

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DO TRATAMENTO
DOS TUMORES MALIGNOS PRIMÁRIOS DA ÓRBITA**

MARIA CRISTINA MATTEOTTI GERALDO

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Geraldo, Maria Cristina Matteotti

Análise dos resultados do tratamento dos tumores malignos primários da órbita / Maria Cristina Matteotti Geraldo – São Paulo, 2019.

45p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. Neoplasias Oculares/Eye Neoplasms. 2. Terapêutica/Therapeutics
3. Estudo Retrospectivos/Retrospective Studies.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, por ter me recebido como aluna. Pela paciência e ensinamentos.

À Fundação Antônio Prudente por oferecer, aos seus alunos, excelência em ensino e pesquisa.

Aos Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C.Camargo Cancer Center e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer-INCA.

À Sra. Suely Francisco pelo excelente apoio no trabalho e pela formatação desta tese.

Às Sras. Ana Maria Kuninari e Luciana Pitombeiro e a todos os funcionários da Secretaria da Pós-graduação pela compreensão e carinho com que sempre me atenderam.

Aos colegas de Pós-graduação pelo adorável convívio diário, pelas ajudas e trocas de experiências.

Aos meus pais por terem me dado a vida e pelo amor com que me criaram.

Aos meus pacientes por confiarem a mim a tarefa de buscar sua cura e os confortar e, porque, com suas histórias tornam-me mais humana e profissional.

A todas as pessoas que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta tese e para a minha formação profissional.

RESUMO

Geraldo MCM. **Análise dos resultados do tratamento dos tumores malignos primários da órbita**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Tumores malignos primários da órbita são raros e, geralmente, diagnosticados em estádios avançados. O tratamento depende do tipo histológico, estágio clínico e estruturas envolvidas. Resultados terapêuticos, geralmente, são publicados em relatos de séries retrospectivas coletadas, por longo tempo, de pacientes tratados de modo não uniforme. O objetivo deste estudo é relatar resultados de sobrevida de pacientes tratados durante uma década em duas instituições terciárias especializadas em oncologia. Método: quarenta e um pacientes foram tratados por tumores malignos primários de órbita entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010, no A.C.Camargo Cancer Center e no Instituto Nacional de Câncer-INCA. Dados clínicos, patológicos, terapêuticos e de seguimento foram coletados, retrospectivamente, de prontuários médicos. Para análise de resultados de sobrevida utilizou-se o método de Kaplan Meier. Resultados: foram registrados 15 casos de linfoma (36,5%), 14 carcinomas (34,1%) e 8 sarcomas (19,5%). Invasão óssea foi detectada em 8 casos (19,5%) e invasão do nervo óptico, em 6 casos (14,5%). O tratamento cirúrgico foi realizado em 21 casos (51,2%), radioterapia foi indicada em 32 casos (78,0%) e 17 pacientes (41,5%) foram submetidos à quimioterapia. A sobrevida global em 5 anos foi de 69,8% e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 51,8%. KPS, queixa de dor e invasão ocular relacionaram-se à redução das taxas de sobrevida global. Ausência de invasão ocular e de nervo óptico e histologia relacionaram-se com aumento das taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos. Conclusão: Linfoma é o tumor mais frequente, seguido por carcinoma e sarcoma. Taxa de sobrevida global é favorável em pacientes com melhor performance clínico avaliado pelo KPS, ausência de dor e de invasão ocular. Taxa de sobrevida livre de doença é favorável em pacientes com tumores sem invasão ocular ou do nervo óptico.

Descritores: Neoplasias Oculares. Terapêutica. Estudo Retrospectivos.

SUMMARY

Geraldo MCM. [Analysis of results of treatment of primary malignant tumors of the orbit]. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Primary malignant tumors of the orbit are rare and usually diagnosed in advanced stages. The treatment depends on the histological type, clinical stage and structures involved. Therapeutic outcomes are usually reported in retrospective series collected over a long period of time in non-uniformly treated patients. The objective of this study is to report survival outcomes of patients treated in two tertiary cancer institutions over 10 years. Method: Forty-one patients were treated for primary orbital malignancies between January 2000 and December 2010 at the A.C.Camargo Cancer Center and at the National Cancer Institute. Clinical, pathological, therapeutic and follow-up data were collected retrospectively from medical records. For the analysis of survival results we used the Kaplan Meier method. Results: 15 cases of lymphoma (36.5%), 14 carcinomas (34.1%) and 8 sarcomas (19.5%) were recorded. Bone invasion was detected in 8 cases (19.5%) and invasion of the optic nerve, in 6 cases (14.5%). Surgical treatment was performed in 21 cases (51.2%), radiotherapy was indicated in 32 cases (78.0%) and 17 patients (41.5%) underwent chemotherapy. Overall 5-year survival was 69.8% and 5-year disease-free survival was 51.8%. KPS, pain as a presenting symptom and ocular invasion were associated with a decrease in overall survival. The absence of invasion of the globe, optic nerve and histologic type were favorable with respect to an increase in disease-free survival. Conclusion: Lymphoma is the most frequent tumor, followed by carcinoma and sarcoma. Overall survival rate is favorable in cases of orbital primary malignant tumors with good KPS and those tumors not associated with pain symptoms or ocular invasion. Disease free survival rate is favorable in cases of tumors not associated with ocular invasion and optical nerve invasion.

Key words: Eye Neoplasms. Therapeutics. Retrospective Studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Probabilidade de Sobrevida global.....	22
Figura 2	Probabilidade de sobrevida global relacionada ao KPS	23
Figura 3	Probabilidade sobrevida global relacionada a queixa de dor	23
Figura 4	Probabilidade sobrevida global relacionada a invasão ocular.....	24
Figura 5	Probabilidade de sobrevida livre de doença	27
Figura 6	Probabilidade de sobrevida livre de doença relacionada ao invasão ocular	27
Figura 7	Probabilidade de sobrevida livre de doença relacionada ao tipo histológico	28
Figura 8	Probabilidade de sobrevida livre de doença relacionada ao uso de QT	28
Figura 9	Probabilidade de sobrevida livre de doença relacionada a invasão do nervo óptico.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Descrição dos pacientes em relação aos dados clínicos.....	18
Tabela 2	Descrição dos pacientes em relação aos dados anátomo-patológicos	20
Tabela 3	Probabilidade de sobrevida global em 5 anos relacionada ‘as características dos pacientes.....	25
Tabela 4	Probabilidade de sobrevida global em 5 anos relacionada ‘as características do tumor	26
Tabela 5	Probabilidade de sobrevida livre em 5-anos relacionadas as características dos pacientes	30
Tabela 6	Probabilidade de sobrevida livre 5-anos relacionadas as características do tumor	31
Tabela 7	Características dos portadores de linfoma.....	32
Tabela 8	Características dos portadores de carcinoma	33
Tabela 9	Características dos portadores de sarcoma.....	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
PAAF	punção aspirativa por agulha fina
QT	quimioterapia
RT	radioterapia
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	13
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	14
3.1	Critérios de elegibilidade	14
3.2	Critérios de inelegibilidade	14
3.3	Coleta de dados	16
3.4	Análise estatística.....	16
4	RESULTADOS	17
4.1	Análise descritiva.....	17
4.2	Análise de sobrevida	21
5	DISCUSSÃO.....	34
6	CONCLUSÃO	41
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

ANEXO/APÊNDICE

Anexo 1 Aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa-CEP

Apêndice 1 Ficha de registro de dados

1 INTRODUÇÃO

A órbita e seus componentes, além de relacionarem-se com a função visual, têm grande importância na integração do indivíduo com o seu ambiente social e físico. Tumores primários dessa localização são raros e de difícil diagnóstico. Todas as modalidades de tratamento podem causar deformidade estética importante e definitiva, além de perda parcial ou completa da função visual, com impacto emocional nos pacientes e seus familiares. Mesmo com os avanços recentes nas técnicas de cirurgia oculofacial, cirurgia plástica reconstrutiva e de reabilitação protética, não se consegue recuperar a dinâmica dos movimentos oculares e palpebrais, o que resulta em consequências psicossociais de diferentes gravidades e estigmatização desses pacientes em sua interação social (DROPKIN et al. 1997; MYERS et al. 2003; BONANNO et al. 2010).

Anatomicamente, a órbita é uma cavidade óssea piramidal que contém várias estruturas relacionadas com a função visual como olho, glândula lacrimal, nervo óptico e músculos extraoculares. Ela tem relação estreita com base do crânio, seios paranasais, fossas nasais, nasofaringe e pele da face, sendo que seu ápice é contíguo com o espaço intracraniano (KOOPTMAN et al. 2011).

Portanto, há uma variedade de estruturas da órbita e dos componentes periorbitários que resulta em uma vasta gama de tecidos com diferentes características histológicas, o que origina diversas condições, desde malformações e lesões inflamatórias até mesmo neoplasias benignas e malignas, que podem ocorrer ou comprometer a órbita (SHIKISHIMA et al. 2006; SHINDER et al. 2011).

As neoplasias orbitárias compreendem um largo espectro de lesões que diferem quanto ao sítio de origem e ao tipo histológico. A maioria dessas lesões é benigna, mas diversos tumores malignos também podem ocorrer. Devido à essa diversidade histológica e à necessidade de manutenção da função visual e da estética facial, o tratamento dos tumores orbitários é considerado um desafio tanto para o paciente, como para a equipe médica (SCHWARCZ et al. 2013; TAILOR et al. 2013).

Os tumores orbitários podem ocorrer em crianças e em adultos. O tumor maligno intraocular mais frequente em crianças é o retinoblastoma, que ocorre por volta de 3 anos de idade. Nessa faixa etária também podem ocorrer rabdomyossarcoma, neuroblastoma, linfoma e leucemia. O rabdomyossarcoma é o tumor maligno primário extraocular mais frequente. As metástases de neuroblastoma são as mais comuns em crianças (HANNA et al. 2009).

Entretanto, os tumores malignos primários da órbita ocorrem predominantes em adultos, nos quais 65% dos tumores orbitários são malignos. Os linfomas são os tumores malignos primários de órbita mais frequentes, nessa faixa etária, e seus principais diagnósticos diferenciais são hiperplasia linfoide e pseudotumor orbitário. Os tumores de glândula lacrimal constituem o segundo grupo de tumores malignos mais frequentes na órbita. Dentre esses, o carcinoma adenoide cístico é o mais frequente. Além dele, os mais comuns são o carcinoma ex-adenoma pleomórfico e o carcinoma mucoepidermoide (MYERS et al. 2003; HANNA et al. 2009; ESMAELI et al. 2016; TAO et al. 2016; HONAVAR et al. 2017).

As neoplasias malignas que acometem a órbita podem ser primárias, secundárias ou metastáticas. Os tumores primários do globo ocular, como retinoblastomas e melanomas, são habitualmente estudados entre os tumores oculares

e não são incluídos em casuísticas de tumores primários da órbita. Os tumores secundários são a causa mais frequente de acometimento da órbita por malignidade e a maioria desses tumores malignos extraorbitários que invadem a órbita resulta da extensão direta por contiguidade de tumores primários do trato sinonasal. Registra-se comprometimento da órbita em 60 a 80% dos tumores malignos primários do seio maxilar. Os tumores malignos de pele das pálpebras como, carcinoma de células basais, carcinoma epidermoide, carcinoma de células sebáceas e melanoma, também, podem com frequência, invadir a órbita por contiguidade. Um terço das exenterações de órbita são realizadas para tratamento de carcinoma epidermoide oriundo de seios paranasais, pele ou conjuntiva (MYERS et al. 2003; MYERS et al. 2008; HANNA et al. 2009; KOBAYASHI et al. 2017).

Já os tumores primários são raros, mas sua incidência tem apresentado tendência ascendente, como de diversos outros tipos de neoplasias malignas. Esse aumento da incidência dos tumores primários da órbita relaciona-se principalmente aos linfomas, que têm apresentado o maior aumento de incidência ao longo dos anos, em relação aos outros tipos histológicos (KOOPTMAN et al.2011; HONAVAR et al. 2017).

A taxa de incidência anual dos tumores malignos primários de órbita varia entre 0,8 e 10/1.000.000 de habitantes. MARGO et al. (1998) relatam uma casuística de pacientes tratados no período entre 1981 e 1993, no estado da Flórida, nos Estados Unidos, tendo como base de dados o *Florida Cancer Date System*. No estudo, foram avaliados 314 casos de tumores malignos primários de órbita e a incidência global anual variou entre 0,8 e 10 casos por milhão de habitantes. Ainda foi observado aumento de 117% na incidência dos tumores malignos primários da órbita. Dessa

forma, em 1983, a incidência foi de 0,8 casos por milhão de habitantes, sendo que a incidência dos linfomas foi de 0, 2:1. 000.000 de habitantes. Já em 1990, a incidência global subiu para 3,9 e a incidência dos linfomas, para 2,1/1.000.000 de habitantes. Margo et al também analisaram a incidência por faixa etária e registraram que, até a 5ª década de vida, a incidência foi menor que 1/1.000.000 de habitantes por ano e que aumentou a cada década, chegando a 10/1.000.000 de habitantes em maiores de 80 anos de idade.

