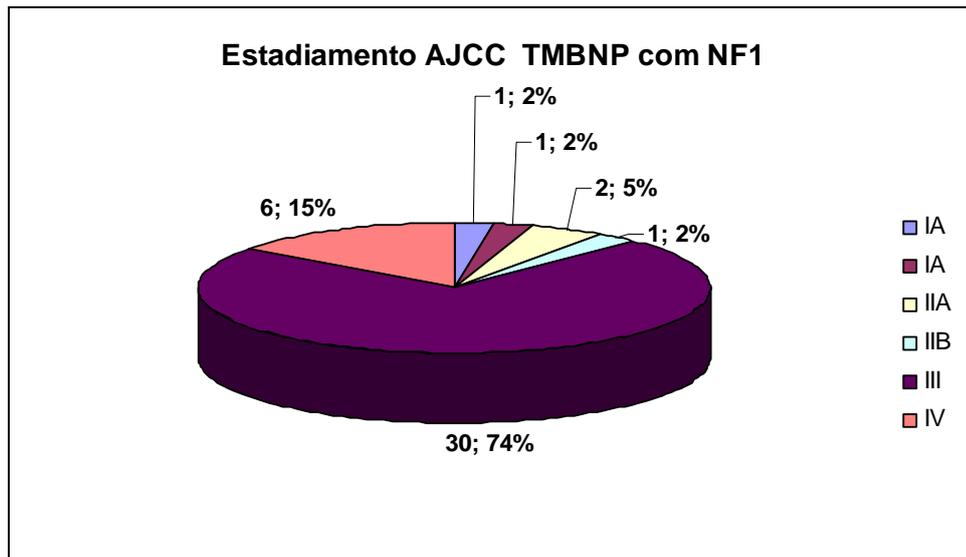


Gráfico 1: Distribuição dos casos segundo critérios de estadiamento da AJCC, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com neurofibromatose tipo 1

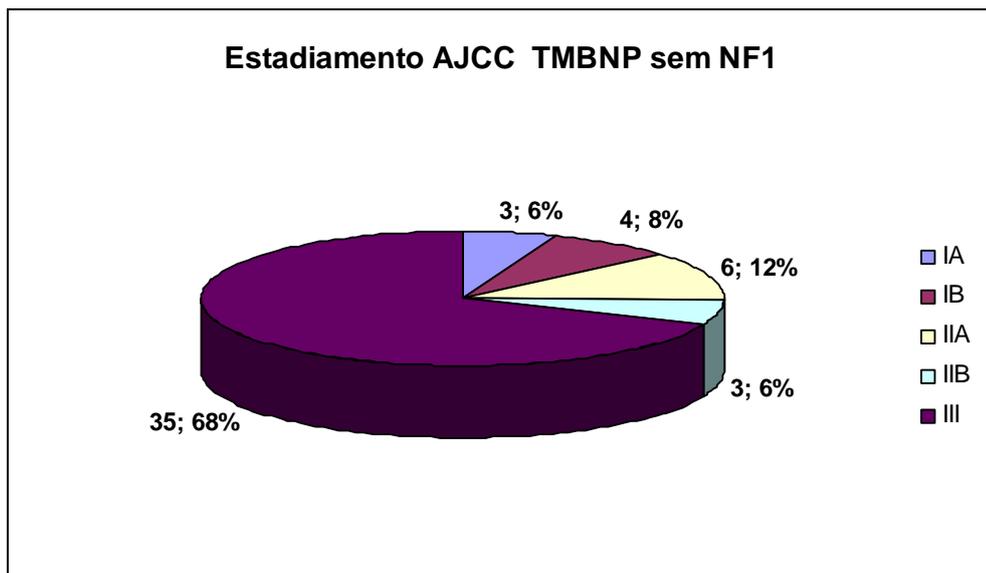


Gráfico 2: Distribuição dos casos segundo critérios de estadiamento da AJCC, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico sem neurofibromatose tipo 1

No que se refere à forma de apresentação do indivíduo com TMBNP no INCA, no grupo dos 41 pacientes com NF1, oito tinham sido submetidos à biópsia incisional, três foram submetidos à ressecção prévia da lesão, 10 apresentavam recidiva do tumor e 20 foram encaminhados pela suspeita clínica da neoplasia.

No grupo dos pacientes com TMBNP sem NF1, o encaminhamento ao INCA se deu da seguinte forma: sete foram submetidos à biópsia incisional, quatro foram

submetidos à ressecção do tumor, 18 sofriam de recidiva tumoral e, em 22 pacientes, o encaminhamento se deu por suspeita de neoplasia.

No grupo dos pacientes sem NF1, houve uma história de tratamento de carcinoma basocelular cutâneo numa paciente de 74 anos. No grupo com NF1, houve três casos de tratamento oncológico prévio: um feocromocitoma em paciente com 46 anos, um carcinoma de mama em paciente com 35 anos e um caso de sarcoma de partes moles tratado previamente numa paciente de 48 anos. Tratamento radioterapêutico prévio não foi documentado em nenhum paciente desta série.

A história familiar de NF1 estava presente em oito (19,5%) pacientes com TMBNP. Em dois casos, a condição foi herdada do pai; em quatro, da mãe, e em dois, a hereditariedade era desconhecida. Um paciente do grupo com NF1 foi adotado na infância e não pôde fornecer história familiar. Em apenas dois casos, a história familiar da NF1 foi investigada pela realização de um heredograma. Houve um paciente com TMBNP sem NF1 com a síndrome de Li-Fraumeni.

5.2 TRATAMENTO

O tratamento curativo foi adotado em 39% dos pacientes com NF1 e 78% dos pacientes sem NF1, enquanto o tratamento paliativo foi realizado em 61% e 22%, respectivamente. Houve uma associação significativa no nível de 1% entre a presença de NF1 e a impossibilidade de se realizar um tratamento com objetivo curativo.

Os gráficos 3 e 4 demonstram o tipo de tratamento oferecido em ambos os grupos, considerando-se a divisão por localização, nos casos com NF1 e sem NF1, respectivamente.

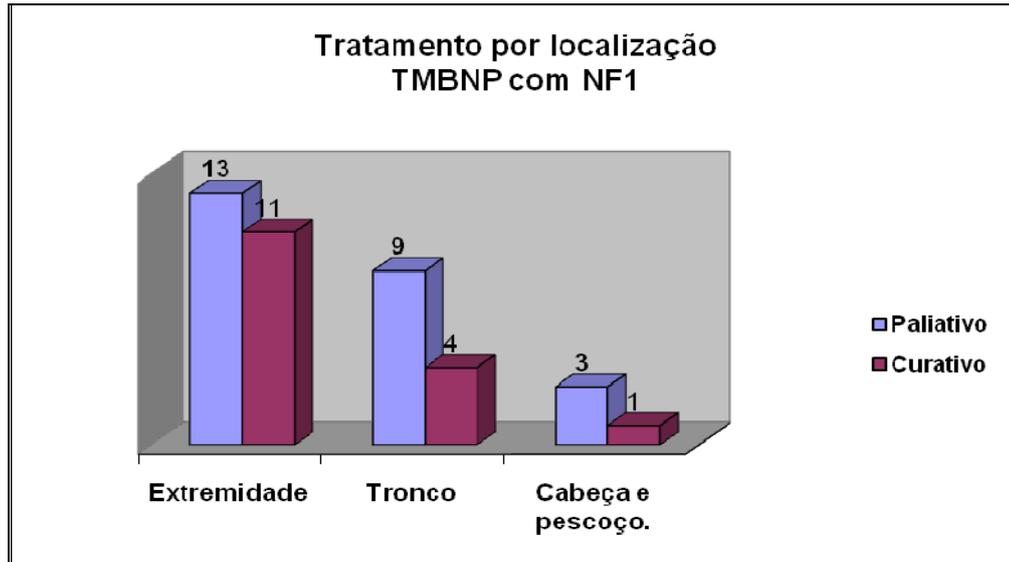


Gráfico 3: Tratamento por localização no grupo de pacientes com neurofibromatose tipo 1 (números absolutos)

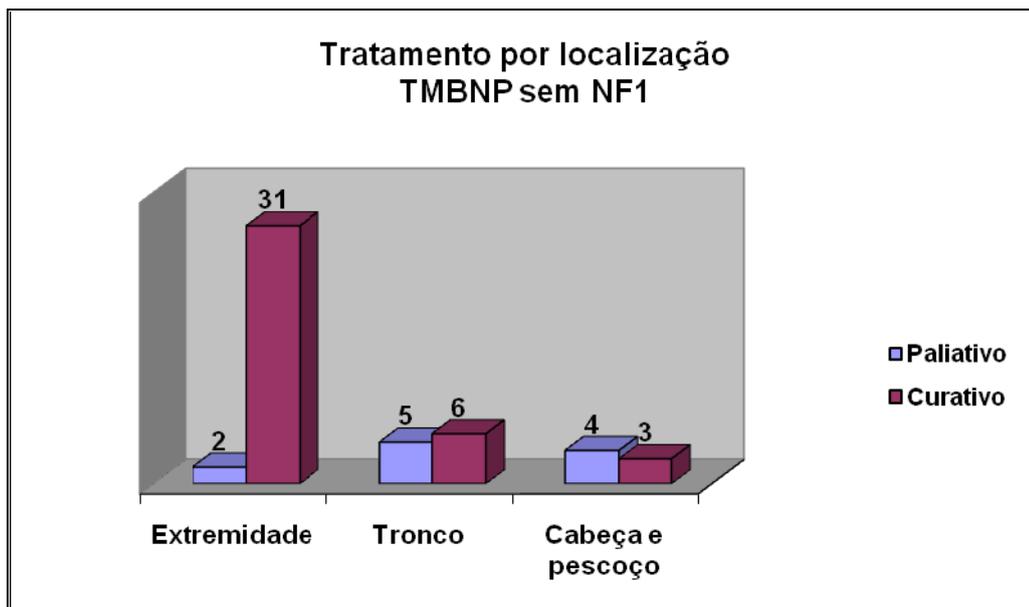


Gráfico 4: Tratamento por localização no grupo de pacientes sem neurofibromatose tipo 1 (números absolutos)

Com relação ao tipo de cirurgia realizada nos tumores das extremidades, o gráfico 5 demonstra a diferença entre os dois grupos.

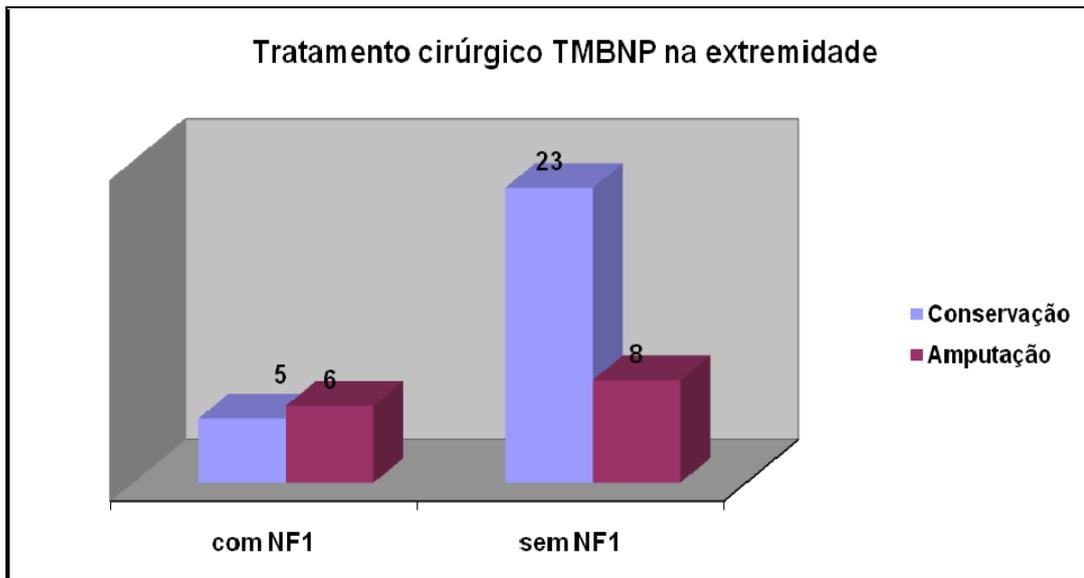


Gráfico 5: Distribuição do tipo de cirurgia realizada em ambos os grupos quando o tumor maligno da bainha do nervo periférico se localizava na extremidade

Dos 41 pacientes com TMBNP e NF1, a radioterapia foi usada em 20 (48,8%), enquanto, no grupo sem NF1, ela foi usada em 34 pacientes (66,7%). Dos 54 (58,7%) pacientes submetidos ao tratamento radioterapêutico, 38 (70,4%) tiveram intenção de cura (adjuvante à cirurgia) e 16 (29,6%) tiveram o objetivo de palição. A dosagem radioterapêutica variou de 800 cGy a 3000 cGy nos casos paliativos e de 5000 cGy a 6600cGy nos casos adjuvantes à cirurgia. Dos 38 tratamentos radioterapêuticos, 22 (57,9%) foram pré-operatórios, 15 (39,5%) foram pós-operatórios e braquiterapia foi utilizada em apenas um caso (2,6%).

