



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

LUCAS MENDONÇA AMORIM

**CARCINOMA SIRINGOMATOSO:
REVISÃO DE LITERATURA E SÉRIE DE CASOS**

**Rio de Janeiro
2024**

LUCAS MENDONÇA AMORIM

**CARCINOMA SIRINGOMATOSO:
REVISÃO DA LITERATURA E SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Orientador: Dr. Cícero Luiz Cunha Martins

Revisão: Prof^a. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

A524c Amorim, Lucas Mendonça.

Carcinoma siringomatoso: revisão da literatura e série de casos. / Lucas Mendonça Amorim. – Rio de Janeiro, 2024.
25 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Cícero Luiz Cunha Martins.
Revisão: Prof^ª. Dra. Shirley Burburan.

1. carcinoma siringomatoso. 2. carcinoma microcístico anexial. 3. células écrinas. 4. neoplasias cutâneas. 5. cirurgia de Mohs. 6. aplicações da epidemiologia. I. Martins, Cícero Luiz Cunha (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 56

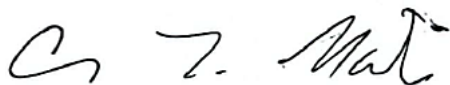
LUCAS MENDONÇA AMORIM

Carcinoma siringomatoso: revisão da literatura e série de casos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em: 23 de Julho de 2024

Banca examinadora:



DR. CICERO MARTINS
Oncologia
CRM 52.87482-5

Nome do Avaliador

Documento assinado digitalmente
gov.br CRISTIANO GUEDES DUQUE
Data: 02/09/2024 18:52:24-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Rio de Janeiro

2024

RESUMO

AMORIM, Lucas Mendonça. **Carcinoma siringomatoso**: revisão da literatura e série de casos. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O Carcinoma Siringomatoso ou Carcinoma Microcístico Anexial, é uma neoplasia maligna cutânea rara, de origem nas células écrinas, de comportamento agressivo, com padrão de crescimento insidioso, porém destrutivo e invasivo à planos profundos. Tratamento baseia-se na ressecção total da lesão por excisão ampla, tendo como a cirurgia micrográfica de Mohs a técnica com melhores resultados. A radioterapia é utilizada no contexto adjuvante ou paliativo. Quanto a quimioterapia, os dados são escassos e inconclusivos, havendo apenas dois relatos de caso na literatura com evidência de resposta terapêutica, um primeiro com Carboplatina mais Paclitaxel e um segundo com S-1. O objetivo deste estudo foi enfatizar a importância na abordagem diagnóstica e terapêutica do carcinoma siringomatoso e a necessidade de mais evidências em relação ao tratamento sistêmico. Foi realizada revisão de literatura de 1982 a 2022 e uma análise retrospectiva de quatro casos clínicos com desfechos distintos. Apresentamos três relatos de casos tratados com cirurgia convencional e que evoluíram ao óbito por outras causas e um caso com progressão de doença a distância em que foi realizada quimioterapia paliativa com Carboplatina e Paclitaxel, porém, que evoluiu ao óbito sem avaliação de resposta ao tratamento. Concluímos que a despeito da cirurgia micrográfica de Mohs ser a técnica mais indicada, foram obtidos bons resultados com abordagem cirúrgica convencional e que além disso, é necessário atribuir uma maior atenção a possibilidade de disseminação sistêmica da doença, com intuito de quando possível, realizar tratamento um sistêmico e contribuir para o melhor entendimento do comportamento da doença.

Palavras-chave: carcinoma siringomatoso; carcinoma microcístico anexial; células écrinas; neoplasia maligna cutânea; cirurgia micrográfica de Mohs.

ABSTRACT

Amorim, Lucas Mendonça. **Syringomatous** Carcinoma: literature review and case series. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro 2024.

Syringomatous Carcinoma or Adnexal Microcystic Carcinoma is a rare cutaneous malignancy, that derives from eccrine cells, with an insidious, but aggressive behavior, showing a destructive and invasive growth pattern in deep planes. Treatment is based on total resection of the lesion by wide excision, with Mohs micrographic surgery, the technique with the best results. Radiotherapy is used in the adjuvant or palliative scenario. Regarding the chemotherapy, data are scarce and inconclusive, with only two case reports in the literature with evidence of therapeutic response, the first with Carboplatin plus Paclitaxel and the second with S-1. The objective of this study is to emphasize the importance of the diagnostic and therapeutic approach to syringomatous carcinoma and the need for more evidence about systemic treatment. A literature review was carried out from 1982 to 2022 and a retrospective analysis of four clinical cases with different outcomes. We present three reports of cases treated with conventional surgery which had died from other causes and one case presented distant disease progression in which palliative chemotherapy with Carboplatin and Paclitaxel was performed, however, evaluated to death without a possible evaluation of response to treatment. We conclude that despite Mohs micrographic surgery be the most indicated technique, good results were obtained with a conventional surgical approach and that, in addition, it is necessary to attend greater attention to the possibility of systemic dissemination of disease, with the aim of, when possible, carrying out systemic treatment and contribute to a better understanding of the behavior of the disease.