Um estudo mais recente, de KOOPMAN et al. (2011), relata dados do *Netherlands Cancer Registry*, num período de 18 anos, compreendido entre 1989 e 2006; a incidência de tumores primários de órbita foi de 1,3/1.000.000 de habitantes e, também, foi identificada discreta tendência de aumento da incidência.

A avaliação de pacientes portadores de tumores orbitários deve ser baseada em minuciosa história clínica e exames físico, oftalmológico e de imagem. No entanto, a identificação de características sugestivas de malignidade e o diagnóstico diferencial podem ser difíceis de serem estabelecidos somente com estes exames, pois os sinais e sintomas iniciais são, geralmente, inespecíficos e comuns a tumores benignos e condições inflamatórias. Portanto, as neoplasias malignas primárias da órbita podem não apresentar sinais sugestivos de malignidade, em uma avaliação inicial. Além disso, a raridade dos tumores primários da órbita leva à escassez de literatura específica sobre o tema, o que contribui para o pouco conhecimento sobre esses tumores. Todos esses fatores contribuem para o diagnóstico tardio dos tumores malignos primários de órbita (SCHWARCZ et al. 2013; HUANG et al. 2015; HASSAN et al. 2016).

A única forma de alcançar o diagnóstico definitivo é por estudo anatomopatológico. Entretanto, a realização de biópsias das lesões intraorbitárias

apresenta risco de dano ao olho e estruturas adjacentes. Tanto a PAAF quanto a punção biópsia são formas simples e seguras de avaliação de lesões orbitárias. Porém, ambas podem estar associadas a complicações como hemorragia retrobulbar, hematoma intraorbitário, lesão do nervo óptico, perfuração do olho e infecções. Também a *core* biópsia, apesar de fornecer material histológico que possibilita estudo histopatológico e análise imuno-histoquímica, pode causar as referidas complicações. Tais riscos também podem estar associados a biópsias por orbitotomia (AGRAWAL et al. 2013; YAROVOY et al. 2013).

Então, a identificação e o conhecimento das principais condições e tumores primários que acometem a órbita e de suas características que sugiram malignidade são importantes para suspeitar-se do diagnóstico e estabelecer o plano de tratamento a ser iniciado o mais breve possível, principalmente, devido à possibilidade de comprometimento por contiguidade de estruturas intraorbitárias e adjacentes, como olho, seios paranasais e espaço intracraniano e, também, da possibilidade de produzir metástases regionais e à distância. Além disso, a diversidade de tipos histológicos leva à dificuldade da definição do tipo histológico apresentado (SCHWARCZ et al. 2013; AGRAWAL et al. 2013; et al. 2016).

Um dos principais sítios de tumores primários de órbita é a glândula lacrimal. É uma glândula exócrina, formada pelos lobos palpebral e orbitário e localizada no quadrante superolateral da órbita. Cerca de 50% dos tumores originados da glândula lacrimal são malignos. Geralmente, apresentam-se como um tumor palpável, com distopia ocular e proptose. Eles são classificados como inflamatórios, linfoproliferativos ou lesões epiteliais. Os tumores epiteliais correspondem por cerca de um terço dos tumores de glândula lacrimal e os mais frequentes são carcinoma

adenóide cístico e adenocarcinoma. Devido à semelhança histológica entre os tumores de glândulas lacrimais e salivares, aqueles recebem a mesma classificação e nomenclatura destes (SHWARCZ et al. 2011; TAILOR et al. 20013).

O linfoma orbitário é mais frequente entre a 6^a e 7^a décadas de vida. Geralmente, apresenta comportamento insidioso e pode ocorrer em qualquer parte da órbita, mas, preferencialmente, origina-se no quadrante superolateral da órbita, envolvendo a glândula lacrimal e, raramente, envolve a musculatura extraocular ou manifesta-se bilateralmente. A apresentação clínica mais comum desse tipo de tumor é a presença de proptose com posicionamento anteroinferior do olho. Setenta e cinco por cento dos portadores de linfoma orbitário evoluem com doença sistêmica e 1% dos pacientes com linfoma sistêmico apresenta envolvimento orbitário ao longo do curso da doença, apesar dessa apresentação ser rara. Na avaliação por imagem, sua apresentação pode variar desde uma lesão bem definida até uma imagem com aspecto de infiltrado mal definido. Esse aspecto é o mais comum, havendo preservação das estruturas adjacentes e, raramente, há esclerose ou erosão óssea (AVIV et al. 2005; KANSKI et al. 2012).

O carcinoma adenoide cístico é o tumor epitelial mais frequente encontrado na órbita. Esse tipo histológico é mais comum na 5^a década de vida e com incidência discretamente aumentada em mulheres. Geralmente, as manifestações clínicas do carcinoma adenoide cístico da glândula lacrimal são dor, parestesia e proptose, com deslocamento inferomedial do olho. Geralmente, o tempo de história clínica é de até 1 ano. Os principais fatores prognósticos são tamanho do tumor e comprometimento de estruturas adjacentes, principalmente, invasão óssea (SCHWARCZ et al. 2013).

Os sarcomas de partes moles são tumores malignos extra-ósseos que se originam de células mesenquimais e, também, podem ocorrer na órbita. Correspondem a cerca de 4 a 15% de todos os sarcomas e são raros na região de cabeça e pescoço, constituindo menos de 1% de todas as neoplasias malignas dessa área. Apesar disso, sempre devem ser considerados como diagnóstico diferencial de tumores subcutâneos em cabeça e pescoço e em tumores orbitários, pois o tratamento adequado dessas neoplasias depende da avaliação histológica e da definição do potencial de recorrência e de metastatização, devendo-se considerar, também, o grau de diferenciação histológica do tumor. Por apresentarem grande diversidade biológica, a história natural de cada subtipo de sarcoma pode variar muito, desde a recorrência local sem potencial metastático até a alta propensão a metastatização. Portanto, os sarcomas devem ser avaliados considerando seus subtipos específicos (TSUJIMOTO et al. 1988; FREEDMAN et al. 1989).

O rabdomiossarcoma, que é o tumor primário maligno de órbita mais frequente em crianças é raro e altamente agressivo. Podem ser associados à predisposição genética e exposições ambientais a certos fatores, como tabagismo paterno e uso de antibióticos e de drogas recreacionais pela genitora. A relação homem/mulher para o rabdomiossarcoma é de mais de 1, 7:1. Cerca de 35% dos rabdomiossarcomas ocorrem na região da cabeça e pescoço, onde têm predileção pela órbita e pelos tecidos parameningeos. Mais de 50% dos rabdomiossarcomas são diagnosticados em crianças de até 10 anos de idade, com média de 7 anos, sendo um dos tumores malignos de cabeça e pescoço mais frequentes em crianças e adolescentes, mas também podem ocorrer em qualquer outra faixa etária. O rabdomiossarcoma de cabeça e pescoço apresenta melhor prognóstico, especialmente quando originado na órbita, em relação

a rabdomyosarcomas oriundos de outros sítios anatômicos, tendo melhores resultado e sobrevida. O subtipo embrionário é o mais frequente e o subtipo alveolar é o mais agressivo. Já o rabdomyosarcoma pleomórfico, apresenta o melhor prognóstico. O subtipo botrióide não se apresenta primariamente na órbita (HICKS et al. 2002; MYERS et al. 2003; HANNA et al. 2009; OGNJANOVIC et al. 2009; KANSKI et al. 2012).

O conhecimento e identificação das metástases para órbita também é importante na avaliação de portadores de tumores nessa localização, pois apesar de habitualmente terem apresentação tardia no curso da doença primária, podem ser a primeira manifestação da neoplasia em 15% dos casos (VALENZUELA et al. 2009; NAMBIAR et al. 2017). As metástases orbitárias são raras, ocorrendo em cerca de 2 a 3% dos pacientes com disseminação tumoral sistêmica e sua incidência varia entre 1 e 13 % dos tumores orbitários, mas tem crescido nos últimos anos, o que se relaciona à melhora nos tratamentos oncológicos, resultando em aumento da sobrevida média dos pacientes com câncer e levando a maior chance de desenvolvimento de metástases em sítios incomuns. Mesmo assim, a verdadeira incidência ainda é imprecisa o que pode ser atribuído a pequenos tumores, os quais permanecem assintomáticos e à debilidade de pacientes com doença avançada e disseminada que mascaram os sintomas orbitários, não sendo encaminhados para exame oftalmológico (AHMAD et al. 2007; GARRITY et al. 2007; FINGER et al. 2009; ELDESOUKYI et al. 2015).

As metástases orbitárias mais frequentes são as de câncer de mama, correspondendo a 21,6% e 26,7% dos casos em adultos (KANSKI et al. 2012; ELDESOUKY et al. 2015). O segundo tumor primário mais frequente difere entre os estudos da literatura de acordo com região geográfica. Em estudo canadense de

VALENZUELA et al. (2009), melanoma cutâneo também foi o segundo tumor mais frequente, seguido pelo carcinoma de próstata. Na China, YAN et al. (2011), relataram que o tumor primário mais frequente foi o carcinoma de nasofaringe seguido pelo câncer de pulmão, câncer de fígado e o câncer de mama. Já no Egito, na região do delta do Rio Nilo, o carcinoma hepatocelular correspondeu a 16,2% dos tumores primários de metástases orbitárias, sendo o segundo tumor mais frequente, seguido pelo melanoma. Esse resultado relaciona-se ao notório aumento da incidência do carcinoma hepatocelular nessa região, que tem uma das maiores prevalências de HCV do mundo (EL-ZAYADI et al. 2005; LEHMAN et al. 2009; YEH et al. 2010; KARONEY et al. 2013; ELDESOUKY et al. 2015).

No planejamento do tratamento cirúrgico dos tumores de órbita deve-se considerar fatores inerentes ao tumor como dimensões, localização na órbita, presença de extensão para estruturas adjacentes, inclusive para a base do crânio, além de suas características histológicas. Geralmente, há indicação de tratamento multidisciplinar, incluindo a excisão oncológica do tumor, quimioterapia e radioterapia. Quanto ao tratamento cirúrgico, pode ser necessário exenteração de órbita e, até mesmo, ressecção tumoral por acesso craniofacial (SCHWARCZ et al. 2013; WEIZMAN et al. 2013).

A orbitotomia é indicada para realização de biópsias abertas e em casos de tumores restritos à órbita, sem comprometimento importante de estruturas intraorbitárias. O tipo de orbitotomia a ser realizada depende da localização do tumor na órbita, de sua extensão e do comprometimento de estruturas intraorbitárias e de sua histologia (HANNA et al. 2009; WEIZMAN et al. 2013).

Para acesso aos tumores localizados na região anterior da órbita, pode-se utilizar os acessos lateral, superolateral, superomedial ou inferior. Já, os tumores localizados na região posterior das órbitas são melhor acessados por meio de orbitotomia lateral ou por etmoidectomia combinada a acesso superomedial. As orbitotomias lateral, superior e medial são as mais frequentemente realizadas. Já, a orbitotomia inferior é menos comum, pois os tumores inferiores da órbita são menos frequentes (BARBOSA et al. 1974; CHAR et al. 2001).

A invasão grosseira de estruturas intraorbitárias pode ser indicativa de comportamento tumoral mais agressivo e estar associada a pior prognóstico. Nesses casos, a exenteração de órbita, apesar de causar perda funcional e deformidade estética importante e permanente, representa boa chance de controle local da doença. A exenteração de órbita é indicada, principalmente, em casos de tumores malignos em que não há possibilidade de preservação da visão do olho afetado, quando há comprometimento de gordura periocular, músculos extraoculares ou nervo óptico, além de ser o procedimento de escolha para tratamento de tumores malignos primários da glândula lacrimal (MYERS et al. 2008).

Quando há comprometimento de estruturas adjacentes à órbita, a exenteração de órbita deve ser estendida a estas estruturas, visando a ressecção de toda a área comprometida e a obtenção de margens de segurança oncológica adequadas (BARBOSA et al. 1974).

A tendência atual é de preservação da órbita em casos selecionados de tumores iniciais, em que não haja comprometimento importante de estruturas intraorbitárias e adjacentes. A indicação de ressecção do tumor com preservação do olho, geralmente, não é determinada no pré-operatório, sendo definida, no transoperatório, com base na

avaliação cirúrgica e estudo anatomopatológico transoperatório (MYERS et al. 2008; HOLLIDAY et al. 2016).