O tratamento quimioterapêutico foi utilizado em 14 (15,2%) casos e, destes, apenas um (7,1%) teve caráter adjuvante, nos outros 13 (92,9%), ele foi usado como tratamento paliativo. Em cinco (35,7%) dos 14 casos, a quimioterapia foi usada em pacientes com NF1 e, em nove (64,3%), em pacientes sem NF1. A droga mais usada foi a doxorrubicina, isoladamente em sete (50%), ou em associação com a ifosfamida em seis oportunidades (42,9%). Outras drogas usadas como tratamento de 2ª linha foram a cisplatina, a carboplatina, a ciclofosfamida, o etoposideo, a vincristina e o docetaxel.

5.3 EVOLUÇÃO

Quanto ao tempo de seguimento dos pacientes, no grupo com NF1, ele variou de dois a 252 meses (média de 24,8 meses e mediana de sete meses), nos pacientes sem NF1, ele variou de três a 208 meses (média de 46,5 meses e mediana de 32 meses). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0001$). A evolução dos pacientes está representada na figura 2, nos casos com TMBNP e NF1, e, na figura 3, nos casos sem NF1.

A principal causa da morte em ambos os grupos foi insuficiência respiratória causada por metástases pulmonares, que ocorreram num período de um a 60 meses após a apresentação. Não houve nenhum caso de metastasectomia pulmonar.

Houve 15 (26,8%) casos de recidiva local no grupo de 56 pacientes tratados com intenção curativa, que surgiram no período de um a 192 meses após a cirurgia. Em oito pacientes (quatro com NF1 e quatro sem NF1) foi possível realizar resgate cirúrgico, dois destes permaneceram livres da doença após seguimento de 40 meses, dois estão vivos com a doença até o último seguimento e quatro faleceram por progressão local ou metástases pulmonares.

O principal sítio de metástase foi o pulmão, seguido pelos ossos, pelos linfonodos (dois casos), pelo pâncreas (um caso) e pelo sistema nervoso central (um caso). Em muitos casos, o surgimento da recidiva local foi concomitante ao diagnóstico das metástases pulmonares. A maioria das recaídas ocorreu nos primeiros 12 meses.

Em dois pacientes com NF1, houve o surgimento de outro TMBNP, que foi considerado um segundo tumor primário, um na parede torácica após quatro meses do tratamento do tumor inicial localizado na região escapular contralateral e, no outro caso, surgiu um TMBNP no retroperitônio após 180 meses do tratamento do tumor primário no ombro. Ambos foram tratados cirurgicamente, o primeiro paciente faleceu com doença pulmonar e o último, após a ressecção do tumor retroperitoneal, teve uma recidiva tardia da lesão primária no ombro que, novamente, foi submetida à ressecção (desarticulação interescapulo-torácica), mas a recidiva ocorreu quatro meses depois. Este paciente permanece vivo com doença inoperável em vigência de tratamento quimioterápico paliativo.

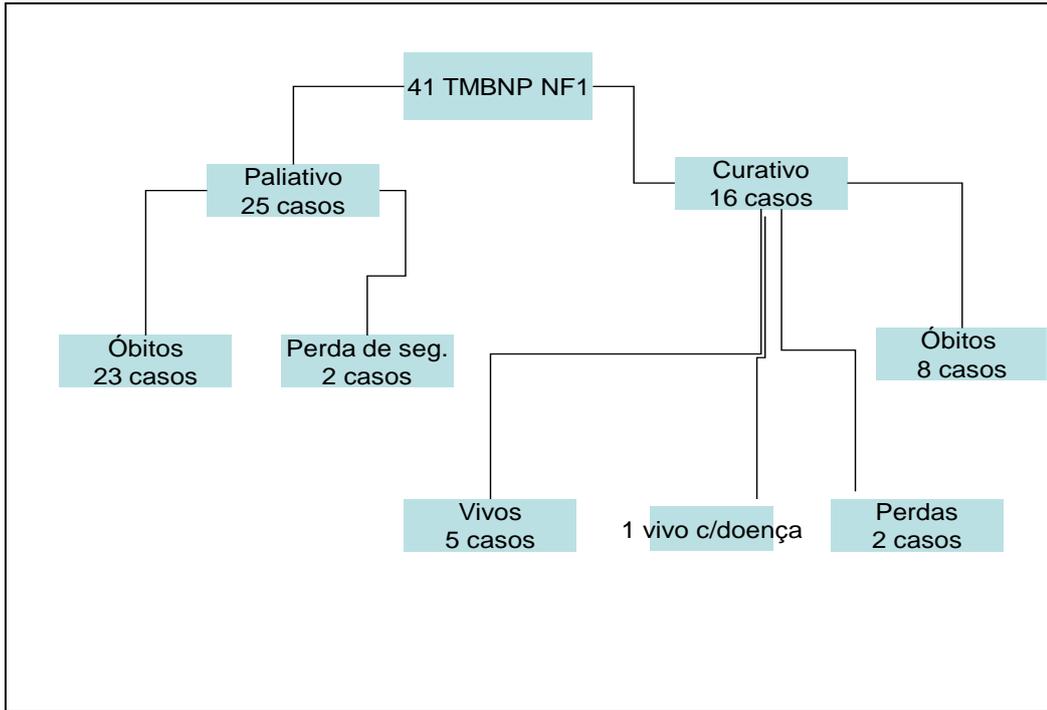


Figura 2: Evolução dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico e neurofibromatose tipo 1 de acordo com o tipo de tratamento

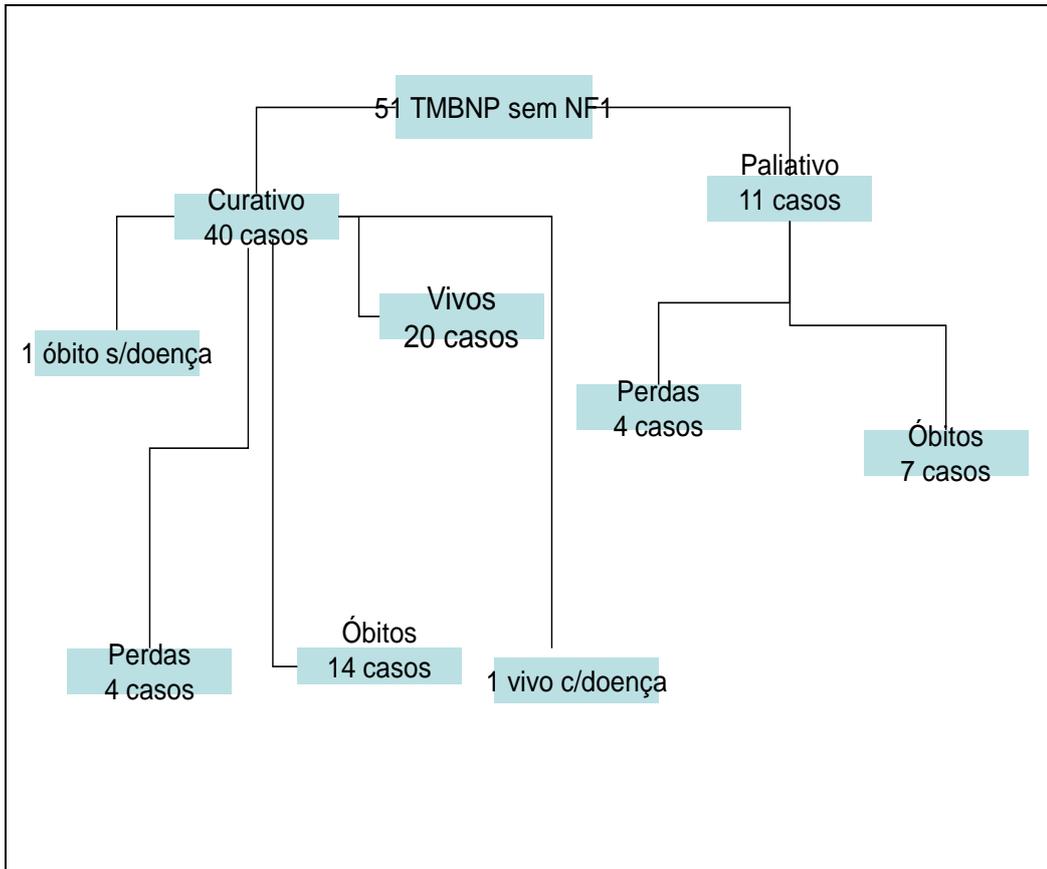


Figura 3: Evolução dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico sem neurofibromatose tipo 1 de acordo com o tratamento realizado

5.3.1 Análise da sobrevida

A sobrevida global no grupo com TMBNP e NF1 foi de 21% aos 2 anos e 18% aos 5 anos. No grupo sem NF1, a sobrevida aos 2 e 5 anos foi 76% e 40%, respectivamente. A sobrevida global média foi significativamente menor no grupo com NF1 ($p = 0,0001$), ao passo que a sobrevida livre de doença não apresentou diferença estatística, apesar da recorrência relativamente precoce neste grupo (gráficos 6 e 7). Isto pode indicar, de certa forma, que a evolução da doença não teria relação direta com a presença ou ausência de NF1. Idade, gênero, distribuição por cor ou raça e localização (gráfico 8) são variáveis que não apresentaram influência no prognóstico do TMBNP. Por outro lado, o tamanho do tumor (gráfico 9 e 10) e a intenção terapêutica (gráficos 11 a 13) exercem uma influência significativa na evolução da doença. As informações encontram-se detalhadas na tabela 2.

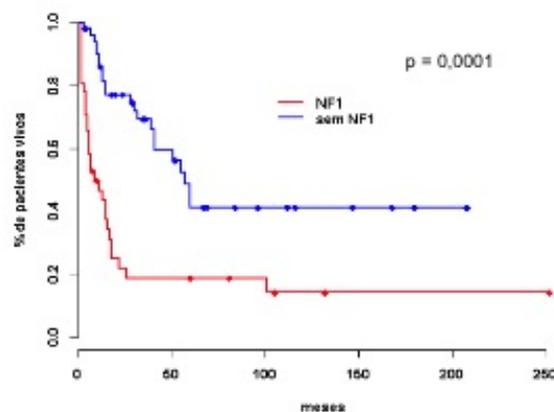


Gráfico 6: Gráfico da sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com e sem neurofibromatose tipo 1

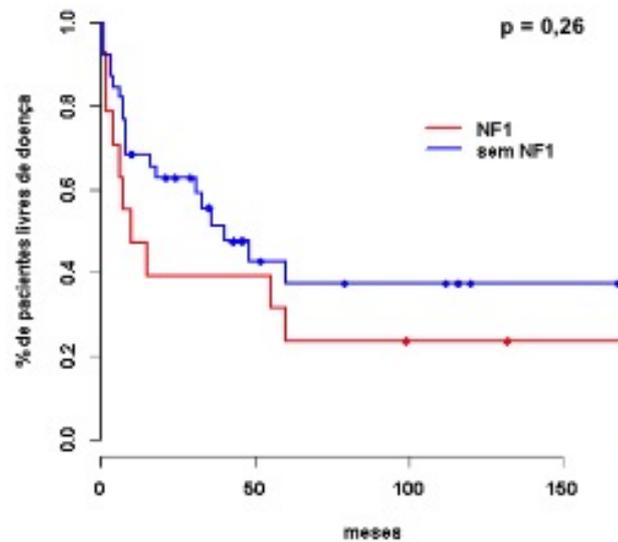


Gráfico 7: Gráfico de sobrevivência livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico com e sem neurofibromatose tipo 1 submetidos ao tratamento curativo

Tabela 2: Sobrevida global média e livre de doença, em meses, nos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico de acordo com as variáveis estudadas e a sua significância estatística (continua)

Variável	SG média	p log Rank	SLD média	p log Rank
NF1		0,0001		0,26
sim	47,4		52,5	
Não	104,6		76,5	
Idade		0,42		0,54
até 45 anos	90,2		78,4	
maior 45 anos	82,8		60,7	
Gênero		0,12		0,11
masculino	69,6		53,2	
feminino	91,6		81,6	
Distribuição por cor ou raça		0,3		0,98
Branca	101		54,8	
Parda	63,8		53,4	
Preta	37,1		36,2	

(conclusão)

Variável	SG média	p log Rank	SLD média	p log Rank
Localização		0,16		0,53
Tronco	66,4		68,7	
extremidade	107		51,5	
cabeça e pescoço	37,1		36,2	
Tamanho		0,005		0,041
menor 5 cm	75,8		75,1	
de 5 a 10 cm	94,5		75,5	
maior 10 cm	56,2		60,8	
Tratamento		0,0001		
Paliativo	13,8		—	
Curativo	134,3		—	

NF1 neurofibromatose tipo 1, SG sobrevida global, SLD sobrevida livre de doença

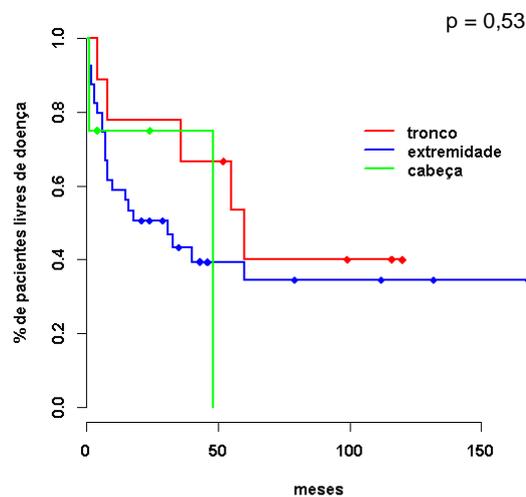


Gráfico 8: Gráfico de sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com a localização do tumor