Keywords: syringomatous carcinoma; adnexal microcystic carcinoma; eccrine cells; cutaneous malignant neoplasm; Mohs micrographic surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS

CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
CEA	Antígeno Carcinogênico Embrionário
CS	Carcinoma Siringomatoso
CK	Citoqueratinas
CMA	Carcinoma Microcístico Anexial
CMM	Cirurgia Micrográfica de Mohs
EGFR	Receptor de Fator de Crescimento Epitelial
EMA	Antígeno de Membrana Epitelial
EUA	Estados Unidos da América
IHQ	Imunohistoquímica
MTRK	Inibidor de Múltiplos Alvos de Receptor de Tirosina Quinase
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
TED	Tricoepitelioma Desmoplásico
TTF-1	Fator de Transcrição da Tireóide-1
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
3	RELATOS DE CASO	7
3.1	CASO 1.....	7
3.2	CASO 2.....	7
3.3	CASO 3.....	8
3.4	CASO 4.....	8
4	RESULTADOS.....	10
5	DISCUSSÃO.....	12
6	CONCLUSÃO.....	14
	REFERÊNCIAS	15

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Siringomatoso (CS) ou Carcinoma Microcístico Anexial (CMA), é uma neoplasia maligna cutânea agressiva rara, com incidência em cerca de 1,6 a 6,5 por 10⁷ pessoas³¹. Tem origem nas células écrinas, de fisiopatologia não muito bem compreendida. Apresenta-se como uma lesão de características nódulo-císticas ou em placa, majoritariamente em região de cabeça e pescoço, sendo usualmente em face e com padrão de crescimento lento, porém destrutivo e invasivo à planos profundos²⁹. Para seu diagnóstico histopatológico é necessária uma amostra tecidual por biópsia incisional com análise de planos profundos, em que se observa ninhos de filamentos queratinizados, cordões de células basaloides e ductos embebidos num estroma desmoplásico³. A abordagem terapêutica baseia-se em ressecção total da lesão por excisão ampla, tendo com a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) a técnica com melhores resultados³⁰. A radioterapia pode ser utilizada no contexto adjuvante ou paliativo^{29,25} e a respeito da quimioterapia, há na literatura apenas dois relatos de caso com resposta terapêutica, um primeiro com Carboplatina mais Paclitaxel e um segundo com S-1^{8,15}, sem evidência de dados mais robustos.

O objetivo deste estudo é trazer as características clínicas e epidemiológicas, assim como as descrições do manejo terapêutico de tal rara enfermidade através de quatro relatos de casos distintos de um centro de referência oncológica no âmbito da saúde pública no Rio de Janeiro, o Instituto Nacional do Câncer, assim como uma revisão de literatura. E com isso, enfatizar a importância de se investigar progressão de doença a distância em casos com maiores fatores de riscos e cursos prolongados de doença para realizarem tratamentos sistêmicos, gerando mais evidências científicas na literatura.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Carcinoma siringomatoso (CS), também chamado de carcinoma anexial microcístico (MAC), siringoma maligno e carcinoma esclerosante dos ductos sudoríparos, é uma neoplasia maligna cutânea, agressiva, rara, bem diferenciada, com origem nas células écrinas, porém de fisiopatologia não muito compreendida e tendo sido reconhecida e relatada pela primeira vez em 1982 por Goldstein¹⁴.

Coleta de banco de dados por Yu *et al.* (2010)³¹ com relatos entre 1973-2004 evidenciaram 223 casos com incidência em cerca de 1,6 a 6,5 por 10⁷ pessoas e em revisão sistemática publicada por Worley *et al.* (2009), para formação de Guideline prático obtendo coleta de dados de 1990 a 2018 evidenciou a presença de 1968 pacientes dentre 55 estudos³⁰.

Mais comum em indivíduos caucasianos, do sexo feminino e com idade média de 68 anos, porém abrangendo desde os 10 aos 90 e sendo mais frequente entre 50 e 80 anos. Predomina em topografia da cabeça e pescoço, incluindo os lábios, em cerca de 70 a 88%^{20,31}, e particularmente na parte central da face, em 73%²⁹, seguido do couro cabeludo, tronco, ombros, membros superiores e inferiores, em torno de 5 a 10%³¹, e havendo também relato de caso em vulva, seios paranasais, conduto auricular externo e planta do pé²¹.

Como fatores de risco possivelmente relacionados, a exposição a raios UV é aventada pelo maior acometimento de áreas fotoexpostas e no estudo retrospectivo de Chiller *et al.* (2000)⁹ foi encontrado um maior número de casos nos EUA com acometimento no lado esquerdo do corpo, podendo estar associado a fotoexposição no ato de dirigir, e estes dados poderiam ser corroborados a partir do estudo prospectivo australiano de Leibovitch *et al.* (2005)²⁰, onde se dirige no lado direito, porém tal dado não pôde ser conferido, visto que a lateralidade de acometimento não foi documentada no estudo. Vale ressaltar que na revisão sistemática por Worley *et al.* (2009)³⁰ não foi encontrada predileção por lateralidade ou exposição a raio UV³⁰. A exposição prévia a radioterapia também é descrita como fator de risco em diversos relatos de casos, porém sem se apresentar como um potencial agravante ao comportamento da doença, como já previamente presumido^{4,30}. Estado de imunossupressão, devido SIDA, doença linfoproliferativa ou decorrente de tratamentos imunossupressores também são descritos^{6,28,30,32}.