A preservação ocular pode ser indicada quando a ressecção do tumor, dentro dos princípios oncológicos, é possível sem perda funcional significativa. Embora discutível, deve-se preservar o olho quando o paciente não concorda em ser submetido à ressecção do olho e compreende o potencial risco de recorrência local. Esse risco é sempre maior no tratamento de tumores avançados e recorrentes. Nos referidos casos selecionados, a exenteração de órbita não se relaciona ao aumento da sobrevida livre de doença em casos tratados com preservação do olho em relação a casos tratados com exenteração de órbita (ESMAELI et al. 2016; HOLLIDAY et al. 2016).

A radioterapia tem papel importante no tratamento de tumores de órbita, pois os benefícios clínicos desse tratamento na melhora da sobrevida e preservação da visão supera os seus riscos, devendo-se considerar a toxicidade e efeitos em longo prazo que podem levar a morbidade significativa (ALBERTI et al. 1997; FINGER et al. 2009; TAO et al. 2016).

Cada forma de radioterapia tem características únicas que permitem distribuição da dose no interior da órbita, evitando estruturas adjacentes a fim de reduzir a morbidade. A radioterapia na órbita leva a efeitos adversos que se relacionam a variedade de tolerância à radiação entre os tecidos normais da órbita. Ossos, músculos e gordura podem tolerar doses mais altas de radiação sem apresentarem efeitos adversos. Entretanto, cristalino, cílios, retina e sistema lacrimal são mais radiosensíveis. Os principais efeitos adversos são xeroftalmia, perda dos cílios, catarata, glaucoma, retinopatia e neuropatia óptica. O plano de tratamento, apesar de

visar o controle da doença, deve considerar a necessidade de preservação da retina, sistema lacrimal e cristalino (CHAR et al. 2001; FINGER et al. 2009).

A radioterapia adjuvante é indicada em casos onde há fatores de risco para recidiva tumoral, como presença de metástase linfonodal, invasão perineural, tumor avançado ou recorrente e margens cirúrgicas de segurança positivas (TAO et al. 2016).

Não é possível determinar os efeitos adversos exatos relacionados a cada dose de radiação usada no tratamento, pois esses efeitos relacionam-se a múltiplos fatores como: idade do paciente; condições dos tecidos; doença oftalmológica ou sistêmicas coexistentes; dose administrada e uso de medicação que podem afetar a severidade da doença da órbita (FINGER et al. 2009).

As reações adversas agudas da radioterapia de órbita têm início rápido e, geralmente, são reversíveis, como a blefaroconjuntivite que, além de causar desconforto ao paciente, aumenta o risco de processos infecciosos. Já, as reações adversas crônicas são tardias e incluem telangiectasias cutâneas e conjuntivas, perda de cílios, catarata, xerofthalmia, retinopatia actínica e neuropatia óptica (TAO et al.2016).

Os principais fatores prognósticos relacionados à sobrevida e controle da doença são o tamanho do tumor e o comprometimento de estruturas intraorbitárias e adjacentes, com destaque para a invasão óssea. Esses fatores evidenciam doença avançada e que, portanto, necessitam de tratamento por cirurgias complexas e extensas, além do uso de múltiplas modalidades terapêuticas (SCHWARCZ et al. 2013).

2 OBJETIVOS

Este estudo visa determinar a frequência de tumores malignos primários da órbita e avaliar os resultados do tratamento instituído no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do A.C.Camargo Cancer Center e no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer-INCA.

O objetivo secundário deste estudo é determinar fatores prognósticos em análise de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center e do INCA (Anexo 1). Neste estudo, foram incluídos pacientes tratados por um período de 11 anos, compreendidos entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010.

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes de todas as faixas etárias portadores de tumores malignos primários da órbita, primários de glândula lacrimal, de partes moles ou tumores linfoproliferativos:

- Tratados com finalidade curativa por meio de cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou associação desses tratamentos;
- Casos com prontuário médico com dados completos obtidos do SAME das instituições participantes.

3.2 CRITÉRIOS DE INELEGIBILIDADE

- Foram considerados não elegíveis para o estudo os pacientes portadores de tumores malignos provenientes de estruturas adjacentes à órbita e que a invadam por contiguidade e portadores de metástases para a órbita. Outros fatores foram:

- Ausência de informações demográficas, clínicas, de tratamento e de seguimento completos em prontuário;
- Tumores intraoculares;
- Presença de tumores sincrônicos ou metacrônicos;
- Presença de outras metástases à distância.

3.3 COLETA DE DADOS

Este é um estudo retrospectivo onde foram coletados e registrados em formulário específico (Apêndice 1) dados demográficos (idade, gênero, raça); clínicos (tempo de história clínica, sintomas e sinais); diagnósticos (métodos de diagnóstico por imagem, achados de exame físico locoregional, mobilidade ocular, acuidade visual, dimensões e localização do tumor); histológicos (tipo histológico, grau de diferenciação quando aplicável); terapêuticos (tipo de cirurgia para o tumor primário, acesso craniano, esvaziamento cervical, radioterapia, quimioterapia) e de seguimento, incluindo recorrências e tratamento de resgate quando aplicável. Os tipos histológicos foram definidos por revisão das lâminas em HE e, quando necessário, também por imuno-histoquímica. Foi usada a escala de KPS para definir os dados referentes ao nível de atividades funcionais e as necessidades de cuidados médicos dos pacientes (KARNOFSKY et al. 1949). Os dados foram coletados em prontuários médicos de pacientes tratados no A.C.Camargo Cancer Center e no INCA.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição de frequências (número de casos e percentual) foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (variação e desvio padrão) para as numéricas.

A técnica de Kaplan-Meier foi adotada para estimar cada uma das probabilidades de sobrevida global e livre de doença. A diferença entre as curvas de sobrevida foi verificada por meio do teste de *logrank*.

O tempo de seguimento considerado foi o período entre a data de tratamento ou cirurgia até a data do óbito ou da última informação para os casos sob censura (pacientes que não foram a óbito ou foram perdidos de vista), em meses. Neste estudo, 6 (14,5%) pacientes foram perdidos de seguimento.

Para a estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença, considerou-se como tempo de seguimento, o período entre a data do tratamento ou cirurgia até a ocorrência da recidiva.

O nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos. O programa STATA versão 10.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas (STATA Corp. 2007. *Stata Statistical Software: Release 10.0. College Station, Texas: Stata Corporation*).

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Neste estudo foram incluídos 41 pacientes, sendo 25 do sexo feminino (61%) e 16 do sexo masculino (39%), com a idade variando de 2 a 92 anos (média de 48,3 anos, mediana 50 anos).

O tempo de queixa prévio à primeira consulta nos centros participantes variou entre 1 a 60 meses (média de 11,4 meses; mediana 7 meses). Os principais sintomas clínicos foram: proptose em 21 dos casos (51,2%), seguida de presença de tumor em 18 casos (43,9%), assimetria e dor em 11 casos (26,8%) cada. A maioria dos pacientes (34 casos; 81,6%) não havia sido submetida a tratamento, anteriormente. Dentre os 7 pacientes (18,4%) submetidos a tratamento oncológico prévio, 2 haviam sido submetidos à cirurgia, 1 à radioterapia, 1 à quimioterapia e 3 a mais de uma modalidade terapêutica.

A performance clínica dos pacientes avaliados pelo KPS variou de 60 a 90%, sendo 35 casos 90%, 5 casos 80% e 1 caso 60% (Tabela 1).

A invasão da região infraorbitária foi detectada em 9 casos (22,5%) e a invasão óssea ocorreu em 8 casos (19,5%), seguida pela invasão do nervo óptico (6 casos; 14,5%) e invasão do olho (5 casos; 12,2%). Invasão de seio etmoidal, fossa nasal e intracraniana, foram encontradas em 2 casos (5%) cada uma delas (Tabela 1).

Tabela 1 – Descrição dos pacientes em relação aos dados clínicos

Variável	Medidas descritivas
Idade (Média ± DP (N)); (Mediana (min-max))	48,3± 26,4; 5 (2,0-92,0)
Gênero	
Feminino	25 (61,0%)
Masculino	16 (39,0%)
KPS	
60	1 (2,4%)
80	5 (12,2%)
90	35 (85,4%)
Invasão intracraniana	
Não	38 (95%)
Sim	2 (5%)
Invasão ocular	
Não	35 (87,5%)
Sim	5 (12,5%)
Invasão do nervo óptico	
Não	34 (85,0%)
Sim	6 (15,0%)
Invasão óssea	
Não	32 (80,5%)
Sim	8 (19,5%)
Invasão infraorbitária	
Não	31 (77,5)
Sim	9 (22,5)

O tipo histológico mais encontrado foi o linfoma que ocorreu em 15 casos (36,5%), seguido pelo carcinoma, em 14 casos (34,1%), e pelo sarcoma, em 8 casos (19,5%). Dentre os sarcomas, foi encontrado apenas um caso de condrossarcoma e todos os outros casos eram de rabdomiossarcomas do subtipo embrionário. Dentre os outros tipos histológicos encontrados, havia 2 melanomas, 1 astrocitoma e 1 hemangiopericitoma. Dentre os carcinomas, foram evidenciados casos de carcinoma adenoide cístico, carcinoma epidermoide e adenocarcinoma.

Dos 41 pacientes, 21 (51,2%) foram submetidos a tratamento cirúrgico. A exenteração de órbita foi o tipo de cirurgia mais utilizada (11 casos; 52,4%), seguido pelo acesso combinado (8 casos; 38,1%) e pela orbitotomia (2 casos; 9,5%). Em 14 (66,7%) casos as margens cirúrgicas estavam livres de neoplasia e em 7 (33,3%), comprometidas. A reconstrução cirúrgica foi necessária em 15 pacientes operados (75%), utilizando-se retalhos locais, retalho livre microvascularizado e retalhos autólogo não-vascularizados (Tabela 2). Complicações locais ocorreram em 4 casos (19,0%), e as sistêmicas em 2 (9,6%).

Trinta e dois pacientes (78,0%) receberam radioterapia em alguma etapa do tratamento: 8 (20%) exclusiva, 15 (37,5%) adjuvante, 8 (20,0%) concomitante com quimioterapia e 1 (2,5%) neoadjuvante (Tabela 2).

Dezessete (41,4%) pacientes foram tratados com quimioterapia em alguma etapa do tratamento: 4 (10,0%) exclusiva, 4 (10,0%) adjuvante, 9 (22,5%) concomitante à radioterapia (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição dos pacientes em relação aos dados terapêuticos

Categoria	Medidas descritivas
Acesso cirúrgico	
Combinado	8 (38,1%)
Exenteração de órbita	11 (52,4%)
Orbitotomia	2 (9,5%)
Reconstrução	
Síntese primária	6 (28,5%)
Outros	4 (19,0%)
Retalho autólogo não-vascularizado	2 (9,5%)
Retalho livre microvascularizado	3 (14,5%)
Retalhos múltiplos	6 (28,5%)
Tratamento prévio	
Cirurgia	2 (5,3%)
Múltiplos	3 (7,8%)
Não	34 (81,7%)
RT	1 (2,6%)
QT	1 (2,6%)
RT	
Adjuvante	15 (37,5%)
Concomitante	8 (20,0%)
Exclusiva	8 (20,0%)
Neoadjuvante	1 (2,5%)
Não	8 (20,0%)
QT	
Adjuvante	4 (10,0%)
Concomitante	9 (22,5%)
Exclusiva	4 (10,0%)
Não	23 (57,5%)

Quando a soma não é 41, há dados indisponíveis

O tempo de seguimento médio dos pacientes elegíveis para este estudo foi de 58,1 meses, variando entre 1,6 e 150 meses. Recidivas ocorreram em 20 casos (48,8%). O tempo médio de evolução para recidiva foi de 27,7 meses, variando entre 1,1 a 85,4 meses.

Ao final do tempo de seguimento, 16 pacientes (39,0%) estavam vivos e sem doença, 14 (34,2%) faleceram devido à doença, 4 (9,8%) estavam vivos e com doença e 1 (2,4%) faleceu por outra causa. Houve perda do seguimento em 6 (14,5%) pacientes.

O tempo médio de seguimento global para óbito global foi de 36,7 meses, variando entre 1,6 e 91,3 meses. O tempo médio de seguimento para óbito pela doença foi de 38,5 meses, variando entre 1,6 e 91,3 meses.

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 69,8% (Figura 1).