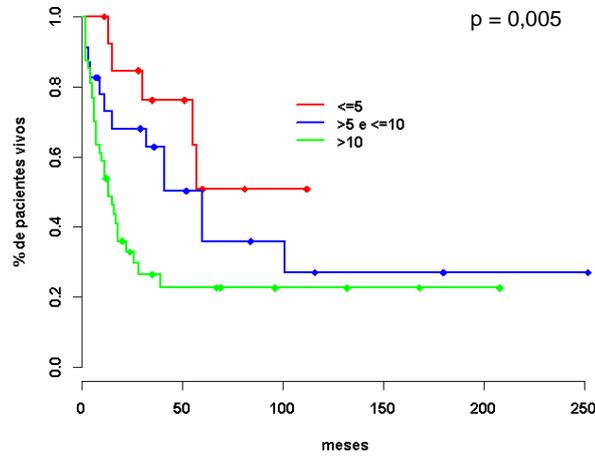


Gráfico 9: Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico de acordo com o tamanho do tumor

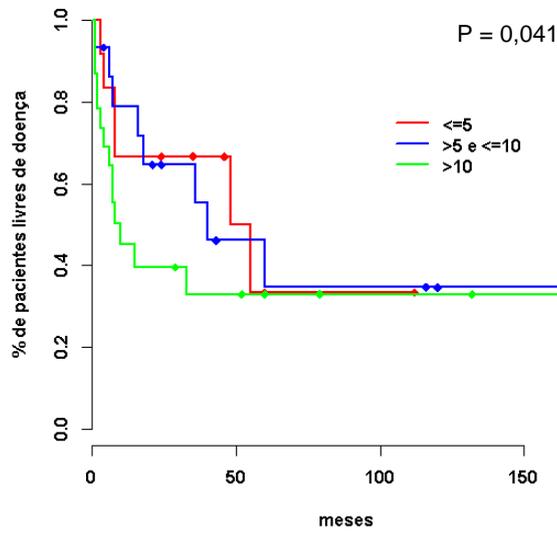


Gráfico 10: Gráfico de sobrevida livre de doença dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com o tamanho do tumor

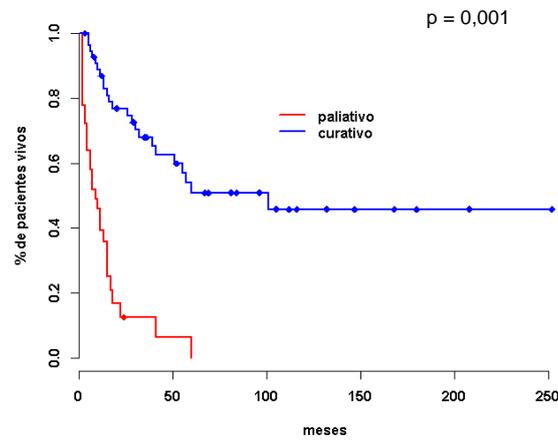


Gráfico 11: Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periféricos de acordo com o tipo de tratamento realizado

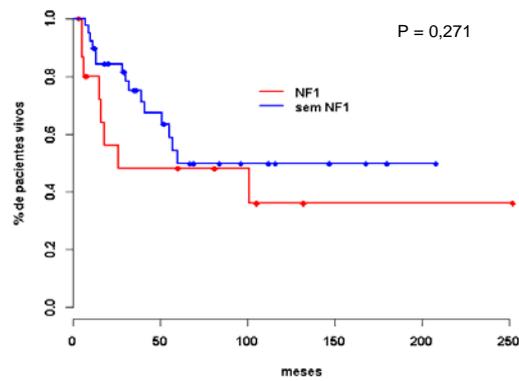


Gráfico 12: Gráfico de sobrevida global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento curativo de acordo com a presença ou não da neurofibromatose tipo 1

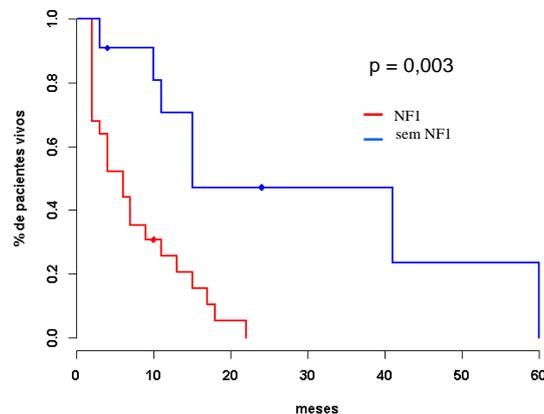


Gráfico 13: Gráfico de sobrevivência global dos pacientes com tumor maligno da bainha do nervo periférico submetidos ao tratamento apenas paliativo de acordo com a presença ou não da neurofibromatose tipo 1

Na análise univariada, encontramos como fatores de mau prognóstico para a sobrevivência global, o tamanho do tumor maior que 10cm e a presença da NF1. Para a sobrevivência livre de doença, nenhum destes fatores teve impacto significativo. Quanto ao tratamento, pacientes tratados com intenção curativa no grupo com NF1 tiveram sobrevivência média de 109,9 meses, enquanto os pacientes sem a síndrome tiveram sobrevivência média de 120,8 meses ($p= 0,271$) (gráfico 11). Pacientes com NF1 submetidos ao tratamento apenas paliativo tiveram sobrevivência média de 7,7 meses, ao passo que, no grupo sem NF1, a sobrevivência média foi de 29,7 meses ($p = 0,003$) (gráfico 13).

Na análise multivariada (tabela 3), a NF1 e o tamanho do tumor se mantiveram como fatores de mau prognóstico isoladamente, a aumentar em cerca de duas a três vezes o risco de óbito. É interessante observar que a impossibilidade da realização do tratamento com fins curativos afetou adversamente a sobrevivência em todas as análises realizadas.

Tabela 3: Modelos de regressão de Cox tendo óbito como desfecho utilizando as variáveis significativas encontradas na análise univariada

Modelos	Coef	HR (e^{coef})	IC 95 inferior	IC 95 superior	p
Modelo 1					
NF1	1,2	3,33	1,91	5,8	0,0000214
Modelo 2					
NF1	1,22	3,41	1,88	6,19	0,0000547
tamanho maior 10 cm	1,1	2,99	1,14	7,85	0,0258
Modelo 3					
NF1	0,87	2,4	1,25	4,6	0,0084
tamanho maior 10 cm	0,79	2,21	0,82	5,92	0,12
tratamento curativo	-1,54	0,21	0,11	0,42	0,00000523

coef – coeficiente de regressão, HR – *hazard ratio* (risco relativo), IC – intervalo de confiança, NF1 neurofibromatose tipo 1, p valor.

6 DISCUSSÃO

6.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO TMBNP

O Instituto Nacional do Câncer é o centro de referência nacional do Ministério da Saúde no tratamento do câncer, faz parte do Sistema Único de Saúde e presta assistência à saúde dos habitantes do estado do Rio de Janeiro, parte da região Sul dos estados do Espírito Santo e de Minas Gerais, com uma população estimada em 15 milhões de pessoas (IBGE, 2000).

Nesta pesquisa, foram encontrados 92 pacientes com TMBNP ao longo de 20 anos, o que permite calcular uma taxa de incidência anual aproximada de 0,3 casos por milhão de habitantes. Uma estimativa que se aproxima dos achados apresentados em estudos de outros centros de tratamento oncológico (EVANS *et al.*, 2002; GUSTAFSON *et al.*, 1994; MCCAUGHAN *et al.*, 2007).

Dos 92 pacientes, 44,6% apresentavam a síndrome NF1, frequência semelhante à encontrada em outras séries publicadas (DUCATMAN, *et al.*, 1986; EVANS, *et al.*, 2002; ZOU, *et al.*, 2009). Tomados os dados acima em conjunto e assumindo que a síndrome NF1 é igualmente distribuída nas diversas populações do mundo (GELLER; BUNALUMI, 2004), podemos inferir algumas conclusões: (1) os pacientes com NF1 que vivem na área de cobertura de assistência à saúde do INCA têm o mesmo risco de desenvolver o TMBNP que outras populações, ou seja, a mistura étnica da qual é composta nossa população não confere possível proteção contra malignização para os que sofrem da doença (KAR *et al.*, 2006; OKADA *et al.*, 2007); e (2) o desafio, que é o diagnóstico histopatológico do TMBNP fora do contexto da NF1 (WEISS; GOLDBLUM, 2008), tem sido cumprido à altura pelo Departamento de Patologia do INCA já que o número de pacientes encontrados com a forma esporádica do TMBNP se aproximou ao número de pessoas com NF1, como nas outras séries já citadas.

A faixa etária de incidência do TMBNP em pessoas com e sem NF1 foi também semelhante a da literatura, com a média de idade dos pacientes com NF1 sendo menor (ANGHILERI *et al.*, 2006).

A predominância masculina nos casos de TMBNP com NF1 e a feminina nos casos esporádicos também foi um achado similar ao da literatura (LOUIS *et al.*,

2007), embora em algumas séries isto não tenha sido observado (ANGHILERI *et al.*, 2006; DUCATMAN *et al.*, 1986).

Quanto aos sintomas de apresentação, apesar de se tratar de uma doença do nervo periférico que tem função de condução de estímulos autonômicos, motores e sensitivos, o TMBNP parece se comportar, inicialmente, como um sarcoma de partes moles (BROUNS; ESTAS; WEVWER, 2003; GEORGE; GRIMER, 2012). A queixa do crescimento de uma massa foi o sintoma mais relatado conforme a maioria das séries de casos de TMBNP (OKADA *et al.*, 2006). Uma história de aumento de uma massa pré-existente, como nos casos de malignização de um neurofibroma plexiforme, é, algumas vezes, ouvida de pacientes com NF1, talvez, devido a um viés de memória, este fato seja pouco relatado. De qualquer forma, poucos estudos, sejam clínicos, sejam anatomopatológicos, descrevem quantos TMBNP surgiram de neurofibromas plexiformes prévios ou se houve um crescimento “de novo” (DUCATMAN *et al.*, 1986).

A dor como sintoma inicial também é descrita em outras séries de SPM, em que é atribuída a percepção tardia do crescimento tumoral, quando já causariam compressão e destruição dos tecidos ao redor (LEROY *et al.*, 2001). Esta hipótese pode ser confirmada também nesta casuística já que, nos tumores localizados na extremidade, a queixa inicial predominante dos pacientes foi o surgimento de massa, já nas lesões localizadas no tronco, houve um equilíbrio maior entre tumor e dor (LEWIS *et al.*, 1998).

Os outros sinais/sintomas que surgiram nesta série são pouco comuns para o TMBNP: mácula, sangramento e ulceração. Um caso de ulceração ocorreu na presença de NF1 num paciente com neurofibroma plexiforme, causando uma deformidade do membro semelhante à elefantíase, neste contexto, houve malignização, o que torna a aceitação do diagnóstico de TMBNP por parte do médico assistente justificada. Já nos outros casos, em que a NF1 não estava presente, a queixa inicial de mácula ou ulceração deve levantar a possibilidade do outro diagnóstico, por exemplo, melanoma ou dermatofibrossarcoma, que são doenças que se iniciam com este aspecto clínico e podem ter aspecto histopatológico semelhante ao TMBNP (LOUIS *et al.*, 2007). Já no caso em que a queixa foi de sangramento/epistaxe de um tumor na cavidade nasal, esta é uma localização pouco comum para o TMBNP e, quando associada a um sintoma pouco

usual, deve alertar o médico assistente no sentido de avaliar outras possibilidades diagnósticas (MINOVI *et al.*, 2007).

Curiosamente, nesta série, não foram relatados outros sintomas que poderiam se relacionar ao mau funcionamento do nervo comprometido, como parestesia ou perda de força na região inervada, demonstrando que tais queixas devem ter surgimento tardio nesta doença (LEROY *et al.*, 2001).

A análise em conjunto do tempo de surgimento do primeiro sintoma e do tamanho do tumor na época do diagnóstico, observados nesta casuística, sugere que o TMBNP nos pacientes com NF1 tem comportamento mais agressivo quando comparados aos que não têm a síndrome. Os pacientes com NF1 tiveram tempo de evolução da queixa clínica algo menor, porém seus tumores, em média, apresentavam tamanhos maiores ao diagnóstico. Tal achado é compatível com a observação de diversos estudos que mostram uma maior agressividade do TMBNP com NF1. Porém estes são dados que devem ser encarados com parcimônia, tendo em vista que há um fator confundidor bastante importante na avaliação destes dois dados, a existência previa de um neurofibroma plexiforme. Esses tumores, muitas vezes, não têm crescimento linear, mas sim esporádico que depende de muitos fatores, inclusive hormonais (STASER; YANG; CLAPP, 2010). Por conta disso, os pacientes podem não perceber, inicialmente, a mudança das características de seu neurofibroma, deixando, então, o diagnóstico do TMBNP para uma fase mais tardia (mas enganosamente notado num período menor) e, no momento do diagnóstico, o neurofibroma plexiforme e a área de degeneração sarcomatosa são medidos como uma só massa, dando a falsa impressão de se tratar de um tumor maior que aqueles observados no pacientes sem NF1.