Trata-se de um câncer de baixa mortalidade, com sobrevida global em 10 anos em cerca de 97% segundo Yu *et al.* (2010)³¹ e tendo como causa de morte em grande parte, causas não relacionadas ao câncer, com apenas cerca de 0,1% dos casos relacionados a doença³¹. Dados corroborados com achados mais recentes de King *et al.* (2018) em que demonstraram uma mortalidade de 8% em 5 anos e mortalidade específica a doença de 2%¹⁸. Mostrando que pacientes com Carcinoma Siringomatoso tendem a morrer de causas não oncológicas ou relacionadas a outro tipo de câncer³¹. Apesar disso, apresenta elevada morbidade, visto seu comportamento local agressivo com altas taxas de recorrências locais, chegando a 78% em 3 anos e tendendo a ocorrer dentro de um período de 5 a 96 meses, no caso de recidiva primária e de 3 a 24 meses em recidiva secundária^{7,6,20}. Tais taxas tendem a ser piores quando presentes fatores de riscos significativos, como comprometimento de margens cirúrgicas e invasão perineural³⁰. A presença de invasão perineural tende a ser encontrada em cerca de 80 a 90% dos pacientes que apresentam recidiva tumoral local²⁰.

Apresentam-se ao diagnóstico como uma lesão lisa, não ulcerada, como uma placa endurecida ou cístico-nodular, da coloração da pele ou amarelada²⁹, com tamanho médio ao diagnóstico em torno de 2cm (1,5 cm em Yu *et al.*³¹ e 2,8 cm em Worley *et al.*³⁰) e alcançando até 4 a 7,9 cm em 12% dos casos²⁰. Dados de King *et al.* (2018) evidenciaram um aumento de risco de recidiva em 11% para cada 1cm² a mais de área tumoral¹⁸. Cerca de 30% dos diagnósticos nos estudos advêm de casos recidivados, e esses tendem a ter maior volume tumoral inicial, assim com invasão perineural²⁰.

Possui um padrão de crescimento lento, em torno de 1 a 11 anos^{16,30} (predominando nos primeiros cinco anos em 75%), porém de caráter progressivo, destrutivo e invasivo a planos profundos, como nervos, músculo, tendões, vasos sanguíneos e ossos, tendo elevado potencial em gerar dor local, parestesia e paralisia. Seu comportamento de invasão a planos profundos faz com que ocorra divergência entre sua mensuração por suspeita clínica e o volume real do tumor. Possui rara disseminação linfonodal e muito raramente metástase a distância, em cerca de 0,2% dos casos³⁰.

Entre seus diagnósticos diferenciais incluem-se tumores anexiais benignos como cisto epidermal, epitelioma, sirigoma, tricoepitelioma desmoplásico (DTE), tricoadenoma, e malignas como carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma

basocelular (CBC), carcinoma adenoescamoso, CBC morfeiforme, carcinoma triquilenal, carcinoma siringoide, carcinoma siringoide écrino e até mesmo metástase cutânea de câncer de mama^{20,29}.

Além da importância da suspeita clínica inicial, a análise histopatológica diagnóstica necessita de uma boa amostra tecidual e profunda, preferencialmente em biópsia incisional, para que sejam evitados diagnósticos errôneos, os quais representam cerca de 25 a 50% de casos, principalmente em biópsias superficiais, como em biópsias por *shaving* ou *punch*, em que não representam camada da gordura subcutânea^{3,20}. Erros diagnósticos iniciais e ressecções incompletas levam a estádios de doença mais localmente avançados ou mesmo recidivas mais agressivas, incrementando maior morbidade devido maior propensão a progressão com invasão profunda.

Histopatologicamente caracterizara-se por apresentar células tumorais bem diferenciadas com pouca atipia e pouca ou nenhuma mitose presente¹⁴, possui múltiplas ilhas de células epiteliais basaloides, estruturas ductais e cistos queratinizados, de localização intradérmica, estendendo como finos fios de tumor intercalados com feixes de colágeno. Apresenta tipicamente em componentes profundos, pequenos ninhos e filamentos de células epiteliais basaloides em meio a um denso estroma hialinizado. Fator marcante que ajuda a direcionar seu diagnóstico é a presença de uma zona de transição entre a epiderme e o tumor e comumente, em planos profundos, ocorre invasão perineural e intramuscular^{3,17}. Tais características típicas nas margens mais profundas nos leva a grande importância da amostragem tecidual da gordura subcutânea evitando erros diagnósticos com DTE, siringoma ou CBC moreiforme, os principais mimetizadores do CS.

Usualmente a análise histopatológica por um patologista expert com coloração hematoxilina-eosina tende a ser suficiente para o diagnóstico, entretanto a imunohistoquímica (IHQ) pode auxiliar em casos que os aspectos patológicos levem a incertezas, distinguindo dos diagnósticos diferenciais que mimetizam patologicamente o carcinoma siringomatoso, principalmente quando volume tecidual inadequado para análise, porém a imunohistoquímica não possui sensibilidade ou especificidade suficiente para confirmação diagnóstica de cada entidade de neoplasia anexiais. Os marcadores positivos mais confiáveis são o EMA (antígeno de membrana epitelial) e CEA (antígeno carcinogênico embrionário), que coram suas estruturas ductais e o CEA evidencia a diferenciação ductal no CS, além das citoqueratinas CK15, C17, C5/6

e p63; CK15 também marca para DTE, porém não para CBC ou CEC; CK19 pode ser positivo tanto no CS quanto no DTE; CK20 favorece fortemente DTE e é negativo no CS; p63 apresenta um padrão de marcação periférica nas camadas profundas do CS e difuso no DTE; ouro marcador, Ber-PE4 tende a ser positivo no CBC morfeiforme e negativo no CS, porém, ainda assim relatado em 38% de casos em Hoang *et al.*¹⁷. Sendo assim, a utilização de IHQ para diferenciação diagnóstica necessita de bastante cautela em sua interpretação de marcadores que podem ter resultados conflitantes.