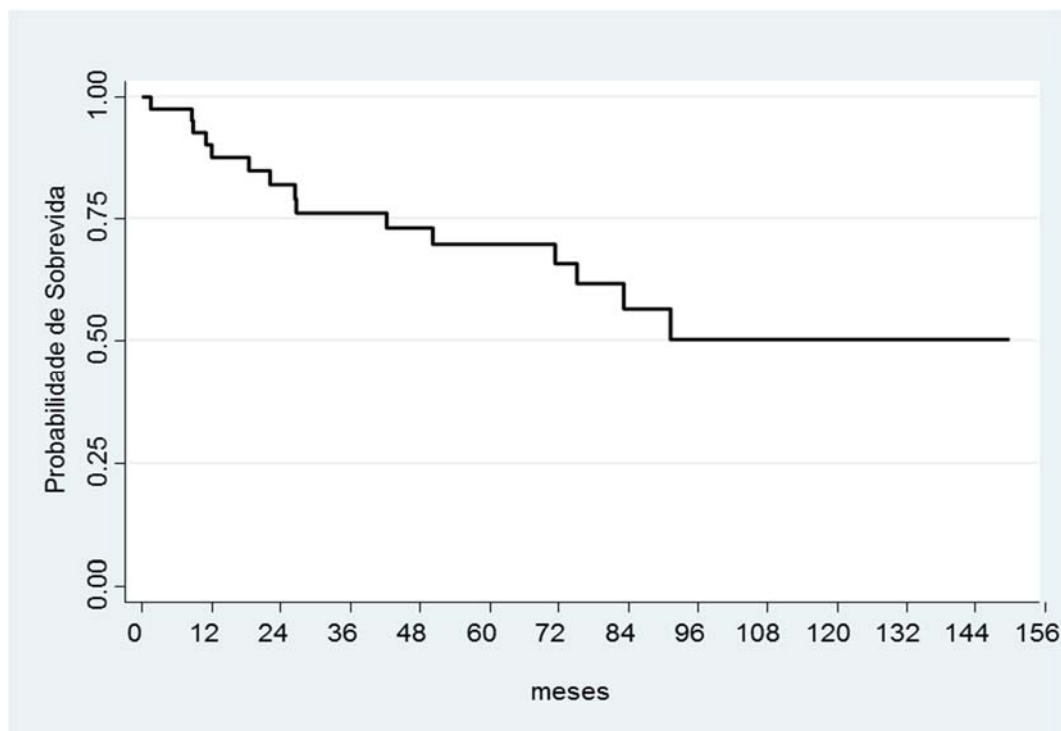


Figura 1 - Probabilidade sobrevida global

As variáveis que foram significativas na análise de sobrevida global foram o KPS (p 0,038) (Figura 2), queixa inicial de dor (p 0,018) (Figura 3) e à invasão ocular (p 0,035) (Figura 4). Para as demais variáveis não foram encontradas diferenças significativas na sobrevida global (Tabelas 3 e 4).

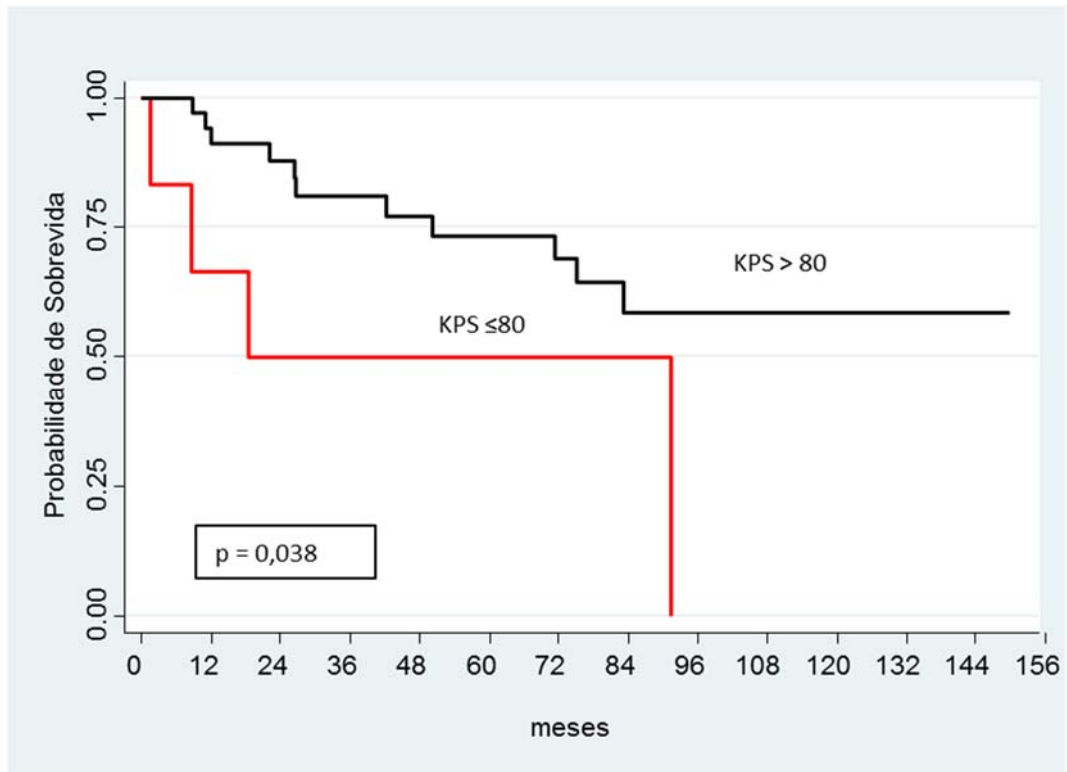


Figura 2 - Probabilidade sobrevida global relacionada ao KPS

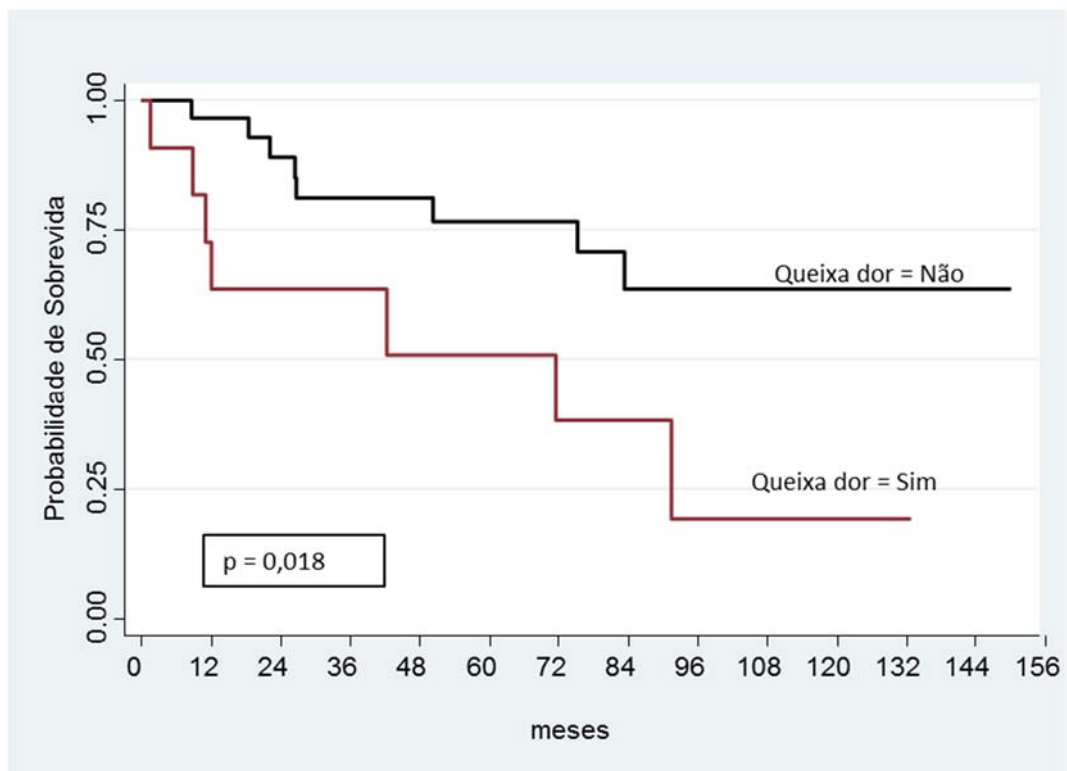


Figura 3 - Probabilidade sobrevida global relacionada à queixa de dor

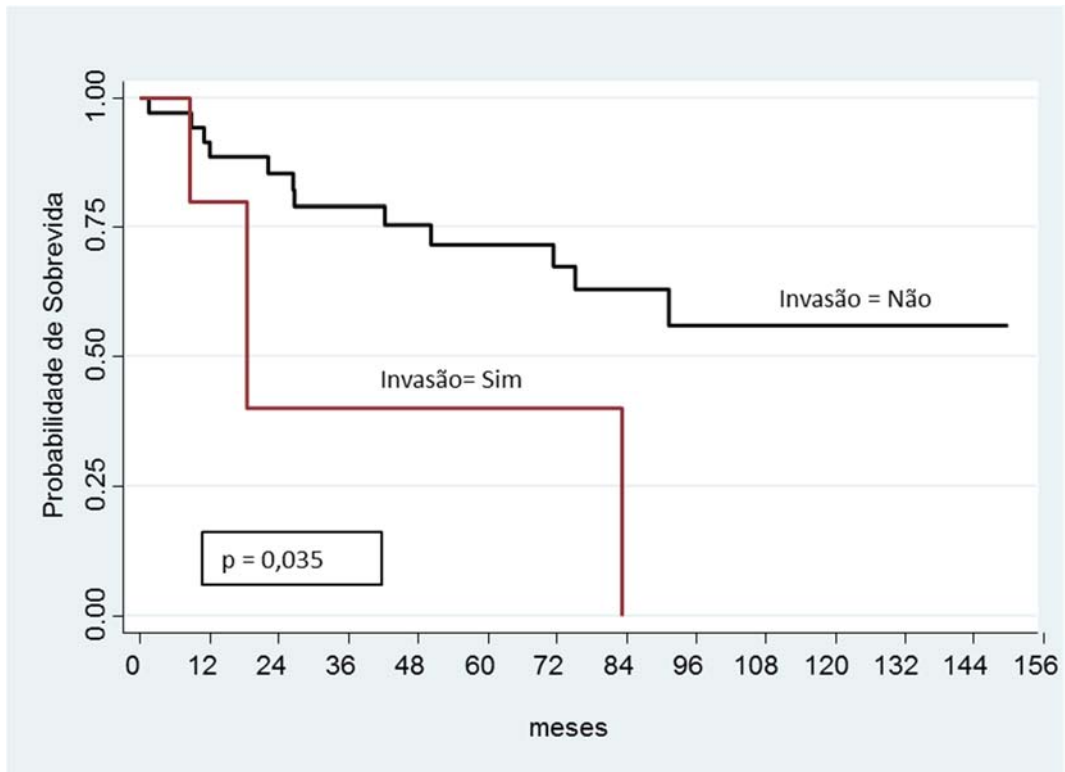


Figura 4 - Probabilidade sobrevida global relacionada à invasão ocular.

Tabela 3 - Probabilidade de sobrevida global em 5 anos relacionada às características dos pacientes

Variável	Categoria	N	Probabilidade de Sobrevida Global 5-anos (%)	p-valor
Sobrevida Global		41	69,8	
Gênero	Masculino	16	66,1	0,231
	Feminino	25	71,8	
Faixa etária (anos)	≤ 50	20	68,9	0,625
	> 50	21	62,7	
KPS	≤ 80	6	50,0	0,038
	> 80	35	73,3	
Duração da queixa	≤ 7	21	64,1	0,782
	> 7	20	76,0	
Queixa Dor	Não	30	76,7	0,018
	Sim	11	51,6	
Queixa Tumor	Não	23	65,7	0,417
	Sim	18	76,2	
Queixa: Assimetria facial	Não	30	66,4	0,137
	Sim	11	79,5	
Queixa: proptose	Não	20	89,1	0,124
	Sim	21	53,8	
Queixa: diplopia	Não	36	74,9	0,229
	Sim	5	30,0	
Queixa: outros	Não	25	72,4	0,384
	Sim	16	65,5	

Tabela 4 - Probabilidade de sobrevida global em 5 anos relacionada às características do tumor

Variável	Categoria	N	Probabilidade de Sobrevida Global 5-anos (%)	p-valor
Invasão de estruturas adjacentes: infraorbitária	Não	31	71,8	0,487
	Sim	9	58,8	
Invasão de estruturas adjacentes: globo ocular	Não	35	71,5	0,035
	Sim	5	0,0	
Invasão de estruturas adjacentes: nervo óptico	Não	34	73,1	0,326
	Sim	6	40,9	
Invasão de estruturas adjacentes: óssea	Não	32	71,8	0,804
	Sim	8	57,8	
Tipo histológico	Carcinomas	12	53,4	0,372
	Sarcomas	8	75,0	
	Linfomas	15	78,0	
	Outros	6	43,2	
Linfonodos positivos	Não	36	72,0	0,315
	Sim	4	35,7	
Tratamento prévio	Não	31	66,7	0,590
	Sim	7	67,7	
Acesso cirúrgico *	Orbitotomia	2	50,0	0,766 *
	Exenteração	11	54,1	
	Combinado	8	55,2	
Margens cirúrgicas	Não	14	60,8	0,892
	Sim	7	57,1	
RT	Não	8	60,0	0,810
	Sim	32	71,6	
QT	Não	23	64,0	0,125
	Sim	17	74,7	

* p-valor excluindo categoria acesso cirúrgico =1

p-valor obtido pelo teste de *logrank*

Quando a soma não é 41, para o total de casos ou 21, para casos cirúrgicos, há dados indisponíveis

A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 51,8% (Figura 5). As variáveis relacionadas com a sobrevida livre de doença foram invasão ocular (p 0,038) (Figura 6) e de nervo óptico (p <0,001) (Figura 7), a histologia (p 0,091) (Figura 8) e o uso de quimioterapia durante o tratamento (p 0,084) não alcançaram níveis estatisticamente significativos com esse tamanho de amostra (Figura 9). Para as

demais variáveis não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de sobrevida livre de doença (Tabela 5 e 6).