Quanto à localização dos TMBNPs, nos pacientes com ou sem NF1, esta série não mostrou diferença entre eles, tampouco um padrão diferente do observado em outros SPM (FLETCHER *et al.*, 2002). A maioria dos tumores tinha localização profunda e se distribuiu sem áreas de predileção. As áreas de grandes nervos ou plexos nervosos, que estão suscetíveis ao desenvolvimento de neurofibromas plexiformes e, por conseguinte, à degeneração sarcomatosa, também são mais densamente ocupadas por estruturas mesenquimais em geral (músculos, vasos, etc.), daí a ocorrência da maioria dos SPM. Alguns estudos apontam diferenças quanto à localização preferencial dos TMBNP, os quais ocorrem principalmente no tronco. Nesses casos, o controle local seria prejudicado pela impossibilidade de

amputação. Cabe ressaltar a existência de divergências na classificação de tumores localizados na região escapular, axilar e glútea, áreas que são limítrofes entre o tronco e os membros.

Quanto à forma como as pessoas chegaram ao INCA, menos da metade dos pacientes (45,7%) foi referida ao Instituto já na suspeita clínica, a maioria (54,3%) foi submetida, previamente, a algum procedimento (biópsias ou ressecções parciais) que pouco contribuem e, na maioria das vezes, prejudicam o tratamento correto no momento adequado (PAN; ZOLGARNAIN; CHIA, 2006; POLLOCK; STANLEY, 2004). Os dados desta pesquisa não evidenciam que o grupo de pacientes, encaminhados por suspeita clínica, tenha evoluído de maneira mais favorável que os outros grupos, mas demonstram que ocorre uma falta de entendimento que o crescimento de uma massa nas partes moles pode significar a presença de um câncer e que este deve ser abordado preferencialmente em um centro de tratamento oncológico especializado (BROUNS; STAS; WEVER, 2003).

Avaliações clínicas pouco produtivas, solicitações de exames desnecessários, o atraso na realização e na obtenção dos resultados, bem como o atraso na realização de biópsia ou ainda na inadequação da sua execução e estudos histopatológicos interpretados de maneira insatisfatória são algumas das desvantagens apresentadas pelos pacientes atendidos fora do centro de referência (DAVIS *et al.*, 1997; ELLIOT; FLINT; FRENCH, 2012; FURTADO *et al.*, 2004; KRONZ; WESTRA; EPSTEIN, 1999; ROWBOTHAM *et al.*, 2012).

Até mesmo diante de um paciente com NF1, uma síndrome genética sabidamente relacionada ao desenvolvimento de cânceres, apenas 48,8% dos casos com NF1 foram referenciados na suspeita clínica, uma frequência semelhante àquela dos pacientes com TMBNP esporádico, o que demonstra que a ocorrência do atraso diagnóstico pode ter impacto negativo tanto para os pacientes com TMBNP com NF1 quanto para os pacientes sem NF1.

6.2 ESTADIAMENTO DO TMBNP

No que se refere ao estadiamento, a maioria dos pacientes de ambos os grupos foi classificada no estágio III, ou seja, possuía um tumor profundo, de alto grau de malignidade, maior que 5cm e não apresentava metástase ao diagnóstico. Em contrapartida, observamos seis pacientes com NF1 (14,6%) com metástase ao

diagnóstico, ao passo que no grupo sem NF1, nenhum paciente apresentava doença à distância. Considerando-se a agressividade inerente à neoplasia e a ocorrência de tumores volumosos no diagnóstico, o índice de doença à distância na apresentação foi relativamente baixo (LEWIS *et al.*, 1998). Certamente a utilização da radiografia simples do tórax como ferramenta de rastreamento de metástases pulmonares durante a maior parte do estudo pode ter contribuído para que esses números fossem, de certa forma, subestimados. Esta hipótese é corroborada pelo diagnóstico precoce de metástases pulmonares, em alguns pacientes desta série, apenas um mês após tratamento cirúrgico curativo. Atualmente, a tomografia computadorizada de múltiplos canais é o exame de eleição no estadiamento da doença à distância nos casos de SPM em geral (CHO *et al.*, 2011; SHIKADA *et al.*, 2012).

Ao adotar os critérios propostos pela AJCC, em que o limiar para o tamanho tumoral é de 5cm, percebemos que se estaria comparando pacientes com diferentes prognósticos, uma vez que, nesta série, o impacto na sobrevida foi conclusivo apenas nos tumores maiores que 10cm. Outro critério adotado pela AJCC, qual seja o grau de malignidade, também é de significância controversa na classificação dos TMBNP. Enquanto nos SPM em geral, a quantidade de necrose e o número de mitoses são os fatores mais importantes para definição do grau de malignidade, nos TMBNP, os critérios que diferenciam tumores de alto ou de baixo grau ou mesmo as lesões malignas de um neurofibroma atípico ainda não estão muito bem definidos (COINDRE *et al.*, 2001; HASHIMOTO *et al.*, 1992; OKADA *et al.*, 2007). Assim, o estadiamento pela AJCC se mostra inadequado, pelo menos em ambos os quesitos, nos pacientes com TMBNP, o que sugere a necessidade da discussão e da implementação de escores prognósticos específicos para esses tumores.

6.3 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DO TMBNP

O estabelecimento do diagnóstico histopatológico do TMBNP é um dos tópicos mais desafiadores entre os SPMs (WEISS; GOLDBLUM, 2008). Dados clínicos, aspectos histopatológicos e achados imuno-histoquímicos são considerados em conjunto para se diagnosticar o TMBNP e afastar outras neoplasias benignas ou malignas. Os dados clínicos a respeito de um determinado caso nem sempre são transmitidos de forma completa aos patologistas, por isso, muitas vezes, os laudos histopatológicos são emitidos como sugestivo ou compatível com TMBNP. Mesmo a

origem de um nervo periférico, um dos requisitos do diagnóstico, não pode ser comprovada em muitos casos já que o próprio tumor é capaz de destruir o nervo do qual se originou. Séries antigas de casos não contavam com os estudos atuais de imuno-histoquímica para o diagnóstico diferencial entre as diversas neoplasias. Algumas séries relatam a possibilidade de alteração no laudo histopatológico em até 10% de casos, que, inicialmente, foram diagnosticados como TMBNP (DUCATMAN *et al.*, 1986; LEROY *et al.*, 2001).

Embora para esta pesquisa não tenha sido realizada, de forma rotineira, uma revisão direcionada do diagnóstico histopatológico, todas as peças cirúrgicas foram interpretadas por médicos assistentes com larga experiência no tratamento dos SPM e sofreram revisão interna no Departamento de Patologia do INCA , o que, em conjunto, garante precisão diagnóstica semelhante aos de outros centros de tratamento oncológico. No entanto, existe a possibilidade de cerca de 10% dos pacientes incluídos neste trabalho serem acometidos por outros SPM que não o TMBNP, fato esse que se deve à dificuldade diagnóstica, como descrita acima, em analogia com diversos outros estudos da literatura.

6.4 TMBNP E NEOPLASIAS ASSOCIADAS

Na história patológica pregressa relacionada a neoplasias, os três casos de tumores relacionados ao grupo com NF1 (carcinoma de mama, feocromocitoma e angiossarcoma), ocorreram em pacientes abaixo de 50 anos de idade, o que demonstra a maior predisposição ao desenvolvimento de neoplasias neste grupo de pacientes (RASMUSSEN; YANG; FRIEDMAN, 2001).

Quanto à história familiar de NF1, apenas oito casos foram herdados, o que corrobora a hipótese de que novas mutações são mais predispostas ao desenvolvimento de TMBNP (VINEIS, 2003). Cabe ressaltar, entretanto, que um heredograma foi realizado em somente dois pacientes.

6.5 TRATAMENTO

O tratamento dos pacientes desta série foi baseado, principalmente, na cirurgia, com a radioterapia sendo usada como adjuvante no controle local do tumor. Este procedimento é o realizado na maioria dos centros de tratamento oncológico e

teve resultados semelhantes aos obtidos em outros estudos (ANGHILERI *et al.*, 2006; LEROY *et al.*, 2001; PORTER *et al.*, 2009).

A maioria dos pacientes com NF1, mesmo tendo sido tratados com objetivo curativo, faleceu nos dois primeiros anos por insuficiência respiratória causada pelas metástases pulmonares ou por complicações decorrentes da recidiva local do TMBNP nos casos de tumores localizados no tronco ou cabeça e pescoço.

No grupo dos pacientes com TMBNP sem NF1, os resultados obtidos foram um pouco melhores do que no grupo com NF1 e bastante semelhantes aos de séries de casos que incluíam outros SPMs de alto grau de malignidade (DELANEY *et al.*, 2007; LEWIS *et al.*, 1998).

Nos tumores localizados na extremidade, os índices de preservação de membro foram piores no grupo com NF1 (45% nos pacientes com NF1 e 74% nos pacientes sem NF1). Tumores volumosos e agressivos não permitiram a obtenção de margens de ressecção adequadas em quase metade dos casos de TMBNP e NF1, e mesmo naqueles que foram submetidos à cirurgia conservadora do membro, posteriormente, metade deles foi submetida à amputação. Já no grupo sem NF1, as taxas de preservação de membro e recidiva foram semelhantes aos das séries que incluíam sarcomas de alto grau de outros tipos histológicos (DELANEY *et al.*, 2007; JEBSEN *et al.*, 2008).

Os resultados do presente trabalho demonstram um pior prognóstico em pacientes com NF1, quando comparados aos pacientes sem NF1 e que o tratamento baseado principalmente na cirurgia é insatisfatório.

Enquanto nos casos esporádicos de TMBNP, como nos outros tipos de SPM, o tratamento cirúrgico aliado à radioterapia tem alcançado índices de sobrevida mais animadores, os 21% de sobrevida aos 2 anos no grupo com NF1 indicam que outras abordagens são necessárias.

Os estudos a respeito do uso do tratamento quimioterápico citotóxico como adjuvante à cirurgia no tratamento de SPM de alto grau, embora tenham demonstrado um discreto aumento da sobrevida livre de doença e uma diminuição do índice de recidiva local, falharam em demonstrar algum aumento de sobrevida (FRUSTACI *et al.*, 2003). É importante observarmos que aqueles estudos incluíam populações heterogêneas com tumores diversos, e, talvez por isso, os possíveis benefícios do tratamento clínico adjuvante para um tipo específico de tumor ou de paciente podem não ter sido notados.

Por outro lado, outros estudos, apesar de observarem o efeito adverso que a condição NF1 exerce nos pacientes com TMBNP, ignoram a agressividade maior do tumor e a necessidade de um tratamento diferenciado e específico para esses casos. Atribuem o pior desempenho dos pacientes com NF1 ao diagnóstico tardio, tumores mais volumosos, em localizações mais delicadas e em estágio mais avançado (DUNN *et al.*, 2012; KOLBERG *et al.*, 2013), o que, de certa forma, foi corroborado pelos nossos achados. Assim, os nossos resultados indicam a NF1 como um fator independente de mau prognóstico, evidenciando, portanto, que a síndrome exerce definitivamente uma influência negativa nos pacientes com TMBNP, conforme observado também na metanálise realizada por Kolberg e colaboradores.

Estudos citogenéticos e de biologia molecular foram realizados na tentativa de justificar os diferentes comportamentos biológicos em TMBNP de pacientes com e sem NF1, todavia os resultados foram conflitantes. Enquanto os estudos citogenéticos confirmaram diferenças cariotípicas entre os TMBNP de ambos os grupos, o que acarretaria, necessariamente, em diferentes comportamentos biológicos (PLAAT *et al.*, 1999), os estudos de biologia molecular mostram um perfil de expressão gênica semelhante entre os grupos (HOLTKAMP *et al.*, 2004). Em suma, são estudos sofisticados, de metodologia complexa que ainda não são conclusivos o suficiente para direcionar tomadas de decisões terapêuticas.

Enquanto isso, o que se vê, na prática clínica diária, é o que ficou demonstrado nesta pesquisa. Os pacientes com TMBNP e NF1 chegam ao ambulatório com tumores avançados, sendo poucos os candidatos ao tratamento curativo, que mesmo quando realizado resulta em recaída e falecimento precoces. O cenário é algo diferente daquele apresentado pelos pacientes com TMBNP da forma esporádica, em que o tratamento atual oferece a oportunidade de cura à metade deles, igualando-se aos dos outros SPM de alto grau.

6.6 LIMITAÇÕES

Finalmente, apesar das limitações por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em dados de prontuários, que estão sujeitos a imprecisões e a estar incompletos, esta pesquisa tem o mérito de ter sido realizada em uma instituição que é referência nacional no tratamento do câncer, possui recursos materiais e humanos altamente especializados, seguindo protocolos de tratamento clínicos adotados em

consensos internacionais e o autor participou pessoalmente na assistência médica das pessoas selecionadas neste trabalho durante os últimos 10 anos do período que o estudo envolveu.

7 CONCLUSÕES

- A NF1 está presente em cerca de metade dos casos de pacientes com o TMBNP tratados no INCA nos últimos 20 anos;
- Quando comparados aos pacientes com TMBNP sem NF1, os pacientes com NF1 eram, em média, mais jovens e tinham tumores maiores, sendo menos frequentemente candidatos ao tratamento curativo. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à distribuição por cor ou raça, à localização do tumor, ao sintoma inicial relatado e ao tempo de evolução até a procura à assistência médica;
- O sinal/sintoma inicial mais comumente relacionado ao TMBNP foi o surgimento de tumoração e, em frequência menor de casos, a dor. Outros sintomas iniciais são raros;
- A maioria dos pacientes apresentava algum tipo de intervenção médica na época da matrícula em nosso hospital. Menos da metade dos casos foi encaminhado na suspeita clínica, como é o mais adequado para este tipo de neoplasia;
- A cirurgia associada à radioterapia foi o tratamento mais empregado nos casos, em que a intenção foi a cura. A radioterapia e, em menos ocasiões, a quimioterapia foram as modalidades empregadas no tratamento paliativo;
- Embora muitos dos pacientes submetidos ao tratamento curativo tenham evoluído com recidiva local ou metástase à distância, este grupo teve melhores índices de sobrevida que os tratados paliativamente. Metástase pulmonar e recidiva local foram ocorrências comuns e também as principais causas de óbito dos pacientes com TMBNP;
- A NF1 é um fator de mau prognóstico nos pacientes com TMBNP.