Tem com base terapêutica a necessidade por uma abordagem cirúrgica com excisão completa da lesão obtida com margens negativas. Para isso, usualmente é empregado dois métodos cirúrgicos distintos, a excisão ampla convencional e a CMM. Na primeira é realizada uma excisão elíptica fusiforme com uma margem ampla de tecido sadio, com recomendações de 2cm de margem periférica e uma margem mínima para a fáscia³⁰. E o segundo se trata de uma cirurgia microscopicamente controlada em que a peça cirúrgica é marcada sistemicamente e submetida a cortes horizontais em congelação com avaliação microscópica das margens laterais e profundas do corte. Caso haja acometimento focal de margem, é realizada a identificação e localização, permitindo nova exérese e cada nova exérese é denominada como um estágio cirúrgico. Se tratando de uma enfermidade com características de crescimento subclínico, em que há uma necessidade de excisão tecidual maior que o esperado clinicamente, com maior representação de planos cirúrgicos profundos, a ressecção cirúrgica por CMM para o CS tende a necessitar de mais estágios cirúrgicos, de 2 a 3^{20,27}, e a apresentar uma área de defeito de pele de 4 a 6 vezes o tamanho da lesão inicial^{7,9,27}, que tende a ser ainda maior em lesões recidivadas e que por vezes, pode tornar uma cirurgia ótima inviável²⁰.

A CMM tem sido o método cirúrgico cada vez mais reconhecido por seus melhores resultados, com menores taxas de recorrência locais e então sendo mais indicado quando a expertise cirúrgica e tecnologia presente permitem. Análises retrospectivas diversas demonstram níveis de recorrência local com excisão ampla convencional em torno em 15-60% e uma necessidade de reabordagem em torno de 30% dos casos, enquanto a CMM reduz o grau de recorrência para cerca de 5 a 10%^{7,27,30,32} e excluindo a necessidade de nova abordagem para garantir margens livres e possível cura^{1,9,20}. Segunda recidiva tende a ocorrer em 80% após nova excisão convencional e 25% com CMM. Nessas segundas recidivas, a excisão convencional

garante a exérese tumoral completa em apenas 25% dos casos, enquanto a CMM atinge ainda cerca de 70%³⁰. Porém, mesmo com evidências desde 1995⁵ e cada vez mais crescentes, que favorecem o emprego da CMM, ainda assim é um método pouco utilizado, em apenas cerca de 10% dos casos descritos em literatura^{9,20,31}.

Em relação a abordagem terapêutica com radioterapia ou quimioterapia, os dados são bastante escassos, especialmente quanto a quimioterapia. A radioterapia pode se tornar uma opção de terapia inicial em casos considerados irressecáveis devido a morbididade cirúrgica ou mesmo pela topografia da lesão, principalmente em face, com descrito no caso de Sasamura *et al.*²⁵. Também empregada no cenário adjuvante em lesões ressecadas apresentando margens comprometidas ou presença invasão perineural - fatores de risco bem documentados para recidiva local - sendo realizada na dose de 60-66Gy fracionados em 2Gy por fração, com margens de 3 a 5 cm^{4,30}.

A quimioterapia apresenta dados inconclusivos a respeito do benefício no cenário paliativo, visto a escassez de casos e mais raros ainda casos com metástase a distância, porém há relatos de casos com níveis de resposta variáveis em esquemas a base de platina, fluorouracil ou taxanes^{30,12,32}. Relato de caso de Chen (2017) obteve resposta parcial e SLP de 4 meses, a quatro ciclos de Carboplatina associada à Paclitaxel em paciente com CS metastático para fígado, pulmão, baço, osso e linfonodos⁸. Bier-Laning, (1995) descreveu um caso de falha de resposta a 5-FU⁵. Haga (2019) descreveu um caso de resposta parcial com doença estável por ao menos 15 meses ao uso de S-1 na dose de 120mg/dia em paciente com doença local em face recidiva e irressecável¹⁵.

Há esforços científico em buscas de alvos moleculares terapêuticos específicos. Relato de casos com uso de Cetuximabe, inibidor de EGFR (receptor de fator de crescimento epitelial) mostraram resultados negativos para ganho de sobrevida livre de progressão, assim como o Sorafenibe, inibidor de múltiplos alvos de receptor de tirosina quinase (MTRK) como alvo a mutação BRAF(D22G), também resultados negativos, em que demonstrou progressão com apenas 0,7 meses de tempo de tratamento em 4 pacientes²⁴. O uso de Imatinibe pode se tornar uma opção futuramente pelo racional da mutação no gene C-KIT ser encontrada em alguns casos de Carcinoma Siringomatoso¹³. Sendo assim, a implementação do tratamento sistêmico ainda se encontra muito incerto e com muitas dificuldades para seu desenvolvimento.

3 RELATOS DE CASO

3.1 CASO 1

N.F.L.L., sexo feminino, caucasiana, deu entrada ao INCA em 2002 aos 67 anos de idade com história de CEC em asa e dorso de nariz com recidivas locais sendo submetida a cinco ressecções até Janeiro de 1997 e outras duas em outubro de 2002 e 2007 com diagnósticos de CBC e CEC, respectivamente. Em março de 2009 foi submetida à amputação nasal após nova recidiva local por CEC com invasão óssea, obtendo limites cirúrgicos livres. Em julho de 2009 evoluiu com recorrência de lesão em região da borda inferior esquerda da fossa piriforme com ressecção de lesão ulcerada pardo-amarelada, medindo 3 mm, tendo comprometimento dos limites cirúrgicos e diagnóstico de Carcinoma Tricoblástico com diferenciação sebácea. Em fevereiro de 2010 apresentou surgimento de lesões em fronte e em lábio superior, sendo ressecadas e ambas com diagnóstico de CS, a primeira de aspecto pardo-rosado e elástico infiltrando a hipoderme, fibras musculares com invasão angiolímfática e perineural, com limites livres, e a segunda com lesão ulcerada de bordas mal delimitadas e sobrelevadas medindo 6 x 4 mm de aspecto esbranquiçado, com invasão angiolímfática e perineural e limites cirúrgicos livres. Em seguida, apresentou diversas recidivas de CEC em região periorbitária e maxilar, evoluindo ao óbito em 26/05/2018 com caquexia extrema.