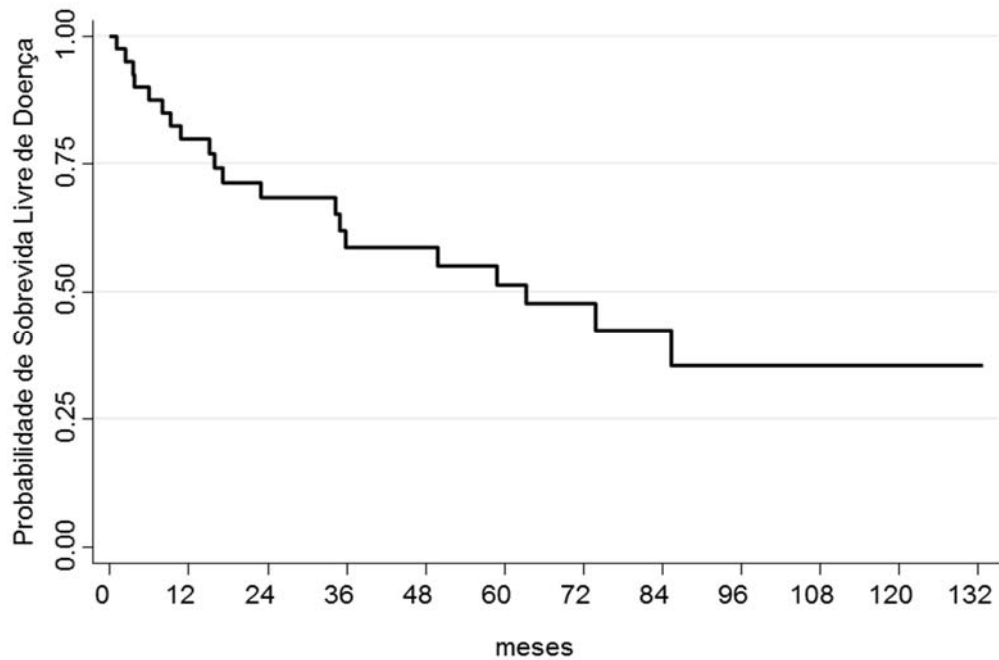


Figura 5 - Probabilidade sobrevida livre de doença

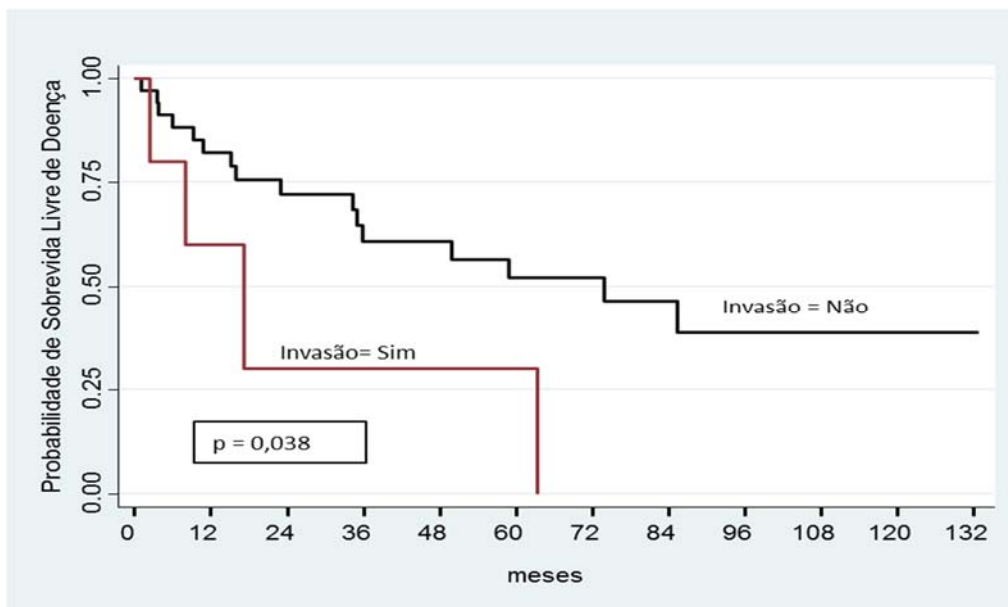


Figura 6 - Probabilidade sobrevida livre de doença relacionada à invasão ocular

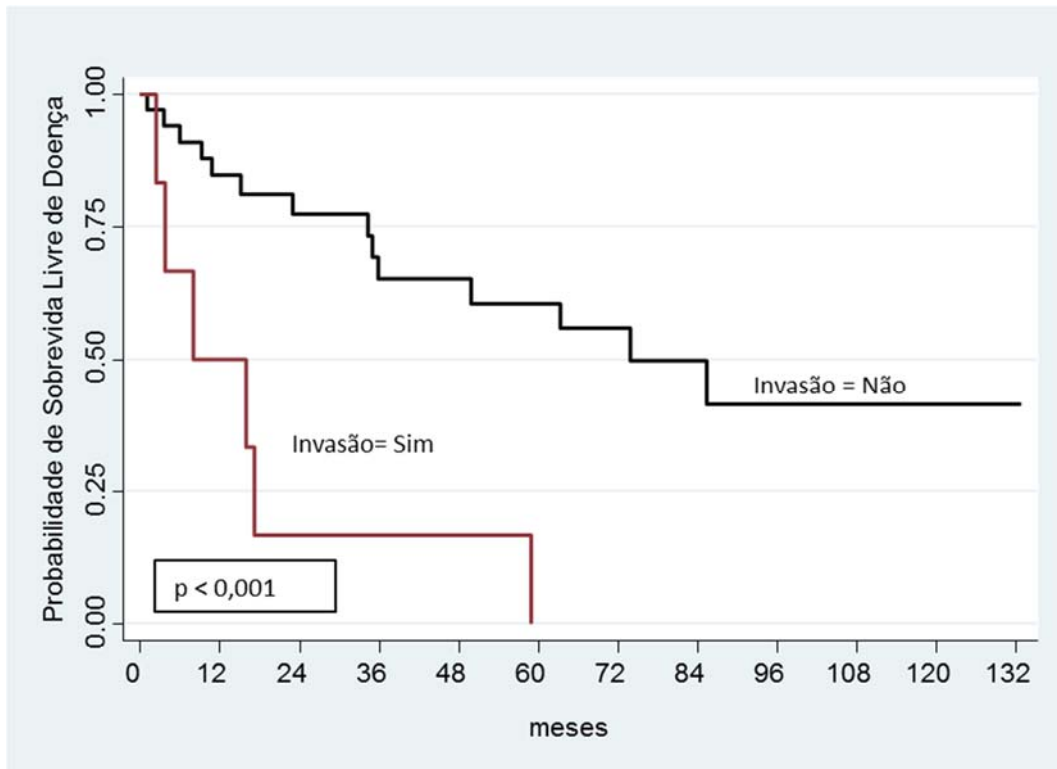


Figura 7 - Probabilidade sobrevida livre de doença relacionada à invasão do nervo óptico

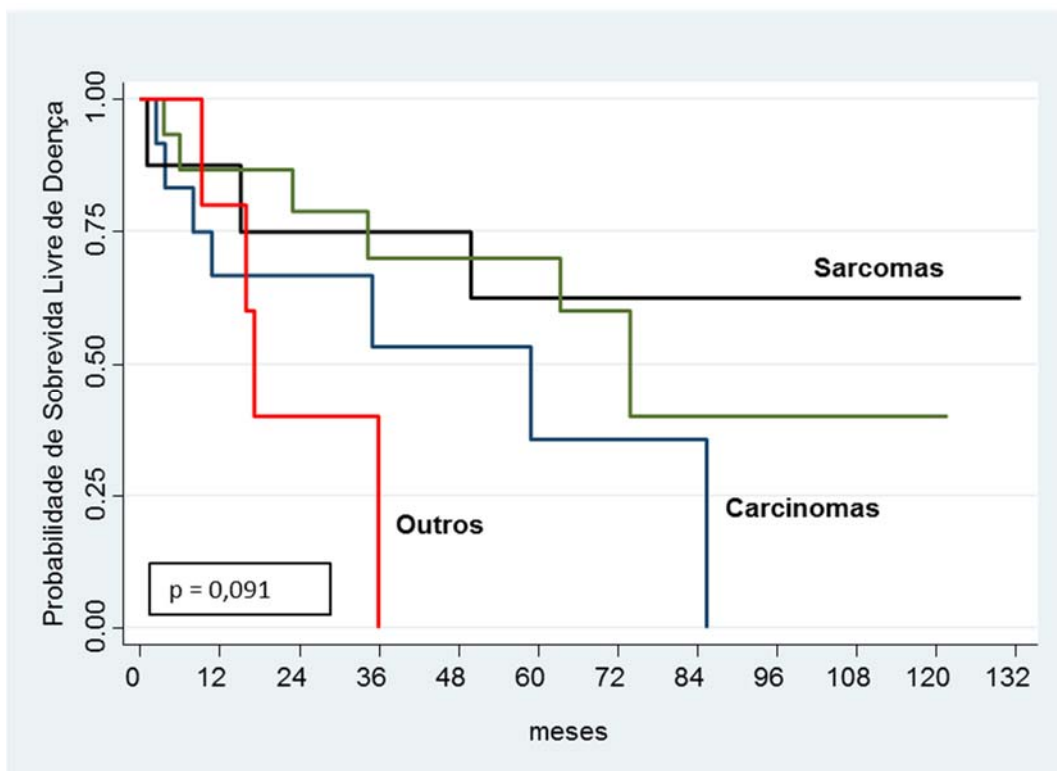


Figura 8 - Probabilidade sobrevida livre de doença relacionada ao tipo histológico

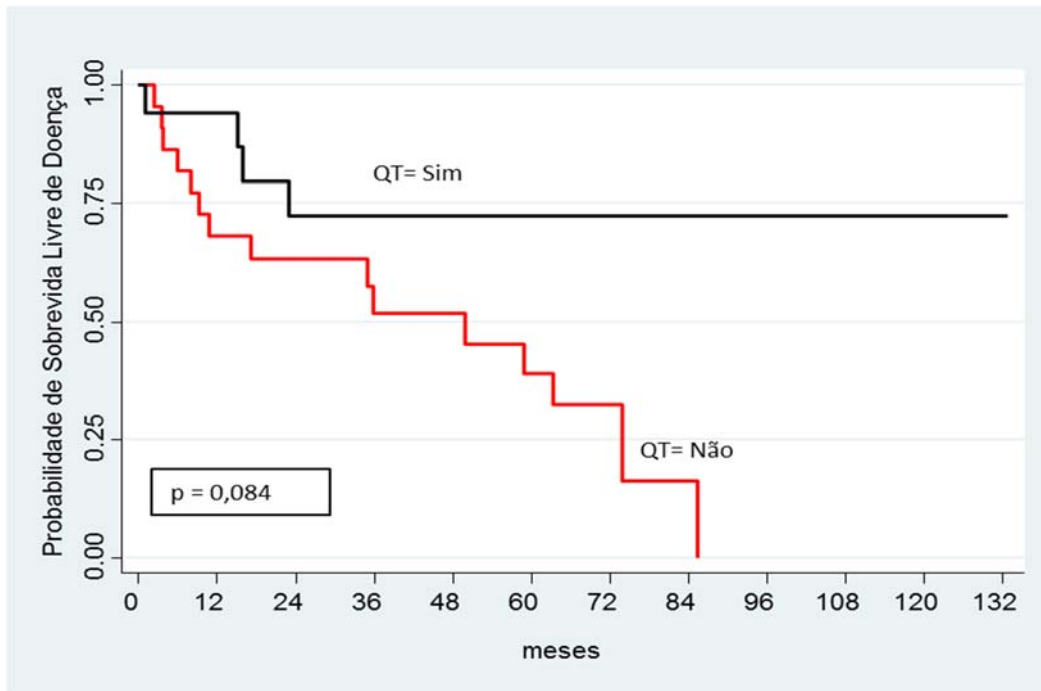


Figura 9 - Probabilidade sobrevida livre de doença relacionada ao uso de QT

Tabela 5 - Probabilidade de sobrevida livre de doença em 5 anos relacionada às características do paciente