REFERÊNCIAS

- AMENDOLA, B.E.; AMENDOLA, M.A.; McCLARTCHEY, K.D.; MILLER, C.H. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50-year period. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 5, p. 411-415, 1989.
- ANGHILERI, M.; MICELI, R.; FIORE, M.; MARIANI, L.; FERRARI, A.; MUSSI, C.; LOZZA, L.; COLLINI, P.; OLMI, P.; CASALI, P.G.; PILOTTI, S.; GRONCHI, A. Malignant peripheral nerve sheath tumors, prognostic Factors and survival in a series of patients treated at a single institution. **Cancer**, v. 107, n. 5, p. 1065-1074, 2006.
- BAEHRING, J.M.; BETENSKY, R.A.; BATCHELOR, T.T. Malignant peripheral nerve sheath tumor, the clinical spectrum and outcome of treatment. **Neurology**, v. 61, p. 696-698, 2003.
- BEERT, E.; BREMS, H.; DANIELS, B.; De WEVER, I.; CALENBERGH, F.; SCHOENAERS, J.; DEBIEC-RYCHTER, M.; GEVAERT, O.; De RAEDT, T.; VAN DEN BRUEL, A.; RAVEL, T.; CICHOWSKI, K.; KLUWE, L.; MAUTNER, V.; SCIOT, V.; LEGIUS, E. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. **Genes, chromosomes & Cancer**, v. 50, p. 1021-1032, 2011.
- BREKKE, H.R.; KOLBERG, M.; SKOTHEIM, R.I.; HALL, S.K.; BJERKEHAGEN B.; RISBERG, B.; DOMANSKI, H.A.; MANDAHN, N.; LIESTOL, K.; SMELAND, S.; DANIELSEN, H.E.; MERTENS, F.; LOTHE, R.A. Identification of P53 as a strong predictor of survival for patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. **Neuro-Oncology**, v. 11, p. 511-528, 2009.
- BROUNS, F.; STAS, M.; WEVER I. Delay in diagnosis of soft tissue sarcoma. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 29, n. 5, p. 440-445, 2003.
- CARLI, M.; FERRARI, A.; MATTKE, A.; ZANETTI, I.; CASANOVA, M.; BISOGNO, G.; CECCHETTO, G.; ALAGGIO, R.; SIO, L.; KOSCIELNIAK, E.; SOTTI, G.; TREUNER, J. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 33, p. 8422-8430, 2005.
- CARROL, S.L.; RATNER, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1. **Glia**, v. 56, n. 14, p. 1590-1605, 2008.

CHHABRA, A.; SOLDATOS, T.; DURAND, D.J.; CARRINO, J.A.; MCCARTHY, E.F.; BELZBERG, A.J. The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of malignant peripheral nerve sheath tumors. **Indian Journal of Cancer**, [S.l.], v. 48, n. 3, p. 328-334, 2011.

CHO, H.S.; PARK, I.H.; JEONG, W.J.; HAN, I.; KIM, H.S. Prognostic value of computed tomography for monitoring pulmonary metastases of soft tissue sarcoma patients after surgical management : a retrospective cohort study. **Annals of Surgical Oncology**, v. 18, n. 12, p. 3392-3398, 2011.

COINDRE, J.M.; TERRIER, P.; GUILLOU, L.; LE DOUSSAL, V.; COLLIN, F.; RANCHÈRE, D.; SASTRE, X.; VILAIN, M.O.; BONICHON, F.; N'GUYEN, B.B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcoma: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. **Cancer**, v. 91, p. 1914-1926, 2001.

CRAWFORD, A.H.; SCHORRY, E.K. Neurofibromatosis update. **Journal of Pediatric Orthopaedics**, v. 26, n. 3, p. 413-423, 2006.

CUNHA, K.S.G. **Avaliação imuno-histoquímica da expressão das proteínas p53, BCL-2 e caspase-3 clivada em neurofibromas e tumores malignos da bainha do nervo periférico, correlação clínico-patológica**. 2008. 173 f. Tese (Doutorado em Patologia), Departamento de Patologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.

DANG, I.; DeVRIES, G.H. Schwann cell lines derived from malignant peripheral nerve sheath tumors respond abnormally to platelet-derived growth factor-BB. **Journal of Neuroscience Research**, v. 79, n. 3, p. 318-328, 2005.

DARRIGO JR, L.G.; GELLER, M.; FILHO, A.B.; AZULAY, D.R. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type 1 neurofibromatosis. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, p. 571-573, 2007.

D'AGOSTINO, A.N.; SOULE, E.H.; MILLER, R.H. sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). **Cancer**, v. 16, n. 8, p. 1015-1027, 1962.

DAVIS, A.M.; KANDEL, R.A.; WUNDER, J.S.; UNGER, R.; MEER, J.; O'SULLIVAN, B.; CATTON, C.N.; BELL, R.S. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. **Journal of Surgical Oncology**, v. 66, n. 2, p. 81-87, 1997.

DECOU, J.M.; RAO, B.N.; PARHAM, D.M.; LOBE, T.E.; BOWMAN, L.; PAPPO, A.S.; FONTANESI, J. Malignant peripheral nerve sheath tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. **Annals of Surgical Oncology**, v. 2, n. 6, p. 524-529, 1995.

DELANEY, T.F.; KEPKA, L.; GOLDBERG, S.I.; HORNICEK, F.J.; GERBARDT, M.C.; YOON, S.S.; SPRINGFIELD, D.S.; RASKIN, K.A.; HARMON, D.C.; KIRSCH, D.G.; MANKIN, H.J.; ROSENBREG, A.E.; NIELSEN, G.P.; SUIT, H.D. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, v. 67, n. 5, p. 1460-1469, 2007.

DE RAEDT, T.; BREMS, H.; WOLKENSTEIN, P.; VIDAUD, D.; PILOTTI, S.; PERRONE, F.; MAUTNER, V.; FRAHM, S.; SCIOT, R.; LEGIUS, E. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. **American Journal of Human Genetics**, v. 72, p. 1288-1292, 2003.

DERLIN, T.; TORNQUIST, K.; MUNSTER, S.; APOSTOILOVA, I.; HAGEL, C.; FRIEDRICH, R.E.; WEDEGARTNER, U.; MAUTNER, V.F. **Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1.**

DOORN, P.F.; MOLENAAR, W.M.; BUTER, J.; HOESKSTRA, H.J. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 21, p. 78-82, 1995.

DUCATMAN, B.S.; SCHEITHAUER, B.W. Postirradiation neurofibrossarcoma. **Cancer**, v. 51, n. 6, p. 1028-1033, 1983.

DUCATMAN, B.S.; SCHEITHAUER, B.W.; PIEPGRAS, D.G.; REIMAN, H.M.; ILSTRUP, D.M. Malignant peripheral nerve sheath tumors, a clinicopathologic study of 120 cases. **Cancer**, v. 57, n. 10, p. 2006-2020, 1986.

DUNN, G.P.; SPILIOPOULOS, K.; PLOTKIN, S.R.; HORNICEK, F.J.; HARMON D.C.; DELANEY, T.F.; WILLIAMS, Z. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. **Journal of Neurosurgery**, DOI: 10.3171/2012.4.JNS11148. 2012.

DUONG, T.A.; SBIDIAN, E.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; VIALETTE, C.; FERKAL, S.; HADJ-RABIA, S.; GLORION, C.; LYONNET, S.; ZERAH, M.; KEMLIN, I.; RODRIGUEZ, D.; BASTUJI-GARIN, S.; WOLKENSTEIN, P. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 18, 2011.

ELLIOT, R.S.; FLINT, M.; FRENCH, G. Refer prior to biopsy of suspected appendicular soft tissue sarcoma. **The New Zeland Medical Journal**, v. 125, n. 1366, p. 12-19, 2012.

ERLANDSON, R.A.; WOODRUFF, J.M. Peripheral nerve sheath tumor: an electron microscopic study of 43 cases. **Cancer**, v. 49, n. 2, p. 273-287, 1982.

EVANS, D.G.R.; BASER, M.E.; MCGAUGHRAN, J.; SHARIF, S.; HOWARD, E.; MORAN, A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. **Journal of Medical Genetics**, v. 39, p. 311-314, 2002.

EVANS, D.G.R.; O'HARA, C.; WILDING, A.; INGHAM, S.L.; HOWARD, E.; DAWSON, J.; MORAN, A.; SCOTT-KITCHING, V.; HOLT, F.; HUSON, S.M. Mortality in neurofibromatosis 1: north west England: an assessment of actuarial survival in a region of UK since 1989. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, p. 1187-1191, 2011.

EGLINGER, S.T.; BAHLEDA, R.; CÔTÉ, J.F.; TERRIER, P.; VIDAUD, D.; CAYRE, A.; BEAUCHET, A.; THEOU-ANTON, N.; LACOMBE, M.J.T.; LEMOINE, A.; LLORA, F.P.; CESNE, A.L.; EMILE, J.F. Frequent EGFR positivity and overexpression in high-grade areas of human MPNST. **Sarcoma**, ID 849156, 7 pages, 2008.

FERRARI, A.; BISOGNO, G.; MACALUSO, A.; CASANOVA, M.; D'ANGELO, P.; PIERANI, P.; ZANETTI, I.; ALAGGIO, R.; CECCHETTO, G.; CARLI, M. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. **Cancer**, v. 109, n. 7, p. 1406-1412, 2007.

FLETCHER, D.M.; BRIDGE, J.A.; HOGENDOORN, P.C.W.; MERTENS, F. **WHO Classification of Soft Tissue and Bone**: IARC Press, Lyon, 2013.

FRANK, D.; GUNAWAN, B.; HOLTRUP, M.; FUZESI, L. Cytogenetic characterization of three malignant peripheral nerve sheath tumors. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, v. 144, p. 18-22, 2003.

FRUSTACI, S.; DEPAOLI,.; BIDOLI, E.; LA MURA, N.; BERRETA, M.; BUONADONNA, A., BOZ, G.; GHERLINZONI, F. Ifosfamida in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. **Oncology**, v. 65, suppl. 2, p. 80-84, 2003.

FURTADO, E.F.; ROCHA JUNIOR, E.T.; OLIVEIRA, A.C.P.; NAVARRO, G.C. Negligência no diagnóstico e tratamento dos sarcomas. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**, 36, 2004, Rio de Janeiro, SBOT, 2004.

GELLER, M.; BONALUMI, A. **Neurofibromatose**, clínica, genética e terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GEORGE, A.; GRIMER, R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcoma: could they be diagnosed early. **Annals of The Royal College of Surgeons of England**, v. 94, n. 4, p. 261-266, 2012.

GHERT, M.A.; ABUDU, A.; DRIVER, N.; DAVIS, A.M.; GRIFFIN, A.M.; PEARCE, D.; WHITE, L.; O'SULLIVAN, B.; CATTON, C.N.; BELL, R.S.; WUNDER, J.S. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. **Annals of Surgical Oncology**, v. 12, n. 1, p. 10-17, 2005.

GHOSH, B.C.; GHOSH, L.; HUVOS, A.G.; FORTNER, J.G. Malignant schwannoma, a clinicopathologic study. **Cancer**, v. 31, n. 1, p. 184-190, 1973.

GOTTFRIED, O.N.; VISKOCHIL, D.H.; COULDWELL, W.T. Neurofibromatosis type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. **Neurosurgical Focus**, v. 28, p. 1, E8, 2010.

GOU, A.; LIU, A.; WEI, L.; SONG, X. Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features – a mini-review and our new findings. **Journal of Cancer**, v. 3, p. 303-309, 2012.

GROBMYER, S.R.; REITH, J.D.; SHAHLAEE, A.; BUSH, C.H.; HOCHWALD, S.N. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. **Journal of Surgical Oncology**, v. 97, p. 340-349, 2008.

GUSTAFSON, P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. **Acta Orthopaedica Scandinavica supplementum**, v. 259, p. 1-31, 1994.

GUPTA, T.; LASKAR, S.; GUJRAL, S.; MUCKADEN, M.A. Brain metastases in soft tissue sarcomas: case report and review of literature. **Sarcoma**, v. 9, n. 3-4, p. 147-150, 2005.

HAGEL, C.; ZILS, U.; PEIPER, M.; KLUWE, L.; GOTTHARD, S.; FRIEDRICH, R.E.; ZURAKOWSKI, D.; DEIMLIG, A.; MAUTNER, V.F. Histopathology and clinical outcome of NF1-associated vs. sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. **Journal of Neurooncology**, v. 82, p. 187-192, 2007.

HARII, K. The technical advances of plastic and reconstructive surgery in cancer surgery. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 10, p. 215-217, 2005.

HASHIMOTO, H.; DAIMARU, Y.; TAKESHITA, S.; TSUNEYOSHI, M.; ENJOJI, M. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. **Cancer**, v. 70, p. 2816-2822, 1992.

HOLTKAMP, N.; REUSS, D.E.; ATALLAH, I.; KURBAN, R.J.; HARTMANN, C.; MAUTNER, V.F.; FRAHM, S.; FRIEDRICH, R.E.; ALGERMISSEN, B.; PHAM, V.A.; PRIETZ, S.; ROSEMBAUM, T.; ESTEVEZ-SCHWARZ, L.; VON DEIMLING, A. Subclassification of nerve sheath tumors by gene expression profiling. **Brain Pathology**, v. 14, n. 3, p. 258-264, 2004.

HU, S.W.; LIN, W.C.; TSAI, H.J.; CHIEN, S.H.; TSAI, K.B. Immunoprofiles in malignant peripheral nerve sheath tumor: three case reports and literature review. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 22, p. 135-142, 2006.

HURBAN, R.H.; SHIU, M.H.; SENIE, R.T.; WOODRUFF, J.M. Malignant peripheral nerve sheath tumors of buttock and lower extremity, a study of 43 cases. **Cancer**, v. 66, n. 6, p. 1253-1265, 1990.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Demográfico**, 2000.

INGHAM, S.; HUSON, S.M.; MORAN, A.; WYLIE, J.; LEAHY, M.; EVANS, D.G.R. Malignant peripheral nerve sheath tumours in NF1: improved survival in women and in recent years. **European Journal of Cancer**, v. 47, p. 2723-2728, 2011.

JEBSEN, N.L.; TROVIK, C.S.; BAUER, H.C.; RYDHOLM, A.; MONGE, O.R.; HALL, K.S.; ALVEGARD, T. BRULAND, O.S. Radioteraphy to improve local control regardless of surgical margins and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, v. 71, n. 4, p. 1196-1203, 2008.

KAMRAN, S.C.; HOWARD, S.A.; SHINAGARE, A.B.; KRAJEWSKI, K.M.; JAGANNATHAN, J.P.; HORNICK, J.L.; RAMAIYA, N.H. Malignant peripheral nerve sheath tumors: Prognostic impact of rhabdomyoblastic differentiation (malignant triton tumors), neurofibromatosis 1 status and location. **European Journal of Surgical Oncology**, DOI.org/10.1016/j.ejso.2012.09.001. 2012.

KAR, M.; DEO, S.V.S.; SHUKLA, N.K.; MALIK, A.; DATTA GUPTA, S.; MOHANTI, B.K.; THULKAR, S. Malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST)- clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 4, n. 55, DOI:10.1186/1477-7819-4-55, 2006.

KARABATSOU, K.; KIEHL, T.R.; WILSON, D.M.; HENDLER, A.; GUHA, A. Potential role of 18-fluorodeoxyglucose- positron emission tomography/computed tomography in differentiating benign neurofibroma from malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis 1. **Neurosurgery**, v. 65, n. 4, A160-A170, supplement, 2009.

KIM, S.; OTT, H.C.; WRIGHT, C.D.; WAIN, J.C.; MORSE, C.; GAISSERT, H.A.; DONAHUE, D.M.; MATHISEN, D.J.; LANUTI, M.; Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 92, n. 5, p. 1780-1786, 2011.

KOLBERG, M.; HOLAND, M.; AGESEN, T.H.; BREKKE, H.R.; LIESTOL, K.; HALL, K.S.; MERTENS, F.; PICCI P.; SMELAND, S.; LOTHE, R.A. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. **Neuro-Oncology**, v. 15, n.2, p. 135-147, 2013.

KRONZ, J.D.; WESTRA, W.H.; EPSTEIN, J.I. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. **Cancer**, v. 86, n. 11, p. 2426-2435, 1999.

LAFEMINA, J.; QIN, L.; MORACO, N.; ANTONESCU, C.R.; FIELDA, R.C.; CRAGO, A.M.; BRENNAN, M.F.; SINGER, S. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. **Annals of Surgical Oncology**, DOI 10.1245/s10434-012-2573-2, 2012.

LEE, J.; SOHN, S.K.; AHN, B.C.; CHUN, K.A.; LEE, K.; KIM, C.K. Sarcomatous transformation of neurofibromas, comparative imaging with Ga-67, Tl-201, Tc-99m pentavalent DMSA and Tc-99m MIBI. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 22, n. 9, p. 610-614, 1997.

LEE, J.; PARK, Y.J.; YANG, D.S.; YON, W.S.; LEE, J.A.; RIM, C.W.; KIM, C.Y. Treatment outcomes of conservative surgery plus postoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. **Radiation Oncology Journal**, v. 30, n. 2, p. 62-69, 2012.

LEROY, K.; DUMAS, V.; MARTIN-GARCIA, N.; FALZONE, M.C.; VOISIN, M.C.; WECHSLER, J.; REVUZ, J.; CRÉANGE, A.; LEVY, E.; LANTIERI, L.; ZELLER, J.; WOLKENSTEIN, P. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1, a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. **Archives of Dermatology**, v. 137, p. 908-913, 2001.

LEWIS, J.J.; LEUNG, D.; WOODRUFF, J.M.; BRENNAN, M.F. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. **Annals of Surgery**, v. 228, n. 3, p. 335-365, 1998.

LI, C.S.; HUANG, G.; WU, H.D.; CHEN, W.T.; SHIH, L.S.; LII, J.M.; DUH, S.J.; CHEN, R.C.; TU, H.Y.; CHAN, W.P. Differentiation of soft tissue benign and malignant peripheral nerve sheath tumors with magnetic resonance imaging. **Clinical Imaging**, v. 32, p. 121-127, 2008.

LOUIS, D.N.; OHGAKI, H.; WIESTLER, O.D.; CAVENEE, W. **WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**. 4. ed. Lyon, 2007.

MAGENAU, J.M.; SCHUETZE, S.M. New targets for therapy of sarcoma. **Current Opinion in Oncology**, v. 20, p. 400-406, 2008.

MANKIN, H.J.; MANKIN, C.J.; SIMON, M.A. The hazards of the biopsy, revisited. Members of Musculoskeletal Tumor Society. **Journal of Bone and Joint Surgery Am.**, v. 78, n. 5, p. 656-663, 1996.

MCCAUGHAN, J.A.; HOLLOWAY, S.M.; DAVIDSON, R.; LAM, W.W.K. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, p. 463-466, 2007.

MASOCCO, M.; KODRA, Y.; VICHI, M.; CONTI, S.; KANIEFF, M.; PACE, M.; FROVA, L.; TARUSCIO, D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 11, 2006.

MILLER, S.J.; RANGWALA, F.; WILLIAMS, J.; ACKERMAN, P.; KONG, S.; JEGGA, A.J.; KAISER, S.; ARONOW, B.J.; FRAHM, S.; KLUWE, L.; MAUTNER, V.; UPADHYAYA, M.; MUIR, D.; WALLACE, M.; HAGEN, J.; QUELLE, D.E.; WATSON, M.A.; PERRY, A.; GUTMANN, D.H.; RATNER, N. Large scale molecular comparison of human Schwann cell to malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines and tissues. **Cancer Research**, v. 66, n. 5, p. 2584-2591, 2006.

MINOVI, A.; BASTEN, O.; HUNTER, B.; DRAF, W.; BOCKMUHL, U. Malignant peripheral nerve sheath tumors of head and neck: management of 10 cases and literature review. **Head and Neck**, DOI:10.1002/hed.20537, p. 439-445, 2007.

MORETTI, V.M.; CRAWFORD, E.A.; STADDON, A.P.; LACKMAN, R.D.; OGILVIE, C.M. Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 4, p. 417-421, 2011.

MULLINAX, J.E.; ZAGER, J.S.; GONZALEZ, R.J. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. **Cancer Control**, v. 18, n. 3, p. 177-187, 2011.

NECHUSHTAN, H. The complexity of the complicity of mast cells in cancer. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 42, p. 551-554, 2010.

OKADA, K.; HASEGAWA, T.; TAJINO, T.; HOTTA, T.; YANAGISAWA, M.; OSANAI, T.; NISHIDA, J.; SEKI, K.; ITOI, E. Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: a multi-institution TMTS study of 56 cases in northern Japan. **Annals of Surgical Oncology**, v. 14, n. 2, p. 597-604, 2007.

PAN, K.L.; ZOLGARNAIN, A.; CHIA Y.Y. Delay in treatment of primary malignant and aggressive musculoskeletal tumours. **The Medical Journal of Malaysia**, v. 61, suppl A: 53-56, 2006.

PASMANT, E.; MASLIAH-PLANCHON, J.; LÉVY, P.; LAURENDEAU, I.; ORTONNE, N.; PARFAIT, B.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; LEROY, K.; WOLKENSTEIN, P.; VIDAUD, M.; VIDAUD, D.; BIËCHE, I. Identification of gene potentially involved in the increased risk of malignancy in NF1-Microdeleted patients. **Molecular Medicine**, v. 17, n. 1-2, p. 79-87, 2011.

PAWLIK, T.M.; VAUTHEY, J.N.; ABDALLA, E.K.; POLLOCK, R.E.; ELLIS, L.M.; CURLEY, S.A. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. **Archives of Surgery**, v. 141, n. 6, p. 537-543, 2006.

PENEL, N.; GROSJEAN, J.; ROBIN, Y.M.; VANSEYMORTIER, L.; CLISANT, S.; ADENIS, A. Frequency of certain establish risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. **Sarcoma**, ID 459386, 6 pages, 2008.

PERRONE, F.; RIVA, L.; ORSENIGO, M.; LOSA, M.; GENNY, J.; MILLEFANTY, C.; PASTORE, E.; GRONCHI, A.; PIEROTTI, M.A.; PILOTTI, S. PDGFRA, PDGFRB, ERFR, and downstream signaling activation in malignant peripheral nerve sheath tumor. **Neuro-Oncology**, v. 11, p. 725-736, 2009.

PLAAT, B.E.; MOLENAAR, W.N.; MASTIK, M.F.; HOEKSTRA, H.J.; MEERMAN, G.J.; VAN DEN BERG, E. Computer-assisted cytogenetic analysis of 51 malignant peripheral nerve sheath tumors: sporadic versus neurofibromatosis type 1 associated malignant schwannomas. **International Journal of Cancer**, v. 83, n. 3, p. 171-178, 1999.

POLLOCK, R.C.; STANLLEY, P.D. Biopsy of musculoskeletal tumours- beware. **ANZ Journal of Surgery**, v. 74, n. 7, p. 516-519, 2004.

PORTER, D.E.; PRASAD, V.; FOSTER, L.; DALL, G.F.; BIRCH, R.; GRIMER, R.J. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours. **Sarcoma**, I.D. 756395, 5 pages, 2009.

RASMUSSEN, S.A.; YANG, Q.; FRIEDMAN, J.M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. **American Journal of Human Genetics**, v. 68, p. 1110-1118, 2001.

REKHI, B.; JAMBHEKAR, N.A.; PURI, A.; AGRAWAL, M.; CHINOY, R.F. Clinicomorphologic features of a series of 10 cases of malignant triton tumors diagnosed over 10 years at a tertiary cancer hospital in Mumbai, India. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 12, p. 90-97, 2008.

ROWBOTHAM, E.; BHUVA, S.; GUPTA, H.; ROBINSON, P. Assessment of referrals into the soft tissue sarcoma service: evaluation of imaging early in the pathway process. **Sarcoma**, DOI:10.1155/2012/781723, 2012.

SALAMON, J.; DERLIN, T.; BANNAS, P.; BUSCH, J.D.; HERMANN, J.; BOCKHORN, M.; HAGEL, C.; FRIEDRICH, R.E.; ADAM, G.; MAUTNER, V.F. Evaluation of intratumoural heterogeneity on (18)F-FDG PET/CT for characterization of peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 40, n. 5, p. 685-692, 2013.

SBIDIAN, E.; WOLKENSTEIN, P.; VALEYRIE-ALLANORE, L.; RODRIGUEZ, D.; HADJ-RABIA, S.; FERKAL, S.; LACOUR, J.P.; LEONARD, J.C.; TAILLANDIER, L.; SPORTICH, S.; BERBIS, P.; BASTUJI-GARIN, S. NF-1 score: a prediction score for internal neurofibromas in neurofibromatosis-1. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 130, p. 2173-2178, 2010.

SHARIF, M.A.; HAMDANI, S.N. Second opinion and discrepancy in the diagnosis of soft tissue lesions at a surgical pathology. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 53, n. 3, p. 460-464, 2010.

SHIKADA, Y.; YANO, T.; MARUYAMA, R.; TAKENOYAMA, M.; MAEHARA, Y. Effective utilization of chest X-ray for follow-up of metastatic lung tumor due soft tissue sarcoma. **Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery** ID: oa.11.01867, 2012.

SONG, T.K.; HARRIS E.J.; RAGHAVAN, S.; NORTON, J.A. Major blood vessel reconstruction during sarcoma surgery. **Archives of Surgery**, v. 144, n. 9, p. 817-822, 2009.

SPARK, J.I.; CHARALABIDIS, P.; LAWS, P.; SEBEN, R.; CLAYER, M. Vascular reconstruction in lower limb musculoskeletal tumours. **ANZ Journal of Surgery**, v. 79, n. 9, p. 619-623, 2009.

SPURLOCK, G.; KNIGHT, S.J.L.; THOMAS, N.; KIEHL, T.R.; GUHA, A.; UPADHYAYA, M. Molecular evolution of a neurofibroma to malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) in a NF1 patient: correlation between histopathological, clinical and molecular findings. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 136, p. 1869-1880, 2010.

STASER, K.; YANG, F.C.; CLAPP, D.W. Plexiform neurofibroma genesis: questions of NF1 gene dose and hyperactive mast cells. **Current Opinion in Hematology**, v. 17, p. 287-293, 2010.

SUN, D.; TAINSKY, M.A.; HADDAD, R. Oncogene mutation survey in MPNST cell lines enhances the dominant role of hyperactive Ras in NF1 associated pro-survival and malignancy. **Translational Oncogenomics** DOI:10.4137/TOG.s8830, 2012.

TREGLIA, G.; TARALLI, S.; BERTAGNA, F.; SALSANO, M.; MUOIO, B.; NOVELLIS, P.; VITA, M.L.; MAGGI, F.; GIORDANO, A. Usefulness of whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with neurofibromatosis type 1: a systematic review. **Radiology Research and Practice** ID 431029, 9 pages, DOI: 1155/2012/431029, 2012.

TREASURE, T.; FIORENTINO, F.; SCARCI, M.; MOLLER, H.; UTLEY, M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in context of Thames Cancer Registry data. **British Medical Journal Open**, v. 2, n. 5, e001736, 2012.

TROVÓ-MARQUI, A.B.; TAJARA, E.H. Neurofibromin: a general outlook. **Clinical Genetics** DOI:10.1111/j.1399-0004.2006.00639, 2006.

UPADHYAYA, M.; SPURLOCK, G.; MAJOUNIE E.; GRIFFITHS, S.; FORRESTER, N.; BASER, M.; HUSON, S.M.; EVANS, D.G.; FERNER R. The heterogeneous nature of germline mutations in NF1 patients with malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST). **Human Mutation**, DOI:10.1002/humu.9429, mutation in Brief, 2006.

VALEYRIE-ÁLLANORE, L.; ISMAILI, N.; BASTUJI-GARIN, S.; ZELLER, J.; WECHSLER, J.; REVUZ, J.; WOLKENSTEIN, P. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. **British Journal of Dermatology**, v. 153, p. 79-82, 2005.

VAN MEERBEECK, S.F.L.; VERSTRAETE, K.L.; JANSSENS, S.; MORTIER, G. Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1. **European Journal of Radiology**, v. 69, p. 236-242, 2009.

VINEIS P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. **Carcinogenesis**, v. 24, n. 1, p. 1-6, 2003.

WASA, J.; NISHIDA, Y.; TSUKUSHI, S.; SHIDO, Y.; SUGIURA, H.; NAKASHIMA, H.; ISHIGURO, N. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. **American Journal of Radiology**, v. 194, p. 1568-1574, 2010.

WATANABE, T.; ODA, Y.; TAMIYA, S.; KINUKAWA, N.; MASUDA, K.; TSUNEYOSHI, M. Malignant peripheral nerve sheath tumours: high Ki67 labelling index is the significant prognostic indicator. **Histopathology** [S.I.], v. 39, p. 187-197, 2001.

WEISS, B.; BOLLAG, G.; SHANNON, K. Hyperactive Ras as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1. **American Journal of Medical Genetics**, v. 89, p. 14-22, 1999.

WEISS, S.W.; GOLDBLUM, J.R. **Enzinger & Weiss's soft tissue tumors**. 5. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

WOODRUFF, J.M.; CHRISTENSEN W.N. Glandular peripheral nerve sheath tumors. **Cancer**, v. 72, n. 12, p. 3618-3628, 1993.

ZOU, C.; KERRINGTON, D.S.; LIU, J.; LAHAT, G.; MYERS, S.; WANG, W.; ZHANG, W.; MCCUTCHEON, I.E.; SLOPIS, J.M.; LAZAR, A.J.; POLLOCK, R.E.; LEV, D. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. **Annals of Surgery**, v. 249, n. 6, p. 1014-1022, 2009.

ZHOU, H.; COFFIN, C.M.; PERKINS, S.L.; TRIPP, S.R.; LIEW, M.; VISKOCHIL, D.H. Malignant peripheral nerve sheath tumor, a comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle/growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 27, n. 10, p. 1337-1345, 2003.

ZOOLER, M.E.T.; REMBECK, B.; ODÉN, A.; SAMUELSSON, M.; ANGERVALL, L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined swedish population. **Cancer**, v. 79, n. 11, p. 2125-2131, 1997.

ANEXO A - Estudos das Séries Publicadas sobre Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico

(continua)

Estudo	Leroy <i>et al.</i> 2001	Evans <i>et al.</i> 2002	Baehring <i>et al.</i> 2003	Anghileri <i>et al.</i> 2006	Kar <i>et al.</i> 2006
Local	Henri-Mondor Hôpital Paris/France	The North west Regional Cancer register and NF1 Genetics Register Manchester UK	Brain Tumor Center/Cancer Registry at Massachusetts Boston/MA USA	Istituto Nazionali dei Tumori- Milan Italy	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi India
Periodo	1988-1999	1984-1993	1991-2001	1976-2003	1984-2002
N	17	61	54	205*	24
idade média	32	NF1- 26 sem NF1- 62	ND	sem NF1-40 NF1- 27	40
Gênero	9 m/ 8 f	32 (14m/18f)	ND	semNF1-74f/85m NF1- 23f/23m	19m/5f
neurofibromatose	17	24	12	46	5
Tamanho médio	14cm	ND	ND	semNF1-6cm NF1-10cm	10
Localização	E>T>CP	(32)T-11, E-14, CP-7	ND	semNF1- T-81,E-70,CP-8 NF1- T-23,E-22,CP-1	E-15, T-8, CP-1
1º sintoma	ND	Tumor/Dor	Tumor	ND	Tumor-96% Dor-71%
Tratamento principal	cirurgia	ND	cirurgia	cirurgia RXT	Cirurgia RXT
sobrevida	21 meses	NF1- 21% 5 anos semNF1- 42%	sobrevida global 66 meses	semNF1-42% NF1-41% 5anos	58% 5anos
Fatores prognósticos	P53 não significativo	ND	Tumor maior 5cm Margens cirurgicas	Local- CP Recidivado Tamanho Margens	Grau de malignidade

NF1: neurofibromatose 1, m: masculino, f: feminino, E: extremidade, T: tronco, CP: cabeça e pescoço, RXT: radioterapia, ND: não disponível, *: após retirada dos casos metastáticos, N: número de casos.

Estudo	Okada <i>et al.</i> 2007	Zou <i>et al.</i> 2009	Porter <i>et al.</i> 2009	Rehki <i>et al.</i> 2010	LaFemina <i>et al.</i> 2012	Kolberg <i>et al.</i> 2013
Local	Tohoku Musculoskeletal Society National Cancer Center Japan	MD Anderson Cancer Center Houston Texas USA	Royal Infirmary of Edinburgh - Royal Orthopaedic hospital Birmingham	Tata Memorial Hospital Mumbai India	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York USA	Multicêntrico Oslo, Norway Lund, Sweden Bologna, Italy
Período	1994-2002	1986-2006	1979-2002	1996-2006	1982-2011	1970-2011
N	56	140	123	10	105	179
idade média	45	35	NF1-26 semNF1-53	30	NF1-39 sem NF1-36	ND
Gênero		89m/51f	ND	6m/4f	71m/34f	92m/87f
NF1	25	72	33	6	42	117
Tamanho médio	8.7cm	29<5cm/ 34de5a10cm/ 52>10cm/ desc-25	ND	12.6cm	NF1-11,2cm sem NF1-8,4 cm	ND
Localização	T-22,E-29,CP-5	E-43/T-77/CP-20	E>T>CP	E-5/T-3/CP-2	E-42/T-56/CP-7	E-102, outras-75
1º sintoma	Dor e Tumor	ND	ND	Tumor	ND	ND
Tratamento principal	Cirurgia e QT	Cirurgia	Cirurgia	Cirurgia RXT QT	Cirurgia	Cirurgia
sobrevida	43.3% 5anos	51.1%	5anos NF1-32% semNF1-60%	ND	64% 3anos	43% 5 anos
Fatores prognósticos	Tamanho Metástase	Tumor>10cm Marcador S100	Tamanho NF1	ND	Tamanho Margens cirúrgicas	Grau malignidade Tamanho Margens cirúrgicas

Legenda. NF1: neurofibromatose 1, m: masculino, f: feminino, E: extremidade, T: tronco, CP: cabeça e pescoço, RXT: radioterapia, QT: quimioterapia, ND: não disponível, N: número de casos.

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Memo 143/11-CEP-INCA



Rio de Janeiro, 3 de junho de 2011.

A(o): Dr. Roberto André Torres de Vasconcelos
Pesquisador(a) Principal

Registro CEP nº 38/11 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)

CAAE - 0010.0.007.000-11

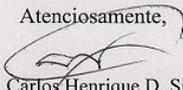
Título do Estudo - História natural do tumor maligno da bainha do nervo periférico em pacientes brasileiros portadores ou não de neurofibromatose tipo 1

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer **aprovou** após re-análise o estudo intitulado: **História natural do tumor maligno da bainha do nervo periférico em pacientes brasileiros portadores ou não de neurofibromatose tipo 1**, em 27 de maio de 2011.

Ressalto que conforme descrito na folha de rosto (item 49), o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Atenciosamente,


Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

C/c – Dr. José Francisco Rezende – Chefe da Seção de TOC/HCII
Dr. Reinaldo Rondinelli – Diretor do HC II

ANEXO C - Anatomia Descritiva da Localização dos Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico nos Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1

Pacientes	Localização
1	perna
2	ombro
3	perna
4	coxa
5	glúteo
6	dorso-torácica
7	gluteo
8	retroperitônio
9	ombro
10	retroperitônio
11	parede torácica
12	esternal
13	cervical
14	antebraço
15	face
16	braço
17	coxa
18	axila
19	glúteo
20	retroperitônio
21	parede abdominal
22	retroperitônio
23	coxa
24	perna
25	ombro
26	braço
27	retroperitônio
28	parede torácica
29	perna
30	cervical
31	costo-vertebral
32	coxa
33	coxa
34	coxa
35	coxa
36	coxa
37	antebraço
38	coxa
39	cervical
40	costo-vertebral
41	dorso-lombar

ANEXO D - Anatomia Descritiva da Localização dos Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico nos Pacientes sem Neurofibromatose Tipo 1

Pacientes	Localização
1	glúteo
2	pé
3	ombro
4	antebraço
5	pé
6	axila
7	face
8	pé
9	perna
10	braço
11	fossa nasal
12	retroperitônio
13	ombro
14	retroperitônio
15	retroperitônio
16	costo-vertebral
17	parede torácica
18	coxa
19	cervical
20	pé
21	coxa
22	mão
23	cervical
24	esternal
25	coxa
26	parietal
27	coxa
28	pé
29	coxa
30	coxa
31	dorso-lombar
32	parede abdominal
33	ombro
34	perna
35	perna
36	costo-vertebral
37	face
38	antebraço
39	coxa
40	braço
41	cervical
42	glúteo
43	joelho
44	perna
45	costo-vertebral
46	perna
47	glúteo
48	pé
49	glúteo
50	braço
51	coxa

ANEXO E - ARTIGO PUBLICADO "ASPECTOS CLÍNICOS DO TUMOR MALIGNO DA BAINHA DO NERVO PERIFÉRICO NO PACIENTE PORTADOR DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

DEPARTAMENTO DE CANCEROLOGIA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

ANO XIII • Nº 47 • 3º TRIMESTRE DE 2011

ANÁLISE MOLECULAR DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO NA POPULAÇÃO DO ESPÍRITO SANTO

LIDIANE PIGNATON AGOSTINI, MARIANA PENHA DE NADAI SARTORI, ELAINE STUR, ELDAMÁRIA DE VARGAS WOLFGRAM, THAÍS TRISTÃO TOVAR, IÚRI DRUMOND LOURO

ASPECTOS CLÍNICOS DO TUMOR MALIGNO DA BAINHA DO NERVO PERIFÉRICO NO PACIENTE PORTADOR DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

ROBERTO ANDRÉ TORRES DE VASCONCELOS, LUIZ AUGUSTO DE CASTRO FAGUNDES FILHO, CARLOS EDUARDO RODRIGUES SANTOS, REGINA MARIA PAPAIS ALVARENGA

ANÁLISE DE INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO NA POPULAÇÃO DO ESPÍRITO SANTO

ELAINE STUR, ELDAMÁRIA DE VARGAS WOLFGRAMM, ALLAN KARDEC DE CASTRO NETO, MARIANA DE NADAI SARTORI, THAÍS TRISTÃO TOVAR, IÚRI DRUMOND LOURO

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE MELANOMA DO HOSPITAL ARAÚJO JORGE EM GOIÂNIA NO PERÍODO DE 1996 A 2001

ALINE ALVES DA SILVA, DÉBORA CRISTINA SILVA DOS PASSOS, LÍDIA ANDREU GUILLO

O AUTOEXAME DA MAMA COMO MÉTODO DE RASTREIO DO CÂNCER DE MAMA
VICENTE TARRICONE JÚNIOR, EDUARDO SILVEIRA, FELIPE NUNES FIGUEIRAS, RAFAEL GONÇALVES COMPARINI, RODRIGO OTÁVIO CASAGRANDE, RÔMULO PARIS SOARES, WARES FERNANDO DE OLIVEIRA MEDEIROS

TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO APARELHO DIGESTIVO

ALEXANDRE BAKONYI NETO

MULTIVISCERAL RESECTION FOR TREATING PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM COLORECTAL CANCER

SERGIO RENATO PAIS-COSTA, BRUNO SARMENTO

SARCOMA VASCULAR: RELATO DE CASO

ANDREZA KARINE DE BARROS ALMEIDA SOUTO, CAROLINA ZÁU SERPA DE ARAÚJO, PAULO SÉRGIO MORAES LAGES, DANILO ARAÚJO DE GUSMÃO, AILTON CABRAL FRAGA JUNIOR



Original / Original

Aspectos clínicos do tumor maligno da bainha do nervo periférico no paciente portador da neurofibromatose tipo 1

Clinical aspects of malignant peripheral nerve sheath tumour associated with neurofibromatosis type 1

Roberto André Torres de

Vasconcelos¹

Luiz Augusto de Castro Fagundes

Filho²

Carlos Eduardo Rodrigues Santos³

Regina Maria Papais Alvarenga⁴

Resumo

Aspectos clínicos do tumor maligno da bainha do nervo periférico no paciente portador da neurofibromatose tipo 1

Objetivos: Avaliar as características clínicas do tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) nos pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1 (NF1). **Metodologia:** Estudo retrospectivo descritivo dos pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer portadores de TMBNP e NF1 no período de 1990 a 2003. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes portadores de TMBNP e NF1, 14 masculinos e 11 femininos, a idade média foi de 32 anos (11-63), história familiar da NF1 foi obtida em 5 casos. O tamanho tumoral variou de 5 a 40 cm (média 17.8cm). Dezoito pacientes tinham tumor G3, 6 G2 e 1 G1. A localização do tumor: 18 em extremidades, 8 no tronco (1 paciente tinha 2 lesões sincrônicas). A maioria dos pacientes foi tratada cirurgicamente. A sobrevida em 36 meses foi de 25%. **Conclusão:** A incidência do TMBNP nos pacientes portadores de NF1 é uma ocorrência rara, que incide principalmente em adultos jovens e se manifesta como uma neoplasia agressiva que apesar do tratamento tem prognóstico ruim.

Unitermos: tumor maligno da bainha do nervo periférico, neurofibromatose, sarcoma.

Abstract

Objective: To explore the clinical aspects and outcomes of patients with malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) and neurofibromatosis type 1 (NF1). **Methods:** A retrospective descriptive analysis of patients treated from 1990 to 2003, in the Instituto Nacional de Câncer, with MPNST and NF1. **Results:** Twenty-five patients were involved, 14 men and 11 women, with a mean age of 32 years (11-63), with a positive familiar history of NF1 in 5 cases. The tumor size mean was 17.8 cm (5-40cm). Eighteen patients had a G3 tumor, 6 G2 and 1 G1. The location of tumours was: 18 in extremity and 8 in trunk (1 patient had 2 tumours). The mean size of tumour was 17.8cm (5-40cm). Surgical resection was the main treatment. The overall survival rates were 25% at the 3 years. **Conclusion:** MPNST in NF1 syndrome showed the aggressive clinical behavior and a poor prognosis tumour.

Keywords: malignant peripheral nerve sheath tumour, neurofibromatosis, sarcoma.

1- Mestrando em Neurologia Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO.

2- Cirurgião Oncológico, Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória ES.

3- Cirurgião Oncológico, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva RJ.

4- Profa Dra. Neurologia Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO.

Correspondência: Roberto André Torres de Vasconcelos

E-mail: ortovasconcelos@ig.com.br

Instituição: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro – Brasil.

Introdução

Os tumores malignos que incidem sobre o nervo periférico ou que mostram diferenciação em elementos da bainha do nervo periférico (célula de *Schwann*) são chamados tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNPs). São geralmente neoplasias de alto grau de malignidade que surgem de maneira esporádica ou, em até metade dos casos, em pacientes portadores da neurofibromatose tipo 1 (NF1)⁽¹⁾.

Na NF1 ocorre um mau funcionamento congênito em um dos alelos do gen que codifica a neurofibromina (17 q 11.2) que participa da regulação da via RAS responsável por sinalizar a proliferação e sobrevivência celular, sendo então considerado um gen supressor de tumor^(1,2).

O gen da neurofibromina é funcionante em diversos tecidos no período embrionário mas após isto, apenas alguns tipos celulares mantêm sua expressão, sendo uma delas é a célula de *Schwann*. Caso o paciente portador de NF1 perca seu único alelo funcionante da neurofibromina em uma célula de *Schwann* (perda da heterozigiosidade) surgirá então o neurofibroma, um tumor benigno da bainha do nervo periférico que é a característica principal da NF1^(1,2,3).

O cenário de proliferação descontrolada no interior do neurofibroma favorece o surgimento de novas mutações, e se uma delas recair sobre um proto-oncogen ou um gen supressor de tumor (PT53, CDNK2A, PTEN) surgirá o TMBNP^(2,3).

A maioria dos estudos têm mostrado que os casos de TMBNP relacionados à NF1 surge mais precocemente e tem evolução mais agressiva que nos casos esporádicos^(1,3,4,5). Afim de conhecer os principais aspectos clínicos do TMBNP nos pacientes com NF1 realizamos este estudo.

Metodologia

Nos pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva no período de 3 de janeiro de 1990 a 30 de dezembro de 2003 com diagnóstico de tumor maligno da bainha do nervo periférico, foi realizada uma revisão de prontuários dos identificados como portadores da neurofibromatose tipo 1 e anotados seus dados epidemiológicos, a forma da apresentação da neoplasia, história familiar da NF1, 1º sintoma apresentado, tamanho do tumor, localização, grau histopatológico da lesão, presença de metástase ao diagnóstico, tratamento principal efetuado e sobrevida.

Na análise estatística dos dados obtidos neste estudo, quando variáveis discretas, foram utilizadas proporções (%) e quando variáveis contínuas foram aplicadas medidas de posição e variação como média aritmética, mediana e desvio padrão. Na estimativa de sobrevida global usamos o método de *Kaplan-Meier*.

Resultados

Foram identificados 25 pacientes portadores de TMBNP e NF1, 14 do sexo masculino e 11 feminino, a idade dos pacientes variou de 11 a 63 anos (média de 32 anos), a história familiar de NF1 estava presente em 5 casos, em 1 caso o paciente foi adotado e não conheceu a família.

Quanto a primeira manifestação clínica da neoplasia em 15 (60%) casos foi o surgimento de tumoração, em 7 (28%) foi a dor, dor e tumoração 1 caso (4%), paraparesia e dor 1 caso e em 1 caso (4%) foi a ulceração. A duração da sintomatologia foi anotada em 20 casos e variou de 3 a 48 meses (média de 12.4 meses).

A localização do tumor variou: membros – 17 casos (coxa – 5 casos, glúteo – 4 casos, perna – 4 casos, braço – 4 casos); tronco – 7 casos (retroperitônio – 2 casos, parede torácica – 2 casos, parede abdominal – 1 caso, região sacral – 1 caso, dorso – 1 caso) e em 1 caso houve tumor sincrônico no retroperitônio e braço.

O tamanho tumoral variou de 5 a 40 cm (média 17.8cm).

Nos 25 pacientes (26 tumores) 19 lesões foram classificadas como de alto grau de malignidade (G3), 6 como grau intermediário (G2) e apenas 1 caso como de baixo grau (G1).

Quanto ao tratamento 14 pacientes foram submetidos ao tratamento com fins de cura, 8 tinham doença localmente avançada ou metastática e foram tratados com fins de palição e 3 recusaram tratamento na instituição.

Dos pacientes tratados cirurgicamente 8 foram submetidos à ressecção ampla e 3 a amputação.

A radioterapia foi utilizada em 13 pacientes como tratamento pré-operatório, paliativo ou exclusivo.

A quimioterapia foi usada em 2 pacientes como paliativo e em 1 paciente como adjuvante.

Dos 14 pacientes tratados com fins de cura 2 faleceram por problemas ocasionados pelo tratamento (sepse), 7 evoluíram com metástases pulmonares (2 a 60 meses, média 15.5) e logo após para óbito e ape-

nas 5 pacientes permanecem vivos e sem evidências de doença após os 60 meses.

A sobrevida global em 36 meses foi de 25%.

Discussão

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma das principais síndromes de câncer familiar⁽²⁾ e o tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) é uma das principais causas de óbito do portador de NF1⁽⁶⁾, apesar disto em nossa casuística em um período de 13 anos encontramos apenas 25 casos de TMBNP associado a NF1, número que é algo semelhante ao observado em estudos de autores de diversas nacionalidades^(1,3,4,5,7,8,9).

A faixa etária de incidência da doença se situou entre a segunda e a sexta década de vida com média de 32 anos. A incidência em adultos jovens foi observada também em outros estudos^(3,5,7,8,10), mas em alguns trabalhos não houve a separação entre os portadores de NF1 e os casos esporádicos, fato que elevou a média da faixa etária de incidência do TMBNP nestas casuísticas^(4,9,11,12).

Quanto ao gênero houve uma discreta predominância masculina que também foi vista em outros trabalhos^(1,7), sugerindo um fator de proteção para a doença ligado ao sexo feminino.

Podemos observar que a maioria dos pacientes com NF1 que desenvolveram o TMBNP não tinham parentes portadores da neurofibromatose o que também foi verificado por Leroy e col.⁽⁵⁾, o que pode indicar que pacientes sugerindo que novas mutações tenham um potencial oncogênico maior que as antigas.

O sintoma inicial mais comum foi o crescimento de uma massa, presente em 60% dos casos, que é semelhante ao visto em outros estudos^(2,5,9) mas discordante de Okada e col.⁽¹¹⁾ que encontrou como primeiro sintoma do TMBNP a dor (51,8%). Quanto ao tamanho do tumor ao diagnóstico encontramos sempre grandes tumores, de 5 a 41 com média de 17,8 cm. Grandes massas neoplásicas ao diagnóstico também foram observadas em outras séries^(4,5,8,9,10,11,12) reforçando a hipótese que o TMBNP surge a partir da malignização de um neurofibroma plexiforme préexistente^(5,8).

A localização dos tumores em diversas séries varia entre o predomínio das lesões no tronco^(7,9) ou nos membros^(3,4,5,11,12), o que se reveste de maior importância já que sarcomas localizados no tronco têm pior prognóstico em alguns estudos^(9,10).

Quanto ao grau de malignidade, a maioria dos tumores na nossa série foi classificada como de alto grau assim como nas outras séries descritas na literatura^(5,7,11).

Apesar do grande volume tumoral e do alto grau de malignidade a maioria dos pacientes com TMBNP e NF1 encontrava-se sem evidências de metástases ao diagnóstico assim como em outras séries^(5,7,10).

O tratamento do paciente com TMBNP é eminentemente cirúrgico. As ressecções tumorais devem ter margens livres e amplas e, quando possível, utiliza-se a radioterapia como adjuvante afim de evitar a recidiva local^(2,5,9,12). O tratamento quimioterápico é usado apenas como paliativo na maioria das séries^(2,5,9,11,12). Com o avanço dos estudos de biologia celular e a possibilidade do desenvolvimento de terapias de alvo molecular eficientes surgem perspectivas tanto na prevenção (atuando nos neurofibromas plexiformes) quanto no controle do TMBNP nos pacientes com NF1⁽¹³⁾.

O prognóstico do portador de NF1 que desenvolve um TMBNP é ruim, na maioria das séries a sobrevida média do paciente não alcança os 24 meses, apenas 25% dos acometidos atingem os 5 anos de sobrevida^(5,7,10).

Conclusão

O tumor maligno da bainha do nervo periférico nos pacientes portadores da neurofibromatose tipo 1 afeta principalmente adultos e se manifesta como uma massa de crescimento rápido. Em sua maioria são neoplasias de alto grau de malignidade que evoluem agressivamente, seu prognóstico é ruim apesar dos diversos tratamentos instituídos.

Recebido: 30/07/2011

Aprovado: 19/08/2011

Referências

- Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor, the clinical spectrum and outcome of treatment. *Neurology* 2003 Sept; 61: 696-698.
- Zhu Y, Parada LF. The molecular and genetic basis of neurological tumors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 616-626.
- Porter DE, Prassad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours. *Sarcoma* 2009; ID 756395, 5 pages.
- Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg* 2009 Jun; 249 (6): 1014-1022.
- Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2001; 137: 908-913.
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman M. Mortality in Neurofibromatosis 1: An analysis using U.S. death certificates. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1110-1118, 2001.

Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311-314.

Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors, prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; Sep 1, 107 (5): 1065-1074.

Kar M, Suryanarayana Deo SV, Shukla NK, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors- clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. *World Journal of surgical Oncology* 2006, Aug 22 4:55.

Hagel C, Zils U, Peiper M, et al. Histopathology and clinical outcome of NF1-associated vs. Sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurooncol* 2007; 82: 187-192.

Okada K, Hasegawa T, Tajino T, et al. Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: a multi-institution TMTS study of 56 cases in northern Japan. *Annals of Surgical Oncology* 2007 14 (2): 597-604.

Rehki B, Ingle A, Kumar R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological profile of 63 cases diagnosed at a tertiary cancer referral Center in Mumbai, India. *Indian Journal of Pathology & Microbiology* 2010; 53 (4): 611-618.

Katz D, Lazar A, Lev D. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): the clinical implications of cellular signalling pathways. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11 e30.