3.2 CASO 2

Paciente P.P.F., sexo masculino, caucasiano, portador de epidermodisplasia verruciforme desde os 3 anos de idade e em acompanhamento em serviço de dermatologia externo. Encaminhado ao INCA devido a surgimento de lesão tumoral sangrante em região pré-auricular direita, medindo 2 cm, de aspecto ulcerado e outra nodular, perolada em região malar esquerda, ambas submetidas à ressecção cirúrgica ampla em 22/07/2002 com diagnóstico respectivamente de CEC e CBC. Em maio de 2003 realizou nova ressecção de CBC de lesão ulcerada em couro cabeludo. Apresentou surgimento de nova lesão em região periorbitária esquerda medindo 0,3 cm, submetida à ressecção em setembro de 2003, com diagnóstico de carcinoma tricoblástico com diferenciação apócrina. Surgimento de novas lesões crostosas em região anterior e posterior do couro cabeludo em agosto de 2005, realizando novas

ressecções amplas, sendo a lesão em porção anterior de aspecto crostosa e avermelhada, medindo 8 x 6 mm e com diagnóstico de CS com áreas microcísticas infiltrando a derme, assim como também Carcinoma trigoblástico, e a lesão na porção anterior do couro cabeludo com o diagnóstico de CEC. O paciente seguiu apresentando diversas recidivas cutâneas por CEC difusos pelo corpo, predominando em tronco e face com múltiplas ressecções e enxertia. Evoluiu a óbito em 05/01/2016, aos 35 anos de idade, devido a complicações e comorbidades provenientes dos múltiplos CEC e CBCs recidivantes.

3.3 CASO 3

Paciente C.B., sexo feminino, cor parda, com relato de surgimento de lesão em mandíbula esquerda em junho de 1999, aos 78 anos, com crescimento progressivo. Submetida à exérese tumoral em 27/12/1999 com diagnóstico de CEC. Em julho de 2010 realizou nova ressecção ampla de lesão ulcerada, mal delimitada em região nasogeniana direita, com aspecto esbranquiçado e elástica, compatível com CS, tendo os limites cirúrgicos comprometidos. Foi submetida à ampliação de limites profundos em outubro de 2010, com margens livres. Paciente evoluiu a óbito em 15/01/2012, aos 90 anos, sem causa definida.

3.4 CASO 4

Paciente M.J.M., sexo feminino, caucasiana, sem comorbidades, com história de surgimento de lesão tumoral em antebraço esquerdo em 1982, aos 28 anos de idade, submetida à ressecção cirúrgica no Hospital Federal da Lagoa em 1983 com diagnóstico de CS. Apresentou sinais de recidiva local em 1986, sendo encaminhada então ao INCA, aos 36 anos em 1991, com lesão dolorosa em região cicatricial de aspecto sobrelevado e contornos irregulares, linear e medindo 4 cm de extensão e infiltração perilesional de subcutâneo, sem linfonodomegalias regionais. Submetida à ressecção ampla em julho de 1992 com margens cirúrgicas comprometidas, complementando tratamento com radioterapia adjuvante. Novo sinal de recidiva local com hiperemia em bordos cirúrgicos em março de 2005, confirmada com biópsia incisional e nova ressecção ampla em junho de 2005. Paciente perdeu seguimento por 5 anos, retornando em novembro de 2011 apresentando recidiva local em dois pontos distintos de cicatriz cirúrgica, sendo submetida à nova ressecção ampla em

fevereiro de 2012, com limites cirúrgicos livres após ampliação de margens. Suspeita de recidiva local em novembro de 2016, porém biópsia incisional confirmou carcinoma basocelular. Nova recidiva local em julho de 2017, com nova ressecção ampla evidenciando lesão medindo 3 x 1,4 cm, ulcerada, mal delimitada, com infiltração perineural e limites profundo, lateral, medial, superior e inferior comprometidos. Tentada ampliação cirúrgica de cada margem, porém mantendo comprometimento neoplásico, optou-se por conduta expectante. Apresentou nova recidiva local em margem de ressecção prévia, realizando nova ressecção ampla em junho de 2019, com nódulo medindo 1,5 x 1,0 cm, comprometimento de margem, invasão, perineural e vascular. Realizada ampliação de margem em Agosto de 2019, porém mantendo comprometimento de margens nos limites inferior, superior e lateral. Evoluiu em abril de 2021 com dor intensa refratária em região ulnar distal, sendo evidenciada fratura ulnar associada à recidiva local com infiltração de tecido ósseo em biópsia de maio de 2021 e nova ressecção ampla em junho de 2021, possuindo infiltração tumoral em fragmento ósseo da ulna, no periósteo em espaços vasculares da cortical óssea e sem infiltração de partes moles.