Variável	Categoria	N	Probabilidade de Sobrevida Global 5-anos (%)	p-valor
Sobrevida Livre de Doença		41	51,8	
Gênero	Masculino	16	50,5	0,383
	Feminino	25	53,1	
Faixa etária (anos)	≤ 50	20	46,3	0,991
	> 50	21	61,0	
KPS	≤ 80	6	61,4	0,881
	> 80	35	50,3	
Duração da queixa	≤ 7	21	49,8	0,234
	> 7	20	49,2	
Queixa Dor	Não	30	50,3	0,519
	Sim	11	55,9	
Queixa Tumor	Não	23	44,6	0,305
	Sim	18	60,6	
Queixa: Assimetria facial	Não	30	47,7	0,158
	Sim	11	64,8	
Queixa: proptose	Não	20	61,1	0,503
	Sim	21	41,5	
Queixa: diplopia	Não	36	52,2	0,572
	Sim	5	50,0	
Queixa: outros	Não	25	62,3	0,131
	Sim	16	36,4	

Quando a soma não é 41, há dados indisponíveis

Tabela 6 - Probabilidade de sobrevida livre de doença em 5 anos relacionada às características do tumor

Variável	Categoria	N	Probabilidade de Sobrevida Global 5-anos (%)	p-valor
Invasão de estruturas adjacentes: infra-orbitária	Não	31	56,1	0,147
	Sim	9	24,3	
Invasão de estruturas adjacentes: globo ocular	Não	35	52,6	0,038
	Sim	5	36,0	
Invasão de estruturas adjacentes: nervo óptico	Não	34	61,3	<0,001
	Sim	6	0,0	
Invasão de estruturas adjacentes: óssea	Não	32	56,3	0,282
	Sim	8	30,0	
Tipo histológico	Carcinomas	12	36,4	0,091
	Sarcomas	8	62,5	
	Linfomas	15	69,7	
	Outros	6		
Maior diâmetro	≤ 3	14	38,3	0,256
	> 3	10	0,0	
Maior diâmetro	≤ 2,5	11	26,0	0,830
	> 2,5	13	27,9	
Linfonodos positivos	Não	36	54,7	0,683
	Sim	4	45,0	
Tratamento prévio	Não	31	57,5	0,240
	Sim	7	35,9	
Acesso cirúrgico *	1	2	0,0	0,630 *
	3	11	46,1	
	5	8	21,4	
Margens cirúrgicas	Não	14	27,4	0,837
	Sim	7	26,8	
RT	Não	8	63,6	0,341
	Sim	32	51,0	
QT	Não	23	39,6	0,084
	Sim	17	72,9	

* p-valor excluindo categoria acesso cirúrgico = 1

p-valor obtido pelo teste de *logrank*

Quando a soma não é 41, para o total de casos ou 21, para casos cirúrgicos, há dados indisponíveis

As Tabelas 7, 8 e 9 contêm os dados dos portadores de linfoma, carcinoma e sarcoma, respectivamente.

Tabela 7 - Características dos portadores de linfoma

Idade	Gênero	KPS	DQ	IE	SG	SLD
63	Feminino	90	6	0	121	121
35	Masculino	90	12	*	68	68
75	Feminino	90	5	0	8	8
76	Masculino	90	4	0	50	22
79	Feminino	90	7	0	96	73
41	Masculino	90	18	0	75	34
55	Feminino	90	12	0	22	6
92	Feminino	80	26	0	43	43
63	Feminino	90	12	0	72	72
48	Feminino	90	12	0	63	63
65	Feminino	90	8	0	26	26
60	Masculino	90	1	0	81	3
69	Feminino	90	48	0	82	82
82	Masculino	90	12	0	11	11
88	Masculino	90	6	0	83	63

DQ: duração da queixa em meses

IE: invasão de estruturas

SG: sobrevida global em meses

SLD: sobrevida livre de doença em meses

*: dado indisponível

Tabela 8 - Características dos portadores de carcinoma

Idade	Gênero	KPS	DQ	IE	SG	SLD
34	Feminino	90	18	1	150	58
67	Masculino	90	4	1	10	2
37	Feminino	90	5	1	26	10
27	Feminino	90	12	1	26	9
58	Feminino	90	24	1	14	14
44	Feminino	90	36	1	85	36
61	Masculino	90	17	1	37	37
47	Masculino	90	12	0	30	30
74	Feminino	80	2	0	63	63
42	Masculino	80	1	1	91	85
67	Masculino	80	6	0	8	8
74	Feminino	90	6	0	12	12
31	Feminino	90	6	0	12	3
57	Masculino	90	10	0	42	35

DQ: duração da queixa em meses

IE: invasão de estruturas

SG: sobrevida global em meses

SLD: sobrevida livre de doença em meses

Tabela 9 - Características dos portadores de sarcoma

Idade	Gênero	KPS	DQ	IE	SG	SLD
5	Feminino	90	1,5	0	132	132
6	Masculino	90	22	0	96	96
7	Feminino	90	2	0	75	75
6	Masculino	90	1	0	105	105
3	Feminino	90	2	0	86	86
19	Feminino	90	11	0	71	49
32	Feminino	90	1	0	22	15
9	Masculino	90	1	0	104	1

DQ: duração da queixa em meses

IE: invasão de estruturas

SG: sobrevida global em meses

SLD: sobrevida livre de doença em meses

5 DISCUSSÃO

Os tumores malignos primários da órbita, apesar de serem raros, apresentam grande variedade de tipos histológicos, são de difícil diagnóstico e seu tratamento pode causar deformidades funcionais e estéticas irreparáveis, o que leva à estigmatização dos pacientes portadores de tumores orbitários, com consequências psicossociais de diferentes gravidades.

Neste levantamento, foram incluídos 41 casos de tumores malignos primários de órbita tratados ao longo de 11 anos. A idade média dos pacientes estudados foi 48,3 anos, variando entre 2 e 92 anos. Dentre os casos analisados, 51,2% destes apresentavam idade acima de 50 anos. Foi registrada maior incidência de tumores no gênero feminino, o que correspondeu a 61% dos casos. Além disto, o linfoma foi o tipo histológico mais frequente, estando presente em 36,5% dos casos. O segundo tipo histológico mais frequente foi o carcinoma que ocorreu em 34,1% dos casos, seguido pelo sarcoma (19,5% dos casos).

MARGO et al. (1998) analisaram 314 casos de tumores malignos de órbita com base nos dados do *Florida Cancer Registry*, tratados entre 1981 e 1993. Também nesse estudo o linfoma foi o tipo histológico mais frequente (173 casos, 55,0%), seguido pelo carcinoma (77 casos, 24,5%), melanoma e rabdomyossarcoma. A idade média foi de 70 anos.

Em estudo mais recente, de HASSAN et al. (2014), baseado nos dados do programa SEER do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, foram analisados 2180 casos de tumores primários de órbita, conjuntiva e glândula lacrimal

ocorridos entre 1996 e 2005 e foram registrados linfoma em 1439 casos (66%), carcinoma em 479 casos (22%), melanoma em 196 casos (9%) e rabdomiossarcoma em 65 casos (3%). O rabdomiossarcoma ocorreu apenas em pacientes até 19 anos de idade. Em 79,8% dos casos analisados, a idade era acima de 50 anos. Não houve diferença significativa entre os gêneros, sendo 50,3% de homens e 49,7% de mulheres.

Já no estudo de KOOPMAN et al. (2011), que avaliou 367 casos de câncer de órbita registrados na Holanda, entre 1989 e 2006, o linfoma foi ainda mais incidente que nas casuísticas citadas anteriormente, ocorrendo em 67% dos casos, seguido por rabdomiossarcoma (12%), adenocarcinoma (6%) e carcinoma adenoide cístico (5%). A média de idade observada foi de 66 anos, variando entre 2 e 92 anos.

A maior incidência de linfomas nessas casuísticas, em relação a esta, pode estar relacionada à maior faixa etária apresentada nas demais casuísticas, pois os linfomas são mais frequentes em pacientes entre 6ª e 7ª décadas de vida. Além disto, por ser o carcinoma adenoide cístico mais frequentes em mulheres e por este ter sido o tumor epitelial mais frequente nesta casuística, isto pode relacionar-se à maior presença de carcinoma nesta casuística, em relação aos demais estudos citados.

Raramente, o melanoma primário ocorre na órbita, onde melanócitos são, usualmente, ausentes. Essas neoplasias originam-se de restos congênitos de células da crista neural localizados nos componentes orbitários, principalmente, nervos ciliares, veias emissárias da esclera ou leptomeninges do nervo óptico e, também, ninhos de melanócitos ectópicos intraorbitários. O melanoma primário de órbita é agressivo, podendo ter evolução fatal, sendo suspeitado quando não há evidência de melanose ocular congênita e achados histológicos que definam comprometimento da conjuntiva, estruturas intraoculares ou pele e mucosa de áreas adjacentes por melanoma ou

presença de melanoma em sítios à distância; devendo ser investigado por meio de biópsia e imuno-histoquímica (DELANEY et al. 2004; PATROCÍNIO et al. 2006; BAINS et al. 2016; ROSE et al. 2017; ROSE et al. 2018). Além disto, a avaliação do perfil genético desses tumores pode ser importante no diagnóstico diferencial com neoplasias secundárias ou metastáticas (ROSE et al. 2018; MUDHAR et al. 2019).

Neste levantamento, havia 2 casos de melanoma, em pacientes idosos (73 e 77 anos), que apresentavam grande componente tumoral póstero-lateral e envolvimento maciço do nervo óptico, o que sugeriu melanoma primário da órbita. Entretanto, ao estudo anatomopatológico, ambos os casos apresentavam comprometimento intraocular; sendo necessária avaliação mais detalhada, com provável estudo do perfil genético, o que não faz parte da metodologia deste estudo.

O tempo médio de queixa, desta casuística, foi de 11,4 meses, variando ente 1 e 60 meses. Já, o tempo médio entre o início dos sintomas e a consulta nos centros participantes foi de 12,4 meses. Esses longos períodos podem ter contribuído para se ter, neste levantamento, tumores com comprometimento de estruturas intraorbitárias e adjacentes, o que resulta em necessidade de tratamento cirúrgico complexo e ampliado às estruturas comprometidas, além da indicação de tratamento multimodal.

O tratamento mais comum para os tumores malignos da órbita, especialmente os tumores da glândula lacrimal, é a exenteração da órbita, que pode ser alargada à parede óssea e outras áreas vizinhas e, de acordo com o comprometimento de estruturas adjacentes e características do tumor, pode ser necessária a adjuvância com outras modalidades de tratamento oncológico. Apesar da deformidade estética e funcional produzida, a exenteração de órbita tem potencial de ser curativa e foi realizada em 23,9% dos casos relatados por PFÖRTNER et al. (2014).

Nesta casuística, dos 21 (51,2%) casos que foram submetidos a tratamento cirúrgico, 19 (90,5%) foram submetidos a cirurgias complexas e estendidas, sendo 11 (52,4%) exenterações de órbita e 8 (38,1%) acessos combinados, que compreendem ressecção do tumor estendida à sinusectomia ou à base do crânio e à ressecção de pele ou de áreas de fossa nasal comprometidas. Portanto, 90,5% dos pacientes com indicação de ressecção cirúrgica dos tumores, foram submetidos a cirurgias extensas, com necessidade de reconstruções complexas, que resultaram em perda funcional da visão e importante deformidade estética.

O diagnóstico precoce é a melhor possibilidade de preservação da função e de resultado estético que corresponda às expectativas dos pacientes. Neste estudo, o tempo entre os primeiros sintomas e a consulta em centro especializado variou entre 1 e 60 meses, com média de 12,4 meses. Esse longo período para início de tratamento especializado, provavelmente, levou à necessidade de indicação de cirurgias mais extensas, como exenteração e exenteração alargada de órbita, impossibilitando a manutenção do olho e de sua função (PFÖRTNER et al 2104; HASSAN et al. 2014; TAO et al. 2016; HOLLIDAY et al. 2016).

A preservação da visão é uma preocupação constante no tratamento dos tumores orbitários e deve sempre ser avaliada no pré e transoperatórios. Mas apenas casos selecionados de tumores malignos orbitários iniciais podem ser tratados por cirurgias conservadoras, como a ressecção do tumor por orbitotomia e manutenção do olho e de sua função. Nos tumores iniciais, as cirurgias extensas, como a exenteração de órbita, não trazem benefícios na sobrevida, além de resultarem em perda funcional e deformidade facial significativa. Seguindo essa tendência, o tratamento multidisciplinar tem sido cada vez mais empregado, a fim de obter controle tumoral

por meio de ressecções cirúrgicas menos extensas combinadas com radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes (ESMAELI et al. 2016; HOLLIDAY et al. 2016).

Neste estudo, a orbitotomia com preservação do globo ocular e da função visual foi realizada em apenas 2 casos de tumores iniciais. Esta reduzida quantidade de tratamentos cirúrgicos conservadores pode estar relacionada à presença de invasão de estruturas intraorbitárias e estruturas adjacentes, como invasão óssea (19,5% dos casos), invasão do nervo óptico (14,5%) e invasão do olho (12,5%).

Um dos casos tratados com ressecção de tumor por orbitotomia era um condrossarcoma, que também recebeu radioterapia adjuvante. Este paciente apresentou perda parcial da visão e permaneceu livre de doença por 4 anos e 9 meses, quando foi diagnosticada recidiva à distância, a qual foi tratada com quimioterapia. Após 1 ano e 10 meses, este paciente evoluiu com óbito pela doença. O outro caso, era de um portador de astrocitoma intraorbitário, que foi submetido à cirurgia seguida por quimioterapia adjuvante. Neste caso, a visão foi totalmente comprometida e houve recidiva local, 1 ano e 4 meses após o término da quimioterapia. Foi realizada outra cirurgia para ressecção local da recidiva. Entretanto, este paciente teve perda de seguimento e não se tem mais informações adicionais.

A sobrevida global em 5 anos, alcançada neste estudo, foi de 69,8%. Os fatores prognósticos significantes relacionados foram dor, invasão ocular e *performance status*. Por sua vez, a taxa de sobrevida livre de doença alcançou 51,8%, em 5 anos, tendo como fatores significantes as invasões de olho e de nervo óptico, além do uso de quimioterapia em algum momento do tratamento sobre o caso.

HASSAN et al. (2014) relataram sobrevida global em 5 anos de 72,2%. As taxas de sobrevida foram mais elevadas (89,8%) em pacientes com até 19 anos de

idade e em pacientes com 20 a 49 anos (92%). Já na faixa etária acima de 50 anos, a taxa de sobrevida foi de 67,0%. Foi registrada melhor sobrevida de linfomas em relação a carcinomas. Assim, o linfoma foi considerado um fator prognóstico relacionado à sobrevida global. Já o carcinoma, relaciona-se com sobrevida global apenas nos pacientes acima de 50 anos de idade.

A maior incidência de linfomas, na casuística de Hassan et al, pode estar relacionada ao registro de sobrevida global mais elevada (72,2%) em relação à sobrevida global alcançada neste levantamento (69,8%).

Mesmo com participação de 2 centros de referência em oncologia, onde foram coletados dados por um período de 11 anos, este estudo tem como limitação o reduzido número de casos. Esse fato relaciona-se com a raridade dos tumores primários de órbita. A grande maioria dos tumores que comprometiam a órbita, no levantamento inicial, não foi incluída no estudo, pois eram primários de áreas adjacentes e invadiram a órbita por contiguidade.

Também, devido ao reduzido número de casos, foram incluídas neoplasias linfoproliferativas juntamente com tumores sólidos. Além disso, dentre os tumores sólidos, há tipos histológicos diversos, que ocorrem em diferentes faixas etárias e que apresentam comportamento biológico, modalidades de tratamento e prognóstico distintos.

Geralmente, os estudos com maior casuística limitam-se a relatar apenas os tipos histológicos encontrados e/ou as faixas etárias em que esses tumores ocorrem. Poucos são os estudos que relatam dados de sobrevida e de incidência. SHIKISHIMMA et al. (2006), avaliaram dados de 104 pacientes tratados em período

de 19 anos, compreendido entre setembro de 1983 e agosto de 2002; entretanto, foram incluídos tumores benignos e malignos, além de doenças inflamatórias.

KOOPMAN et al. (2011) analisaram dados de 367 portadores de tumores malignos primários da órbita, não sendo incluídos outros tipos de tumores ou doenças benignas. Mas o período do estudo foi maior em relação a este estudo, correspondendo a 18 anos, compreendidos entre 1989 e 2006.

HASSAN et al. (2014), publicaram estudo com 2180 casos. Entretanto, foram incluídos dados coletados referentes a 18 estados dos Estados Unidos. Além dos tumores malignos primários de órbita, também foram incluídos casos de tumores originados em conjuntiva.

A maior relevância deste estudo é conter apenas casos de tumores malignos primários de órbita, tratados em um período limitado de tempo, com condutas terapêuticas padronizadas e em centros especializados no tratamento de câncer. Assim, foi possível conhecer os tipos histológicos mais frequentes e analisar dados de sobrevida dos pacientes analisados.

O conhecimento das doenças orbitárias e do seu tratamento tem evoluído, constantemente, nos últimos anos (SANTOS et al. 2010). Entretanto, ainda existe pouco conhecimento sobre os tumores orbitários, dificuldades no diagnóstico e controvérsias terapêuticas; não havendo tratamento padrão para cada diferente tipo de tumor que compromete a órbita. Por isso, considera-se relevante a realização de estudos prospectivos e multi-institucionais que possam definir propedêutica adequada e que visem o diagnóstico precoce, além de analisar a resposta às diferentes modalidades terapêuticas e avaliar não só dados de sobrevida, mas também, dados funcionais e de qualidade de vida.

6 CONCLUSÃO

Os linfomas foram os tumores malignos primários da órbita mais frequentes, seguido por carcinomas e sarcomas.

Os fatores prognósticos relacionados à sobrevida global foram o KPS, a presença de dor e de invasão ocular.

Os fatores prognósticos significativamente associados com a sobrevida livre de doença foram a invasão ocular e de nervo óptico, tipo histológico e o uso de QT.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agrawal P, Dey P, Lal A. Fine-needle aspiration cytology of orbital and eyelid lesions. **Diagn Cytopathol** 2013; 41:1000-11.

Ahmad S, Esmaeli B. Metastatic tumors of orbit and ocular adnexa. **Curr Opin Ophthalmol** 2007; 18:405-13.

Alberti W. Acute and late side effects of radiotherapy for ocular disease: an over-view. **Front Radiat Ther Oncol** 1997; 30:281-6.

Aviv R, Miszkiel K. Orbital imaging: part 2. Intraorbital pathology. **Clin Radiol** 2005; 60:288-307.

Bains S, Kim U, Shanti R. Orbital melanoma with calcification: a diagnostic dilemma. **Indian Journal of Ophthalmology** 2016; 64(12)932-34.

Barbosa J. **Surgical treatment of head and neck tumors**. Grune & Stratton, 1974. Tumors of the orbital region; 228-44.

Bonanno A, Esmaeli B, Fingeret MC, Nelson DV, Weber RS. Social challenges of cancer patients with orbitofacial disfigurement. **Ophthal Plast Reconstr Surg** 2010; 26:18-22.

Char D. **Tumors of the eye and ocular adnexa**. BC Decker Inc; 2001. Orbital therapy; p 446-67.

Delaney Y, Hague S, McDonald B. Aggressive primary orbital melanoma in a young white man with no predisposing ocular features. **Arch Ophthalmol** 2004; 122:118-21.

Dropkin M. Body image and quality of life after head and neck cancer surgery. **Cancer Practice** 1999; 7:309-13.

Eldesouky M, Elbakary M. Clinical and imaging characteristics of orbital metastatic lesions among egyptian patients. **Clin Ophthalmol** 2015; 9:1683-7.

el-Zayadi A, Basdran H, Barakat E. Hepatocellular carcinoma in Egypt: a single center study over a decade. **World Gastroenterol** 2005; 11:5193-8.

Esmaeli B, Yin V, Hanna E. Eye-sparing multidisciplinary approach for the management of lacrimal gland carcinoma. **Head Neck** 2016; 38:1258-62.

Finger P. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. **Surv Ophthalmol** 2009; 54:545-68.

Freedman A, Reiman H, Woods J. Soft-tissue sarcomas of the head and neck. **Am J Surg** 1989; 158:367-72.

Garrity J, Henderson J, Cameron J. **Hendersosn's orbital tumors**. 4^a ed. New York: Raen Press: 2007. Metastatic carcinoma; p.33-26.

Hanna E, De Monte F. **Comprehensive management of skull base tumors**. Informa Healthcare, 2009. Surgical management of tumors of the nasal cavity, paranasal sinus, orbit, and anterior skull base; p.227-65.

Hassan W, Alfaar A, Bakry M. Orbital tumors in USA: difference in survival patterns. **Cancer Epidemiol** 2014; 38:515-22.

Hassan W, Bakry M, Hassa H. Incidence of orbital, conjuntival and lacrimal gland malignant tumors in USA from Surveillance, Epidemiology and End Results, 1973-2009. **Int J Ophthalmol** 2016; 9:12.

Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. **Oral Oncol** 2002; 38:450-9.

Holliday E, Esmaeli B, Pinckard J. A multidisciplinary orbit-sparing treatment approach that includes proton therapy for epithelial tumors of the orbit and the ocular adnexa. **Int J Radiation Oncol Biol Phys** 2016; 95:344-52.

Honavar S, Manjandavida F. Recent advances in orbital tumors- a review of publications from 2014-2016. **Asia Pac J Ophthalmol (Phila)** 2017; 6:153-8.

Huang Y, Liang W, Tsai CC. Comparison of the clinical characteristic and outcome of benign and malignant eyelid tumors: an analysis of 4521 eyelid tumors in a tertiary medical center. **BioMed Res Int** 2015, 2015:453091.

Kanski J, Bowling B. **Oftalmologia clinica uma abordagem sistemática**. 7^a ed. São Paulo: Elsevier; 2012.

Karnofsky, D, Burchenal J. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. Columbia University Press, 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; p. 196-205.

Karoney M, Siika A. Hepatitis C virus (HCV) infection in Africa: a review. **Pan Afr Med J** 2013; 14:44.

Kobayashi K, Taisuke M, Matsumoto F. Impact of microscopic orbital periosteum invasion in orbital preservation surgery. **Jap J Clin Oncol** 2017; 47:321-27.

Koopman J; van der Loo M; van Dijk M. Incidence of primary malignant orbital tumours in the Netherlands. **Eye** 2011; 25:461-5.

Lehman E, Wilson M. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. **J Viral Hepat** 2009; 16:650-58.

Margo C, Mulla Z. Malignant tumors of the orbit. **Ophthalmology** 1998; 105:185-90.

Mudhar H, Doherty R, Salvi S. Genetic profiling of primary orbital melanoma. **Ophthalmology** 2019; 126:1045-52.

Myers E, Carrau R, Eibling D. **Operative otolaryngology head and neck surgery**. 2ª ed. Saunders Elsevier; 2008. Orbital exenteration; p.261.

Myers E, Suen J, Myers J, Hanna E. **Cancer of the head and neck**. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. Cancer of the nasal cavity, paranasal sinuses and orbit; p.155-205.

Nambiar K, Ajith P, Arjunan A. Unilateral proptosis as the initial manifestation of malignancy. **J Egyptian Nat Cancer Inst** 2017; 29:159-61.

Ognjanovic S, Linabery A, Charbonneau B. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. **Cancer** 2009; 115:4218-26.

Patrocínio L, Lourenço C, Silva C. Melanoma maligno primário da órbita. **Rev Bras Otorrinolaringol** 2006; 72(5):716.

Pförtner R, Mohr C, Daamen J. Orbital Tumors: operative and therapeutic strategies. **Facial Plast Surg** 2014; 30:570-7.

Rose A, Luther P, Jayasena C. Primary orbital melanoma: presentation, treatment, and long-term outcomes for 13 patients. **Frontiers in Oncology** 2017; 7:316.

Rose A, Luo R, Radia U. Detection of mutation in SF3B1, EIF1AX and GNAQ in primary orbital melanoma by candidate gene analysis. **BMC Cancer** 2018; 18:1262.

Santos R, Damasceno R, de Pontes F. Ten-year follow-up of a case series of primary epithelial neoplasm of the lacrimal gland: clinical features, surgical treatment and histopathological findings. **Arq Bras Oftalmol** 2010; 73:33-9.

Shikishima K, Kawai K, Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. **Clin Exper Ophthalmol** 2006; 34:239-44.

Shinder S, Al-Zubidi N, Esmaeli B. Survey of orbital tumors at a comprehensive cancer center in the United States. **Head Neck** 2011; 10:610-14.