Em março de 2022 evoluiu com dor em coluna lombar, com TC de 15/03/22 evidenciando implantes secundários em D12 e L1 e em RM de 14/04/22, colapso parcial do corpo vertebral de D12, com lesão envolvendo e comprimindo o canal medular. Complementada imagem com TC de tórax em 01/04/22, foram evidenciados nódulos pulmonares bilaterais esparsos, o maior medindo 1 cm no lobo superior esquerdo. Paciente foi submetida à radioterapia em D11-L1 por síndrome de compressão medular (SCM) em 08/04/22 e à biópsia de nódulo pulmonar em 11/04/22 com imunohistoquímica mostrando positividade para S100 difusamente, mamoglobina em raras células, EMA focalmente e TTF1, NapsinA, CK 5/6 e p63 negativos, resultado que serviu para excluir outras possíveis neoplasias primárias. Em discussão de "Tumor-Board" optou-se por iniciar quimioterapia paliativa com Carboplatina associada a Paclitaxel, sendo realizado um ciclo em 07/06/2022. Porém a paciente evoluiu em 21/06/22 com dor óssea em coxa direita, sendo evidenciada fratura de fêmur e em 27/06/22 a paciente apresentou quadro de insuficiência respiratória aguda com choque hemodinâmico e parada cardiorrespiratória, sendo declarado óbito.

4 RESULTADOS

Entre os quatro pacientes, três eram do sexo feminino. A idade de diagnóstico inicial de CS encontrada foi aos 24, 28, 75 e 88 anos. Três pacientes eram de cor branca e um de cor parda.

O tamanho inicial de lesão em cada caso foi respectivamente de 6 mm, 8 mm, 5 mm e o último apresentou lesão recidivada medindo cerca de 4 cm.

O período de surgimento da lesão até diagnóstico mais prolongado foi em torno de 1 ano em um caso, já nos outros o tempo não foi definido, porém mais curto, visto que se encontravam acompanhamento com monitorização próxima.

O local de acometimento se deu respectivamente em face, sendo no lábio e fronte; couro cabeludo; face, na região nasogeniana direita e por último, no membro superior esquerdo.

Dois pacientes apresentaram associação com outras neoplasias malignas cutâneas recorrentes, com CEC e CBC e um outro possuía o diagnóstico de Epidermodisplasia Verruciforme. Outros diagnósticos pontuais de neoplasias cutâneas foram realizados em lesões recidivantes, como de carcinoma triquelema, carcinoma tricoblástico com diferenciação sebácea ou apócrina e lesões pré-neoplásicas como ceratose actínica Bowenóide ou doença de Bowen.

Todos pacientes foram submetidos à cirurgia com ressecção ampla. Um paciente teve duas lesões sincrônicas ressecadas com margens livres, porém com invasão perineural e não apresentou recidiva local pelo período de 8 anos, até o óbito por outras causas. Outro caso teve a lesão ressecada com margens exíguas, sem acometimento e não apresentou recidiva local por 11 anos, até o óbito por outras causas. Outro paciente teve a lesão ressecada com margens comprometidas, sendo necessária nova abordagem cirúrgica para adquirir margens livres. Não apresentou recidiva local e evoluiu a óbito 1 ano e 4 meses após, sem causa definida. O último paciente apresentou a primeira recidiva local 3 anos após ressecção primária, obtendo a segunda ressecção com margens comprometidas, e sendo então submetido a radioterapia adjuvante. Esteve livre de nova recidiva local por 13 anos, até que apresentou sucessivas recidivas. Realizou sete abordagens no total e sem obter margens livres a partir da quarta.

Apenas um caso evoluiu com metástases a distância após 40 anos de curso de doença, apresentando implantes pulmonares e ósseos, sendo a pulmonar confirmada

por biópsia *trucut*. Foi realizada radioterapia nas lesões ósseas em coluna no contexto de SCM e realizou quimioterapia paliativa com Carboplatina e Docetaxel, porém sem dados de avaliação de resposta.

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, dentro de um período de 25 anos, tivemos quatro casos diagnosticados de Carcinoma Siringomatoso, em que cada um apresentou características clínicas e epidemiológicas bastante distintas entre si, porém com curso de doença semelhante aos dados encontrados em literatura.

Em literatura não é descrita associação do CS com outras neoplasias cutâneas ou condições clínicas que favoreçam o desenvolvimento de neoplasias cutâneas não melanomas, porém em nosso estudo, 3 dos 4 pacientes apresentavam história de múltiplos CECs e/ou CBCs recidivados, além de 1 deles com o diagnóstico de Epidermodisplasia Verruciforme, uma condição pré-neoplásica, visto que em 30 a 50% dos casos ocorre transformação maligna das lesões. Importante destacar que esses 3 pacientes não tiveram recidiva local do CS. Dois deles evoluíram ao óbito por morbidade cirúrgica devido as ressecções prévias dos CECs e CBCs e uma última foi a óbito aos 90 anos de idade, sem causa conhecida, porém possivelmente não associada ao quadro oncológico.

A idade ao diagnóstico se encontrou próximo dos dois extremos relatados em literatura, com dois pacientes próximos dos 80 anos, aos 74 e 88 anos e outros dois na faixa de 20 anos, aos 24 e 28 anos, sendo o primeiro portador de epidermodisplasia verruciforme.

Mesmo com dados em literatura demonstrando maior eficácia terapêutica com a CMM comparada à excisão ampla extensa desde 1995, a nossa série de casos adotou a excisão ampla como técnica cirúrgica, assim como na grande maioria dos casos descritos em literatura. Essa baixa adoção da técnica como rotina cirúrgica é atribuída a diversos fatores sociais, financeiros e estruturais, que abrangem desde a falta de estímulo à prática da dermatologia cirúrgica, ausência de instituições capacitadoras, poucos aparelhos disponíveis, tempo cirúrgico prolongado e também a não cobertura do procedimento pela Agência Nacional de Saúde Suplementar no Brasil^{11,19}.

Pacientes que obtiveram margens livres ou exíguas não apresentaram recidiva local, mesmo com presença de invasão perineural. Dos dois casos que tiveram margens comprometidas, um realizou uma segunda ressecção complementar com sucesso e outro realizou radioterapia adjuvante, o que lhe atribuiu um tempo livre de recorrência de 13 anos, porém já se tratava de lesão recidivada. Assim como descrito

em literatura, pacientes com lesão recidivada apresentam maior volume tumoral e invasão perineural, atribuindo fatores de riscos para novas recidivas e piores prognósticos. Nosso único caso com recidiva local, evoluiu com diversas outras recidivas subsequentes, sendo cada vez com intervalo de recidiva mais curto, e acarretou morbidade importante por invasão de doença para tecido ósseo, até o momento que evoluiu com metástases sistêmicas e óbito relacionado à doença em apenas poucos meses.

Esses dados levam a alerta importante, não apenas pela necessidade da melhor abordagem cirúrgica terapêutica, mas que casos com lesões recidivadas, recorrentes e de longo curso de doença podem evoluir desfavoravelmente com metástases a distância e ainda em sítios diversos, algo descrito como raríssimo na literatura, porém também pouco investigado, como relatado por Ohta e cols., (2004)²², que evidenciaram em autópsia um caso de CS com múltiplas metástases hepáticas, antes desconhecidas. Nesses pacientes é necessário mais atenção com vigilância com estadiamento sistêmico, para se detectar a progressão de doença precocemente e antecipar o surgimento de sintomas graves associado à piora de *performance status* e então, se factível, realizar tratamentos paliativos sistêmicos, sobre os quais possuímos dados muito escassos em literatura.

6 CONCLUSÃO

Concluimos que, a despeito da CMM ser a técnica mais indicada, também foram obtidos bons resultados com a abordagem cirúrgica ampla convencional e que é necessário atribuir uma maior atenção à possibilidade de disseminação sistêmica da doença nos casos com maiores fatores de riscos e cursos mais prolongados, com intuito de, quando factível ao paciente, realizar tratamentos sistêmicos paliativos, contribuindo para gerar uma maior base de dados e um melhor entendimento do comportamento da doença frente à agentes citotóxicos e terapias alvos específicas.

REFERÊNCIAS

- 1 ABBATE, M. *et al.* Clinical course, risk factors, and treatment of microcystic adnexal carcinoma: a short series report. **Dermatologic Surgery**, New York. v. 29, n. 10, p.1035-1038, 2003. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2003.29296.x
- 2 AL-WASSIA, R.K.; AL-QATHMI, M.S.; Microcystic adnexal carcinoma of the scalp treated with surgical resection along with chemoradiation: A case report and review of the literature. **Saudi Journal of Biological Science**, Saudi Arabia, v. 28, n. 12, p. 7117-7124, 2021. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.08.002.
- 3 ALMEIDA, A.C.M. *et al.* Micrographic surgery in the treatment of microcystic adnexal carcinoma. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, Belo Horizonte, v. 31, n. 3, p. 428-432, 2016. DOI: 10.5935/2177-1235.2016RBCP0070.
- 4 BAXI, S. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma of the skin: The role of adjuvant radiotherapy. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, Canada, v. 54, n. 5, p. 477–482, 2010. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2010.02200.x.
- 5 BIER-LANING C.M. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma: Management options based on long-term follow-up. **The Laryngoscope**, Minnesota, v. 105, n. 11, p. 1197–1201, 1995. DOI:10.1288/00005537-199511000-00011.
- 6 CARROLL, P.; GOLDSTEIN, G.D.; BROWN, C.W. Jr.; Metastatic microcystic adnexal carcinoma in an immunocompromised patient. **Dermatology Surgery**. Kansas, v. 26, n. 6, p. 531-534, 2000. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00005.x.
- 7 CHAUDHARI, S.P. *et al.* Treatments for microcystic adnexal carcinoma – A review. **Journal of Dermatological Treatment**, Taylor & Francis, v. 27, n. 3, p. 278–284, 2015. DOI: 10.3109/09546634.2015.1089351.
- 8 CHEN, M.B.; LABER, D.A.; Metastatic Microcystic Adnexal Carcinoma with DNA Sequencing Results and Response to Systemic Antineoplastic Chemotherapy. **Anticancer Research**, Florida, v. 37, n. 9, p. 5109-5111, 2017.
- 9 CHILLER, K. *et al.* Microcystic Adnexal Carcinoma: Forty-eight Cases, Their Treatment, and Their Outcome. **Archives of Dermatology**, California, v. 136, n. 11, p. 1355-1359, 2000. DOI:10.1001/archderm.136.11.1355.
- 10 CLEMENT C.I. *et al.* Orbital and periorbital microcystic adnexal carcinoma. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, Sydney, v. 21, n. 2, p. 97-102, 2005. DOI: 10.1097/01.iop.0000155508.52870.
- 11 FERRY A.M. *et al.* Treatment of Non-melanoma Skin Cancers in the Absence of Mohs Micrographic Surgery. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, Texas, v. 8, n.12, p. 3300, 2020. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003300.

- 12 GABILLOT-CARRÉ, M. *et al.* Microcystic Adnexal Carcinoma: Report of Seven Cases Including One with Lung Metastasis. **Dermatology**, Paris, v. 212, n. 3, p. 221-228, 2006. DOI:10.1159/000091248.
- 13 GARCIA, A.; NELSON K.; PATEL V.; Emerging therapies for rare cutaneous cancers: A systematic review. **Cancer Treatment Reviews**. Washington DC, v. 100, n. 102266, 2021. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102266.
- 14 GOLDSTEIN, D.J.; BARR, R.J.; SANTA CRUZ, D.J.; Microcystic adnexal carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. **Cancer**, California, v. 50, n. 3, p. 566-572, 1982. DOI: 10.1002/1097-0142(19820801)50:3<566::aid-cncr2820500330>3.0.co;2-q.
- 15 HAGA, T.; FUJIMURA, T.; AIBA, S.; Successful treatment of microcystic adnexal carcinoma on the philtrum with oral S-1 monotherapy. **The Journal of Dermatology**, Sendai, v. 46, n. 6, p. 208-209, 2019. DOI:10.1111/1346-8138.14770.
- 16 HAMED, N.S.; KHACHEMOUNE A.; Microcystic adnexal carcinoma: A focused review and updates. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, Saudi Arabia, v. 19, n. 2, p. 80-85, 2015. DOI: 10.1016/j.jdds.2015.03.001.
- 17 HOANG, M.P. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. **Modern Pathology**, Massachusetts, v. 21, p. 178-185, 2008. DOI: 10.1038/modpathol.3801000.
- 18 KING, B. J. *et al.* Demographics and Outcomes of Microcystic Adnexal Carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**. Minnesota, v. 79, n. 4, p.756-758, 2018. DOI:10.1016/j.jaad.2018.03.010.
- 19 KOPKE, L.F.F.; Cirurgia micrográfica: o que ela significa e por que é tão pouco desenvolvida em nosso meio. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 16, n. 3, p.154-159, 2016.
- 20 LEIBOVITCH, I. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Adelaide, Australia, v. 52, n. 2, p. 295-300, 2005. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.868.
- 21 MOHANTY, S.K. *et al.* Does Immunohistochemistry Add to Morphology in Differentiating Trichoepithelioma, Desmoplastic Trichoepithelioma, Morpheaform Basal Cell Carcinoma, and Microcystic Adnexal Carcinoma? **Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology**. Los Angeles, v. 30, n. 4, p. 273-277, 2022. DOI: 10.1097/PAI.0000000000001002.
- 22 OHTA, M.; HIRAMOTO, M.; OHTSUKA H.; Metastatic microcystic adnexal carcinoma: an autopsy case. **Dermatologic Surgery**, Kyoto, v. 30, n. 6, p. 957-960, 2004. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30271.x.

- 23 PALAMARAS, I. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma: a case series treated with mohs micrographic surgery and identification of patients in whom paraffin sections may be preferable. **Dermatologic Surgery**, London, v. 36, n. 4, p. 446-452, 2010. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01476.x.
- 24 PARK, H.S. *et al.* Pilot Study of a NextGeneration Sequencing-Based Targeted Anticancer Therapy in Refractory Solid Tumors at a Korean Institution. **PLOS ONE**, Tokyo, v. 11, n. 4, p. e0154133, 2016.
- 25 SASAMURA, K. *et al.* Intensity Modulated Radiation Therapy for Syringomatous Carcinoma of the Face: A Case Report. **Advances in Radiation Oncology**. Tokyo, v. 4, n. 3, p. 473-477, 2019. DOI: 10.1016/j.adro.2019.03.013.
- 26 SMITH, K.J. *et al.* Microcystic Adnexal Carcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**, Alabama, v. 25, n. 4, p. 464-471, 2001. DOI:10.1097/00000478-200104000-00005.
- 27 THOMAS, C.J.; WOOD, G.C.; MARKS, V.J.; Mohs Micrographic Surgery in the Treatment of Rare Aggressive Cutaneous Tumors: The Geisinger Experience. **Dermatologic Surgery**, Pennsylvania, v. 33, n.3, p. 333-339, 2007. DOI:10.1111/j.1524-4725.2007.33069.x.
- 28 WANG, L.S. *et al.* Surgery and adjuvant radiation for high-risk skin adnexal carcinoma of the head and neck. **American Journal of Clinical Oncology**. Philadelphia, v. 40, n. 4, p. 429-432, 2017. DOI: 10.1097/COC.0000000000000178.
- 29 WETTER, R.; GOLDSTEIN, G.D. Microcystic adnexal carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. **Dermatologic Therapy**, Kansas, v. 21, n. 6, p. 452-458, 2008. DOI:10.1111/j.1529-8019.2008.00246.x.
- 30 WORLEY, B. *et al.* Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Microcystic Adnexal Carcinoma: Informed by a Systematic Review. **JAMA Dermatology**, Illinois, v. 155, n. 9, p.1059-1068, 2019. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1251.
- 31 YU, J.B. *et al.* Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis of microcystic adnexal carcinoma (sclerosing sweat duct carcinoma) of the skin. **American Journal of Clinical Oncology**. Washington, DC, v. 33, n. 2, p. 125-127, 2009. DOI: 10.1097/COC.0b013e31819791eb.
- 32 YU, Y.; FINN, D.T.; ROGER, G.S.; Microcystic adnexal carcinoma: a rare, locally aggressive cutaneous tumor. **American Journal of Clinical Oncology**, Boston, v. 33, n. 2, p. 196-197, 2010. DOI: 10.1097/COC.0b013e318197924c.
- 33 ZHANG L. *et al.* Microcystic adnexal carcinoma: report of rare cases. **Bioscience Reports**, Jiangsu, v. 40, n. 1, p. 1557, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191557>.