Schwarcz R, Coupland S, Finger P. Cancer of the orbit and adnexa. **Am J Clin Oncol** 2013; 36:197-205.

Taylor D, Guota D, Dalley R. Orbital neoplasms in adult: clinical, radiologic review. **Radiographics** 2013; 33:1739-58.

Tao R, Ma D, Taklar V. Orbital Carcinoma treated with adjuvant intensity-modulated radiation therapy. **Head Neck** 2016; 38 Suppl 1:E580-7.

Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T. Soft tissue sarcoma in Osaka, Japan (1962-1985): review of 290 cases. **Jpn J Clin Oncol** 1988; 18:231-4.

Valenzuela A, Archibald C, Fleming B. Orbital Metastasis: clinical features, management and outcome. **Orbit** 2009; 28:153-9.

Weizman N, Horowitz G, Gil Z. Surgical Management of tumors involving the orbit. **JAMA Otolaryngol Neck Surg** 2013; 139:841-46.

Yan J, Gao S. Metastatic orbital tumors in southern China during an 18-year period. **Arch Clin Exp Ophthalmol** 2011; 24:1387-93.

Yeh M, Daniel H, Torbenson M. Hepatitis C - associated hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers. **Mod Pathol** 2010; 23:276-83.

Yarovoy A, Bulgakova E, Shatskikh A. Core needle biopsy of orbital tumors. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 2013; 251:2057-61.

Anexo 1 - Aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 13 de fevereiro de 2015.

**Ao
Dr. Luiz Paulo Kowalski
Aluna: Maria Cristina Matteotti Geraldo (Doutorado)**

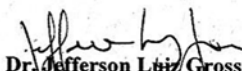
**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1964/14
"Estudo da frequência e do tratamento dos tumores malignos primários da órbita"**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 10/02/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 07/10/2014, **aprovaram** a realização do projeto (datado de 16 de setembro de 2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da frequência e do tratamento dos tumores malignos primários da órbita

Pesquisador: Maria Cristina Matteotti Geraldo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 36607914.0.2001.5274

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.068.294

Apresentação do Projeto:

Conforme descrito em Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.996.721, datado de 03 de Abril de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme descrito em Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.996.721, datado de 03 de Abril de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informado pelo pesquisador:

RISCOS:

Neste estudo há risco de quebra de confidencialidade e privacidade de dados

BENEFÍCIOS:

Identificar tipos mais frequentes de tumores malignos primários da órbita e as formas de tratamento com melhores resultados quanto a sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.068.294

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme descrito em Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.996.721, datado de 03 de Abril de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme descrito em Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.996.721, datado de 03 de Abril de 2017.

Recomendações:

Conforme descrito em Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.996.721, datado de 03 de Abril de 2017.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

4. Quando aos dados da PB (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_759816.pdf):

4.1. No item riscos está descrito "Não se aplica", entretanto, de acordo com a Resolução 466/12 toda pesquisa envolve riscos, em suas distintas variações. As pesquisas sempre envolvem por exemplo, riscos de quebra de confidencialidade e privacidade de dados. Solicita-se adequação.

RESPOSTA 1: "Será feita alteração quanto aos riscos, considerando-se que há risco de quebra de confidencialidade e privacidade de dados"

ANALISE 1: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA (Não houve alteração do campo "riscos" na PB ou no Projeto revisado apresentado).

RESPOSTA 2:"Seguindo orientação do CEP do INCA visto que o campo referente a Riscos na Plataforma Brasil está desabilitado por tratar-se de estudo multicêntrico, a alteração quanto aos riscos foi feita no projeto de pesquisa. Esta encontra-se em Método e grafada em negrito".

ANALISE 2: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Folha de rosto:

5.1. A Folha de rosto foi postada na PB em 02/05/2017, no processo de resolução de pendências do Parecer 1.996.721. O campo de assinatura do responsável pela instituição INCA foi assinado pela Pesquisadora deste projeto. Este campo deve ser assinado pelo Diretor Geral do INCA ou Diretor da unidade HC I. Solicita-se adequação.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.068.294

RESPOSTA 1: "Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: foi assinada adequadamente e anexada à Plataforma Brasil"

ANALISE 1: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_759816.pdf	11/05/2017 12:23:12		Aceito
Outros	INCA_Resposta2_Parecer_INCA2.doc	11/05/2017 12:22:36	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Projeto2_Orbita_INCA.doc	11/05/2017 12:20:20	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_INCA.pdf	08/05/2017 22:27:28	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	INCA_Resposta_parecer_INCA.pdf	02/05/2017 14:53:17	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Orbita_INCA.doc	02/05/2017 01:52:18	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	CEP_ACC_acProjects.pdf	19/04/2017 13:17:07	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	23/03/2017 00:33:51	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Termo.pdf	23/03/2017 00:23:24	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Submissao_INCAV.pdf	23/03/2017 00:15:45	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Submissao_INCAIV.pdf	23/03/2017 00:14:53	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Submissao_INCAIII.pdf	23/03/2017 00:14:15	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-002
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.068.294

Outros	Submissao_INCAII.pdf	23/03/2017 00:13:14	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	Submissao_INCAI.pdf	23/03/2017 00:12:27	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	CEP_Emenda_Orbita.pdf	23/06/2016 06:44:30	Maria Cristina Matteotti Geraldo	Aceito
Outros	CEP_DeclAnatPat.pdf	05/01/2015 11:39:00		Aceito
Outros	CEP_CartaResp.pdf	05/01/2015 11:38:17		Aceito
Outros	Projeto orbita_25nov14.doc	05/01/2015 11:37:28		Aceito
Outros	Identificação.pdf	17/09/2014 16:16:30		Aceito
Outros	Infra estrutura.pdf	17/09/2014 16:16:17		Aceito
Outros	Compromisso.pdf	17/09/2014 16:15:57		Aceito
Outros	Ciência.pdf	17/09/2014 16:15:44		Aceito
Outros	Dados Coletados.pdf	17/09/2014 16:15:22		Aceito
Outros	Orçamento.pdf	17/09/2014 16:14:54		Aceito
Outros	Dispensa de consentimento.pdf	17/09/2014 16:14:42		Aceito
Outros	Formulário.pdf	17/09/2014 16:14:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto orbita para CEP-16set14.doc	17/09/2014 16:13:43		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Maio de 2017

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

Apêndice 1 - Ficha de coleta de dados

A.C.Camargo Center–Fundação Antônio Prudente

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia

Análise dos Resultados do Tratamento dos Tumores Malignos Primários da Órbita

1. Número no estudo.....|_|_|
2. Registro Hospitalar.....|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
3. Idade: _____ (anos).....|_|_|
4. Sexo: (1) masculino (2) feminino.....|_|
5. Etnia:|_|
(1) branco (2) negro (3) amarelo (4) pardo (5) outro: _____
6. Profissão: _____
7. Status clínico - KPS.....|_|
8. Duração da queixa: (meses)|_|_|
9. Tipo de queixa:
 - a) Dor: (0) não (1) sim|_|
 - b) Tumor: (0) não (1) sim|_|
 - c) Assimetria facial: (0) não (1) sim|_|
 - d) Déficit nn cranianos: (0) não (1) sim|_|
 - e) Alterações neurológicas: (0) não (1) sim.....|_|
 - f) Amaurose: (0) não (1) sim.....|_|
 - g) Proptose: (0) não (1) sim.....|_|
 - h) Diplopia: (0) não (1) sim.....|_|
 - i) Estrabismo: (0) não (1) sim.....|_|
 - j) Ptose palpebral: (0) não (1) sim.....|_|
 - l) Sensação de pulsação: (0) não (1) sim.....|_|
 - m) Pupila fotorreagente: (0) não (1) sim.....|_|
 - n) Tumor palpável: (0) não (1) sim.....|_|
 - o) Outros achados:.....
10. Localização na órbita: _____

11. Invasão de estruturas adjacentes.....|_|
- a) Invasão infra-orbitária: (0) não (1) sim.....|_|
- b) Invasão de etmoide e fossa nasal: (0) não (1) sim.....|_|
- c) Invasão intracraniana: (0) não (1) meninge (2) seio cavernoso (3) encéfalo (4) outra.....|_|
- d) Invasão do globo ocular: (0) não (1) sim.....|_|
- e) Invasão do nervo óptico: (0) não (1) sim.....|_|
- f) Invasão de fossa infraorbitária: (0) não (1) sim.....|_|
- g) Invasão óssea: (0) não (1) sim.....|_|
12. Avaliação por imagem:.....|_|
- (1) radiografia simples
- (2) US
- (3) TC
- (4) RNM
- (5) PET-CT
13. Presença de metástases:.....|_|
- (0) não (1) sim
- Se sim:.....|_|
- (1) parotídea
- (2) cervical
- (3) distância: _____
14. Biópsia prévia:|_|
- (0) não (1) sim
- Se sim:.....|_|
- (1) transcutânea (2) orbitotomia - subtipo: _____
15. Tipo histológico:.....|_|
- (1) Carcinoma - subtipo: _____
- (2) Sarcoma - subtipo: _____
- (3) Linfoma
- (4) PNET
- (5) Outros – tipo: _____
16. Grau de diferenciação:|_|

(1) Bem diferenciado (1) pouco diferenciado (2) indiferenciado

(3) não se aplica

17. Maior diâmetro do tumor (cm)|_|_|

18. Linfonodos positivos (0) não (1) sim|_|

Se sim

(A) Região parotídea

(B) Região cervical

Localização do linfonodo cervical positivo ipsilateral.....|_|

(1) nível 1 (2) nível 2 (3) nível 3 (4) nível 4 (5) nível 5 (6) não se aplica

Localização do linfonodo positivo contra-lateral.....|_|

(1) nível 1 (2) nível 2 (3) nível 3 (4) nível 4 (5) nível 5 (6) não se aplica

19. Estadiamento clínico (TNM):

Critério T:|_|

(1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4a (5) T4b (6)Tx (7) não se aplica

Critério N:.....|_|

(0) N0 (1) N1 (2) N2a (3) N2b (4) N2c (5) N3 (6) Nx (7) não se aplica

Estadiamento.....|_|

(1) I (2) II (3) III (4) IV

20. Tratamento oncológico prévio:|_|

(0) não (1) sim

Se sim:

(1) cirurgia (2) radioterapia (3) quimioterapia (4) múltiplos

21. Data do primeiro tratamento prévio:|_|_|_|

22. Data da cirurgia no ACC:|_|_|_|

23. Acesso cirúrgico:.....|_|

(1) Orbitotomia – subtipo: _____

(2) Craniano – subtipo: _____

(3) Exenteração orbitária – subtipo: _____

(4) Endonasal: _____

(5) Combinação: _____

24. Margens cirúrgicas.....|_|

(0) livres (1) exíguas (2) comprometidas

25. Esvaziamento cervical:|
- (0) não realizado (1) sim
- Se sim
- Tipo de esvaziamento: _____
- Número de linfonodos positivos:|
- Número de linfonodos dissecados:|
26. Metástase linfonodal.....|
- (0) não (1) sim
27. Local do linfonodo.....|
- (1) nível I (2) nível II (3) nível III (4) nível IV (5) nível V (6) parotídeo
28. Tipo de reconstrução.....|
- (0) não realizada (1) retalho autólogo não vascularizado (2) retalho pericraniogaleal (3) retalho livre microcirúrgico (4) retalhos múltiplos (5) prótese (6) material aloplástico (7) miocutâneo (8) outros: _____
29. Complicações sistêmicas.....|
- (0) não (1) IAM (2) infecção urinária (3) pulmonar (4) renal (5) metabólica (6) TVP (7) outras: _____
30. Complicações locais:.....|
- (0) não (1) sim - tipo: _____
31. RT.....|
- (0) não (1) sim
- Se sim:.....|
- (2) exclusiva
- (3) neoadjuvante
- (4) adjuvante
- (5) concomitante com QT
32. Quimioterapia.....|
- (0) não (1) sim
- Se sim:.....|
- (1) exclusiva
- (2) neoadjuvante
- (3) adjuvante

(4) concomitante com RT

33. Dose local (Gy)|_|_|

34. Dose cervical (Gy)|_|_|

35. Se globo ocular preservado, status da visão:.....

(1) preservada (2) parcialmente comprometida (3) totalmente comprometida

36. Recidiva:|_|

(0) não (1) local (2) regional ipsilateral (3) regional contra-lateral (4)distância: __

37.Data da recidiva.....|_|_|_|

38. Tratamento da recidiva:|_|

(0) ressecção local (2) ressecção de recidiva cervical (3) RT (4) braquiterapia (5)
QT (6) outra: _____

39. Número do anátomo-patológico:|_|_|_|

40. Data da última informação:|_|_|_|

41. Situação da última informação:|_|

(1) vivo sem doença (2) vivo com doença (3) morto pela doença (4) morto por
outras causas (5) perdido de vista

Observações: