

LUIZ EDUARDO MOREIRA TEIXEIRA

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA O
DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES E RECIDIVA
LOCAL NOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM
EXTREMIDADES**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2007

LUIZ EDUARDO MOREIRA TEIXEIRA

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA O
DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES E RECIDIVA
LOCAL NOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM
EXTREMIDADES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Ivana Duval Araújo

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Percopo
de Andrade

Belo Horizonte

2007

T266f Teixeira, Luiz Eduardo Moreira.
Fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástases e recidiva local nos sarcomas de tecidos moles em extremidades [manuscrito] / Luiz Eduardo Moreira Teixeira. – 2007.
111 f., enc. : il. color., p&b, grafs., tabs.

Orientadora: Ivana Duval Araújo.

Co-orientador: Marco Antônio Percope de Andrade.

Área de concentração: Cirurgia.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Bibliografia: f. 69-75.

Anexos: f. 76-93.

1. Sarcoma – Teses. 2. Neoplasias de tecidos moles – Teses. 3. Metástase – Teses. 4. Prognóstico – Teses. 5. Câncer – Teses. 6. Oncologia – Teses. I. Araújo, Ivana Duval. II. Andrade, Marco Antônio Percope de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QZ 345

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

Vice-Reitora: Profa. Dra. Helena Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

Departamento de Cirurgia

Chefe: Prof. Dr. Walter Antônio Pereira

Vice-Chefe: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Coordenador: Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Sub-Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Membros: Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Andy Petroianu

Prof. Dr. Marco Antonio Gonçalves Rodrigues

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Representante discente)

LUIZ EDUARDO MOREIRA TEIXEIRA

**FATORES PROGNÓSTICOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES
E RECIDIVA LOCAL NOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES EM
EXTREMIDADES**

Dissertação apresentada e defendida perante a comissão examinadora em _____ de _____ de 2007, constituída pelos professores:

Reynaldo Jesus Garcia Filho

Rodrigo Gomes da Silva

Marco Antonio Percope Andrade (co-orientador)

Ivana Duval de Araújo (orientadora)

Resultado: _____

*À minha esposa Cláudia e
à minha filha Laura, dedico
este trabalho...*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ivana Duval Araújo, pela oportunidade, confiança, paciência e orientação cuidadosa.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Percoppe de Andrade, que tornou tudo isso possível, com toda a minha admiração.

Aos colegas do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, companheiros na incessante busca do conhecimento, em especial aos amigos, José Carlos Vilela, Rogério Andrade Gomes e Lúcio Honório de Carvalho Júnior.

Aos colegas do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Biocor, em especial ao colega Gilberto Francisco Brandão.

Aos residentes Daniel Ferreira Ghedini e Gustavo Albergaria pelo auxílio na coleta dos dados.

Ao colega Paulo Guilherme de Oliveira Salles pela valorosa contribuição do estudo histopatológico, sem a qual este trabalho estaria incompleto.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para a realização desta dissertação.

“Trabalhe agora e sempre; o futuro é dos que souberam trabalhar e pensar; quando menos, adquirem qualidades sólidas e consciência da arte e da vida.”

Machado de Assis

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

- Figura 1** - Paciente MLWS, 58 anos, sexo feminino, com diagnóstico de leiomiossarcoma em braço esquerdo, ressecado previamente ao encaminhamento ao Hospital das clínicas da UFMG. A- Ressonância nuclear magnética do braço mostrando planejamento da área de ampliação da ressecção (delimitada por linha pontilhada). B- Demarcação da área de incisão da pele e região a ser ressecada. 16
- Figura 2** - Paciente MRS, 61 anos, sexo feminino com diagnóstico de lipossarcoma em coxa direita, submetida a biópsia incisional aberta no Hospital das Clínicas da UFMG, sem manipulação prévia ao encaminhamento. A- Planejamento pré-operatório para ressecção com retirada em bloco do trajeto da biópsia. B- Peça cirúrgica retirada com margens de tecido muscular normal e com o trajeto de biópsia em um único bloco. 16
- Figura 3** - Aspecto histológico de um STM de alto grau de malignidade, apresentando células fusiformes e epitelióides com núcleos e formatos variados, às vezes bizarros, com mitoses atípicas e presença de células multinucleadas (HE, 200X). 27
- Figura 4** - Aspecto histológico de um STM de baixo grau de malignidade, observando-se uma neoplasia constituída por células fusiformes, com pequena variedade da morfologia celular e raras figuras de mitose (HE, 200X). 27
- Figura 5** - Aspecto histológico de uma necrose tumoral extensa de um STM, com trombose de pequenos vasos e hemorragias (HE, 100X). 28

Figura 6 - Aspecto histológico de um êmbolo neoplásico de um STM constituído por células de padrão misto (fusiformes e epitelióides), aderente a hemácias, localizada no interior da luz de um vaso capilar (HE, 200X).	28
Gráfico 1 – Sobrevida global de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica para tratamento de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	30
Gráfico 2 – Curva de sobrevida livre de metástases de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	31
Gráfico 3 - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com idade < 50 anos (n = 17) ou ≥ 50 anos (n = 13) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	32
Gráfico 4 - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes masculinos (n = 18) e femininos (n = 12) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	33
Gráfico 5 - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM localizados em MMII (n=20), em MMSS (n=7) e na pelve (n=3) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	34

- Gráfico 6** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM profundos à fáscia muscular (n= 27) e superficiais (n= 3) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 35
- Gráfico 7** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM intra-compartimentais (n= 16) e extra-compartimentais (n= 14) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 36
- Gráfico 8** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM ≤ 10 cm no maior diâmetro (n = 12) e > 10 cm (n= 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 37
- Gráfico 9** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentaram margens cirúrgicas livres (n = 22) e comprometidas (n= 8) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 38
- Gráfico 10** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que foram submetidos à manipulação cirúrgica prévia (n = 18) ou que foram encaminhados antes de qualquer procedimento (n= 12) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 39
- Gráfico 11** - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM de alto grau (n = 18) e baixo grau (n= 12) de malignidade histológico submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. 40

Gráfico 12 - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentavam necrose (n = 12) e que não apresentavam necrose à histologia (n= 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	41
Gráfico 13 - Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentavam invasão vascular (n = 8) e que não apresentavam invasão vascular à histologia (n= 22) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	42
Gráfico 14 - Curva de sobrevida livre de recidiva local de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	44
Gráfico 15 - Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com idade < 50 anos (n = 17) ou ≥ 50 anos (n = 13) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	45
Gráfico 16 - Freqüência de casos de recidiva local em pacientes masculinos (n = 18) e femininos (n = 12) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	46
Gráfico 17 - Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM localizados em MMII (n = 20), em MMSS (n = 7) e na pelve (n = 3) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	47

- Gráfico 18** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM profundos (n= 27) ou superficiais (n= 3) à fáscia muscular submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 48
- Gráfico 19** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM intra-compartimentais (n= 16) ou extra-compartimentais (n= 14) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 49
- Gráfico 20** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM \leq 10 cm no maior diâmetro (n = 12) ou $>$ 10 cm (n= 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 50
- Gráfico 21** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentaram margens cirúrgicas livres (n = 22) ou comprometidas (n= 8) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 51
- Gráfico 22** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM que foram submetidos a manipulação cirúrgica prévia (n = 18) e que foram encaminhados antes de qualquer procedimento (n= 12) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 52
- Gráfico 23** - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM de alto grau (n = 18) e baixo grau (n= 12) de malignidade histológica submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.* 53

Gráfico 24 - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentavam (n = 12) ou não apresentavam necrose à histologia (n= 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

54

Gráfico 25 - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentavam (n = 8) ou não apresentavam invasão vascular à histologia (n = 22) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

55

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Diagnóstico dos tipos histológicos dos sarcomas de tecidos moles de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto entre janeiro de 2000 e novembro de 2005.	12
Tabela 2 - Estadiamento dos tumores malignos músculo-esqueléticos de acordo com a classificação proposta por Enneking <i>et al</i> ¹⁶ , dos 30 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 e novembro de 2005.	14
Tabela 3 - Localização dos STM de acordo com a divisão por segmento corporal de 30 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	19
Tabela 4 - Localização dos STM de 30 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. Divisão por localização em compartimentos anatômicos de acordo com Enneking <i>et al.</i> ¹⁶ .	20
Tabela 5 - Localização de acordo com a profundidade em relação à fáscia muscular dos segmentos dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	21
Tabela 6 - Divisão dos tumores de acordo com o tamanho dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	22

Tabela 7 - Margens cirúrgicas observadas na peça cirúrgica e na análise histopatológica dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	23
Tabela 8 - Manipulação prévia ao encaminhamento para tratamento cirúrgico de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	24
Tabela 9 - Análise histopatológica dos STM quanto ao grau de malignidade, presença de necrose e invasão vascular microscópica de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	26
Tabela 10 - Análise bivariada para correlação dos fatores prognósticos e o desenvolvimento de metástases em 30 pacientes com STM submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	43
Tabela 11 - Análise bivariada entre os fatores prognósticos e a recidiva local de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.	56
Quadro 1 - Estadiamento proposto por Enneking et al. ¹⁶ para tumores malignos músculo-esqueléticos.	13
Quadro 2 - Compartimentos anatômicos e áreas extra-compartimentais descritos por Enneking et al. ¹⁶	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

STM	sarcoma de tecidos moles
HC	Hospital das Clínicas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
cm	centímetro
HE	Hematoxilina - eosina
RR	risco relativo
IC	intervalo de confiança
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
UICC	<i>International Union against Cancer</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
FNCLCC	<i>Fédération National des Centres de Lutte Contre le Cancer</i>

ÍNDICE

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO.....	5
OBJETIVO.....	9
RELEVÂNCIA CLÍNICA.....	10
PACIENTES E MÉTODO.....	11
Pacientes.....	11
Perfil dos pacientes.....	11
Estadiamento.....	13
Tratamento.....	14
Acompanhamento clínico.....	17
Método.....	18
Padronização dos fatores prognósticos.....	18
Análise estatística.....	29
RESULTADOS.....	30
Fatores Prognósticos X Metástases.....	31
Fatores Prognósticos X Recidiva Local.....	44
DISCUSSÃO.....	57
Sexo e Idade.....	60
Localização em segmentos corporais, profundidade e compartimentos.....	60
Tamanho.....	62
Margens cirúrgicas.....	63
Manipulação prévia do tumor.....	64
Fatores histológicos.....	65
CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	76

RESUMO

INTRODUÇÃO: O termo sarcoma de tecidos moles (STM) define um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que se origina dos tecidos extra-esqueléticos mesenquimais, representando 1% de todos os tipos de câncer. A cirurgia é o principal método de tratamento, sendo que a indicação do tratamento adjuvante permanece controversa, dependendo de fatores prognósticos associados com a ocorrência de metástases e recidiva local da doença. **OBJETIVO:** Determinar a correlação entre os fatores prognósticos mais estudados na literatura com a recorrência local e com o desenvolvimento de metástases à distância nos pacientes com diagnóstico de STM de extremidades. **PACIENTES E MÉTODO:** Foram avaliados retrospectivamente 30 pacientes tratados por ressecção cirúrgica de STM localizados em extremidades, que apresentavam seguimento mínimo de 12 meses. Foram avaliados os seguintes fatores prognósticos: idade (< 50 anos ou ≥ 50 anos), sexo, localização do tumor em segmentos corporais (membros superiores, membros inferiores, cintura pélvica), profundidade do tumor em relação à fáscia muscular (profundos ou superficiais), localização em compartimentos anatômicos (intra ou extra-compartimentais), tamanho do tumor (≤ 10 cm ou > 10 cm), manipulação prévia ao tratamento definitivo, margens cirúrgicas (livres ou comprometidas), grau de malignidade histológica (alto grau ou baixo grau), presença de necrose e invasão vascular à histologia. Estes fatores foram correlacionados com o diagnóstico posterior de metástases e com a ocorrência de recidiva local do tumor, através de uma análise bivariada e multivariada, sendo considerados significativos valores de $p \leq 0,05$. **RESULTADOS:** Na análise bivariada houve correlação do desenvolvimento de metástases com a localização extra-compartimental ($p = 0,002$), com o

tamanho > 10 cm ($p = 0,007$) com o alto grau de malignidade ($p = 0,007$), com a presença de necrose ($p = 0,002$) e com a presença de invasão vascular ($p = 0,034$). A idade ($p = 1,000$), o sexo ($0,709$), a localização em segmentos corporais ($p = 0,298$), a profundidade ($p = 0,288$), a margem cirúrgica ($p = 0,419$) e a manipulação prévia do tumor ($p = 1,000$) não apresentaram correlação com a ocorrência de metástases à distância. Na análise multivariada apenas a localização extra-compartimental ($p = 0,008$), o tamanho > 10 cm ($p = 0,018$) e a presença de invasão vascular ($p = 0,043$) foram significativos. A recorrência local apresentou correlação significativa, tanto na análise bivariada como multivariada, com a localização extra-compartimental ($p = 0,001$) e com o alto grau de malignidade histológico ($p = 0,024$). Não houve associação significativa com a idade ($p = 1,000$), com o sexo ($p = 1,000$), com a localização em segmentos corporais ($p = 0,544$), com a profundidade ($p = 0,288$), com o tamanho ($p = 0,694$), com as margens cirúrgicas ($p = 0,384$), com a manipulação prévia ($p = 0,461$), com a presença de necrose ($p = 0,461$) ou com a presença de invasão vascular ($p = 1,000$).

CONCLUSÃO: O desenvolvimento de metástases à distância nos pacientes com sarcoma de tecidos moles depende da localização extra-compartimental, do tamanho (> 10 cm), do alto grau de malignidade histológica e da presença de necrose e invasão vascular à histologia. A recorrência local apresentou correlação com a localização extra-compartimental e com o alto grau de malignidade dos tumores.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The term soft tissue sarcoma (STS) defines a heterogeneous group of extra-skeletal malignant neoplasms originated from the extra-skeletal mesenchymal tissues, representing 1% of all types of cancer. Surgery is the principal method of treatment and the indication of adjuvant treatment remains controversial and depends of the prognostic factors associated with the occurrence of metastases and local relapse of the disease. **OBJECTIVE:** Determinate the correlation between the most frequent studied prognostic factors with the local relapse and developing of distant metastasis in patients with soft tissue sarcoma in extremities. **PATIENTS AND METHOD:** we retrospectively evaluated 30 patients treated with surgical resection of a STS located in extremities, with a minimal outcome of 12 months. The prognostic factors evaluated were: age (< 50 years or \geq 50 years), sex, location of the tumors in the body (superior limb, inferior limb, pelvic girdle), depth (superficial or deep), location in the anatomic compartments (intra or extra-compartmental), size (\leq 10 cm or $>$ 10 cm), tumor previous manipulation, surgical margins (free or contaminated), grade of histological malignance (low or high), presence of histological necrosis or histological vascular invasion. These factors were correlated with the posterior diagnosis of metastases and local relapse of the tumor, with a bivariate and multivariate analysis considering significant when $p \leq 0,05$. **RESULTS:** In the bivariate analyses the development of metastases were correlated with extra-compartmental location ($p = 0,002$), with size $>$ 10 cm ($p = 0,007$), with high grade of malignance ($p = 0,007$), with the presence of necrosis ($p = 0,002$) and vascular invasion ($p = 0,034$). Age ($p = 1,000$), sex (0,709), body location ($p = 0,298$), depth ($p = 0,288$), surgical margins ($p = 0,419$) and previous manipulation ($p =$

1,000) don't correlate with distant metastases. In multivariate analyses only extra-compartmental location ($p = 0,008$), size > 10 cm ($p = 0,018$) and vascular invasion ($p = 0,043$) were significant. Local relapse presented significant correlation in bivariate and multivariate analyses with extra-compartmental location ($p = 0,001$) and with high grade histological malignance ($p = 0,001$). There was no significant association with age ($p = 1,000$), sex ($p = 1,000$), body location ($p = 0,544$), depth ($p = 0,288$), size ($p = 0,694$), surgical margins ($p = 0,384$), previous manipulation ($p = 0,461$), necrosis ($p = 0,461$) or with the presence of vascular invasion ($p = 1,000$). **CONCLUSION:** The development of distant metastases in patients with soft tissue sarcoma depends of the extra-compartmental location, the size (> 10 cm), the high grade of histological malignance and the presence of necrosis and vascular invasion on histology. Local relapse presents correlation with extra-compartmental location and with high grade malignance tumors.

INTRODUÇÃO

O termo sarcoma de tecidos moles (STM) define um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que se origina dos tecidos extra-esqueléticos mesenquimais, excluindo-se o sistema retículo-endotelial, glia e os tecidos de suporte de vários órgãos parenquimatosos. Os tumores originados do sistema nervoso periférico, apesar de sua origem ectodérmica, também são incluídos neste grupo ^{1,2}. São relativamente raros e apresentam uma grande variedade de subtipos histológicos e locais de distribuição pelo corpo, tornando difícil a obtenção de informações consistentes sobre a história natural, prognóstico e tratamento destes tumores ^{2,3}.

São lesões pouco freqüentes, representando menos de 1% dos casos de câncer e com incidência de cerca de um a dois casos para cada 100.000 pessoas. Ocorrem em qualquer lugar do corpo, mas 75% dos STM localizam-se nos membros, em especial na coxa. Há discreta predominância do sexo masculino e atingem todas as faixas etárias ^{2,3}. Sua etiologia é pouco conhecida, embora uma maior incidência tenha sido observada nas exposições a dioxinas, radiação ionizante e uso de esteróides androgênicos ^{3,4,5,6}.

Os STM são indolentes, pouco sintomáticos e não limitam as atividades diárias dos pacientes, o que retarda a procura à assistência médica. A dor é esporádica ou inexistente, e o achado mais comum é uma massa palpável. Parestesias são observadas em tumores volumosos ou em lesões pequenas localizadas próximo ao trajeto dos nervos. Edema e estase venosa associam-se a tumores volumosos nas regiões inguinal, poplíteia ou axilar ³.

Após a suspeita clínica, deve-se realizar estadiamento local e sistêmico, para pesquisa da presença de metástases pulmonares, esqueléticas ou abdominais. De

acordo com os resultados desses exames o paciente é encaminhado para biópsia incisional ou excisional baseando-se no tipo, localização e tamanho da lesão.

O diagnóstico definitivo de um STM deve ser confirmado por meio de biópsia incisional aberta ou por punção com agulha fina. Este procedimento é causa freqüente de complicação no tratamento dos STM por influenciar o planejamento cirúrgico definitivo. Embora a biópsia deva ser realizada em centros de referência e preferencialmente pelo cirurgião responsável pelo tratamento definitivo, menos de 50% dos casos chegam ao especialista antes da realização de qualquer procedimento. E, nos casos onde houve manipulação antes do encaminhamento, as complicações podem ser até seis vezes mais freqüentes, e responsáveis até mesmo por modificar o tratamento que poderia ser conservador para amputação do membro ^{7,8}.

O tratamento de escolha dos STM é a cirurgia, complementada ou não pela radioterapia e quimioterapia ³. A necessidade do tratamento quimioterápico adjuvante não encontra consenso na literatura, e sua indicação depende de vários fatores prognósticos. Entende-se por fator prognóstico aquele que tem influência significativa na evolução de uma doença. Usualmente, refere-se a características do paciente ou do tumor, que são responsáveis por alterar a sobrevida. A combinação destes fatores cria sistemas de estadiamento que pretendem separar os pacientes em grupos de acordo com as expectativas de evolução da doença ⁹.

A acurácia destes fatores prognósticos foi menos importante até o início dos anos 80, no final do século passado, quando o tratamento era direcionado para o controle local da doença. Entretanto, após a melhoria dramática na sobrevida de pacientes com osteossarcoma e tumor de Ewing tratados com quimioterapia, vários esquemas foram propostos para o tratamento adjuvante dos STM, mas

nenhum conseguiu atingir resultados tão efetivos quanto os observados nos sarcomas ósseos ^{9,10}. Com isso, tornou-se evidente a necessidade de selecionar os pacientes com pior prognóstico para os quais o uso de quimioterapia adjuvante traria benefícios reais; ou seja, pacientes com risco elevado de desenvolver metástases à distância ^{9,10}. Concomitante a esses estudos, a radioterapia mostrou-se eficaz no controle local dos STM, estimulando estudos sobre os fatores relacionados com a recidiva local e novas técnicas operatórias de preservação de membros ^{11,12}.

Portanto, os principais fatores prognósticos nos STM devem ser capazes de prever a ocorrência das duas principais causas de falência no tratamento dos STM: o desenvolvimento de metástases e a recidiva local do tumor. Entretanto, a avaliação desses fatores nos STM é dificultada pela sua relativa raridade e pela heterogeneidade de tipos e subtipos histológicos, o que torna difícil a padronização e reprodutibilidade de ensaios clínicos controlados ^{3,9}.

Vários fatores têm sido associados com o prognóstico nos STM como a idade, sexo, localização do tumor, profundidade do tumor, tamanho, tipo histológico, grau de malignidade histológica, necrose tumoral, invasão vascular à microscopia e aneuploidias. Alguns destes fatores são consenso na literatura, enquanto outros não têm mostrado resultados consistentes ^{3, 9, 10, 12, 13, 14}. Dentre esses fatores, os mais associados ao desenvolvimento de metástases são o alto grau de malignidade à histologia, o tamanho inicial do tumor maior que 10 cm no maior diâmetro, a profundidade em relação à fáscia muscular e a presença de necrose e invasão vascular à histologia ^{10, 12, 13, 14}. O fator mais relacionado com a recidiva local parece ser a contaminação das margens cirúrgicas ¹⁵. Há vários estudos ¹³⁻²⁰, com grande número de pacientes, que avaliaram a influência desses fatores prognósticos na determinação do curso da doença, mas poucos trabalhos avaliaram pacientes que foram tratados pelo mesmo cirurgião, eliminando fatores

como os métodos cirúrgicos ou a habilidade pessoal, que podem influenciar na resposta terapêutica desses pacientes.

OBJETIVO

Correlacionar fatores prognósticos com a recorrência local e com o desenvolvimento de metástases pulmonares, ósseas e disseminação linfática nos pacientes com diagnóstico de STM em extremidades e na região pélvica, tratados por uma única equipe cirúrgica.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

O delineamento dos fatores prognósticos responsáveis pela disseminação metástática, disseminação linfática e pela recidiva local nos sarcomas de tecidos moles poderá ser útil na seleção dos pacientes que necessitam de tratamento quimioterápico e radioterápico adjuvante, assim como na escolha do tipo de técnica operatória a ser empregada no tratamento definitivo.

PACIENTES E MÉTODO

PACIENTES

Perfil dos Pacientes

No período de janeiro de 2000 a novembro de 2005 foram atendidos no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Biocor Instituto 42 pacientes com diagnóstico de sarcomas extra-esqueléticos localizados em extremidades. Desses, 30 pacientes foram incluídos no estudo. Foram excluídos 12 pacientes: três não apresentavam dados suficientes no prontuário, três pacientes perderam o seguimento clínico e seis apresentavam tumores de evolução, tratamento ou prognósticos diferentes e que usualmente não são incluídos no grupo de STM, sendo eles o dermatofibrossarcoma ($n=3$), rabdomiossarcoma ($n=1$), tumor de Ewing extra-esquelético ($n=1$) e linfoma não-Hodgkin ($n=1$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética dos respectivos Hospitais, com aprovação final pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer nº ETIC 002/07, Anexo 1).

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento operatório com a participação do mesmo cirurgião e todos os diagnósticos foram confirmados pelo exame histopatológico da peça cirúrgica.

A idade média dos pacientes incluídos na casuística foi de $47,66 \pm 19,1$ anos, variando entre 18 e 86 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de $29,5 \pm 12,2$ meses, com o mínimo de 12 meses e o máximo de 62 meses. O diagnóstico dos tipos histológicos desses pacientes estão listados na Tabela 1.

Tabela 1- Diagnóstico dos tipos histológicos dos sarcomas de tecidos moles de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto entre janeiro de 2000 e novembro de 2005.

Diagnóstico	Número de pacientes(n)	Freqüência Relativa (%)	Freqüência acumulada (%)
Fibrohistiocitoma maligno	7	23,3	23,3
Sinoviossarcoma	7	23,3	46,6
Lipossarcoma	4	13,3	59,9
Fibrossarcoma	2	6,7	66,7
Leiomiossarcoma	2	6,7	73,4
Neurofibrossarcoma	2	6,7	80,1
Sarcoma Epitelióide	2	6,7	86,8
Angiossarcoma	1	3,3	90,1
Sarcoma de células claras	1	3,3	93,4
Hemangiopericitoma	1	3,3	96,7
Sarcoma de origem indeterminada	1	3,3	100
TOTAL	30	100	100

Estadiamento

Todos os pacientes com suspeita de STM foram submetidos a exame tomográfico ou de ressonância nuclear magnética do segmento acometido, tomografia computadorizada de tórax e abdome e cintilografia óssea trifásica de corpo total. Após os exames, o diagnóstico era confirmado por meio de uma biópsia incisional aberta e o material enviado para estudo histopatológico, realizando o perfil imuno-histoquímico quando necessário para caracterização da malignidade ou do subtipo histológico. Os pacientes eram então estadiados de acordo com o comportamento biológico do tumor, sua localização e a presença ou ausência de metástases à distância, baseado na classificação proposta por Enneking *et al* ¹⁶. (Quadro 1). A distribuição dos pacientes de acordo com o estadiamento de Enneking está na Tabela 2.

Quadro 1 – Estadiamento proposto por Enneking *et al.* ¹⁶ para tumores malignos músculo-esqueléticos.

	Grau de Malignidade	Localização	Metástases
IA	Baixo	Intra-compartimental	Não
IB	Baixo	Extra-compartimental	Não
IIA	Alto	Intra-compartimental	Não
IIB	Alto	Extra-compartimental	Não
III	Baixo ou Alto	-	Sim

Fonte: Enneking *et al.*, 1980 ¹⁶.

Tabela 2 – Estadiamento dos tumores malignos músculo-esqueléticos de acordo com a classificação proposta por Enneking *et al*¹⁶, dos 30 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 e novembro de 2005.

Enneking	Número de pacientes (n)	Freqüência relativa (%)	Freqüência acumulada (%)
IA	7	23,3	23,3
IB	4	13,3	36,6
IIA	5	16,6	53,3
IIB	10	33,3	86,7
III	4	13,3	100
TOTAL	30	100	100

Tratamento

Nos pacientes em que a biópsia ou ressecção cirúrgica já havia sido realizada, o diagnóstico era confirmado pela revisão de lâmina no estudo histopatológico, seguida do estadiamento local e sistêmico. Após o estadiamento, os pacientes eram submetidos a ressecções definitivas do tumor residual ou ampliação de margens com a ressecção da cicatriz e de todos os compartimentos envolvidos na cirurgia anterior, baseado nos dados da ressonância nuclear magnética do seguimento operado (Figura 1).

Os pacientes encaminhados ao Serviço previamente a qualquer manipulação foram submetidos ao estadiamento sistêmico e local, seguido da biópsia incisional aberta em acordo com o protocolo estabelecido por Enneking *et al*¹⁶. Após confirmação histopatológica do diagnóstico, os pacientes foram encaminhados para cirurgia definitiva que consistia em ressecção em bloco da lesão com margens amplas incluindo o tecido normal

que envolvia o tumor, o trajeto prévio da biópsia e orifício de saída do dreno quando presente (Figura 2). Nos casos em que a margem ampla não era possível, o caso era discutido entre a equipe cirúrgica e oncologistas assistentes e a decisão de preservação de membro era baseada na agressividade e no prognóstico da lesão. A amputação era indicada nos casos de tumores volumosos e de comportamento agressivo em que a margem cirúrgica não era possível, nos casos de envolvimento do feixe vâsculo-nervoso, quando o resultado funcional esperado era melhor com a amputação, nos casos infectados e quando não havia cobertura adequada de partes moles após a ressecção, mesmo com o auxílio de reconstruções miocutâneas. Dos 30 pacientes da amostra 24 (80%) foram submetidos à cirurgia conservadora com preservação do membro e oito (20%) foram submetidos a amputações.

Após o procedimento operatório, as peças cirúrgicas foram enviadas para estudo anátomo e histopatológico com definição dos seguintes parâmetros: confirmação do diagnóstico de sarcoma, margens cirúrgicas livres ou comprometidas, grau de malignidade histológica, presença de necrose e invasão vascular.

A realização do tratamento adjuvante baseava-se em decisão multidisciplinar utilizando como parâmetros o tamanho, a agressividade, a presença de metástases e a qualidade das margens operatórias, e cada tratamento era individualizado, sem um protocolo específico. A radioterapia adjuvante foi realizada em 19 (63,3%) pacientes, sempre no período pós-operatório. A quimioterapia adjuvante foi realizada em 18 (60%) pacientes.

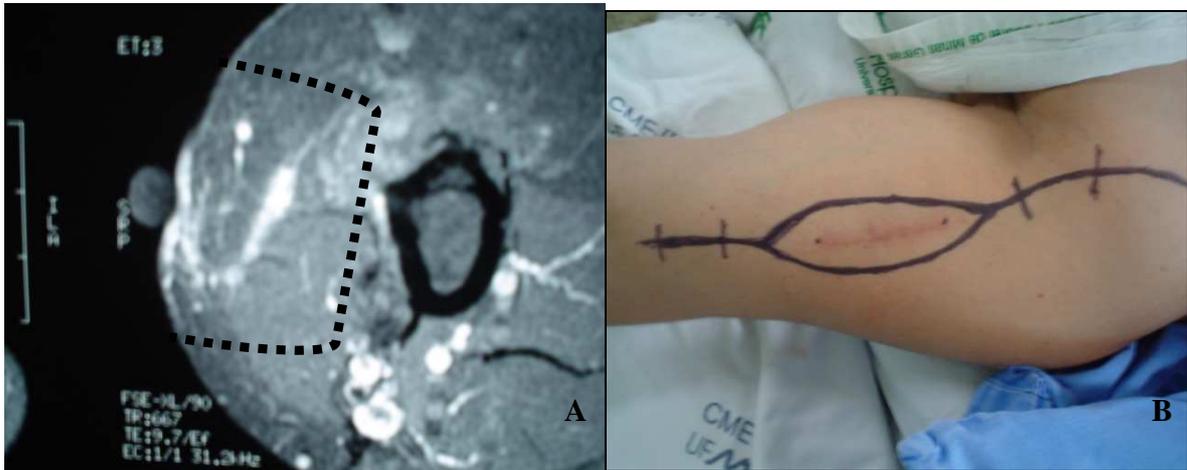


Figura 1 - Paciente MLWS, 58 anos, sexo feminino, com diagnóstico de leiomiossarcoma em braço esquerdo, ressecado previamente ao encaminhamento ao Hospital das clínicas da UFMG. A - Ressonância nuclear magnética do braço mostrando planejamento da área de ampliação da ressecção (delimitada por linha pontilhada). B - Demarcação da área de incisão da pele e região a ser ressecada.

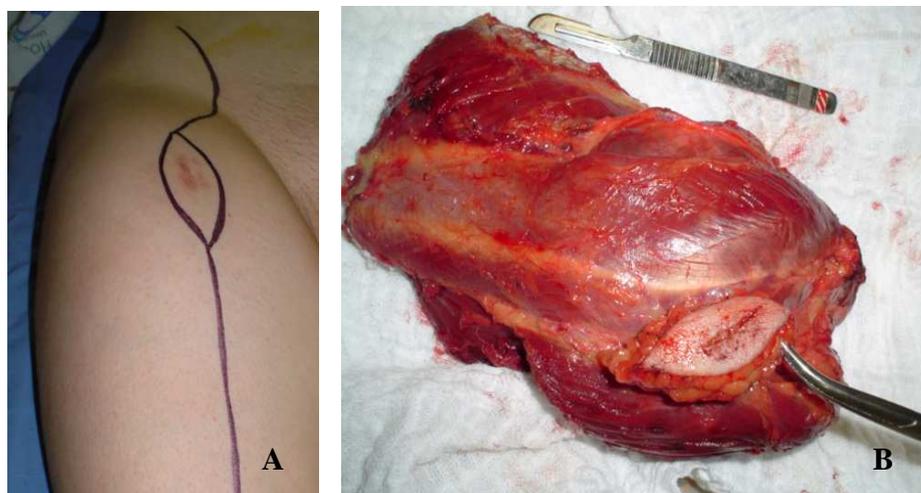


Figura 2 - Paciente MRS, 61 anos, sexo feminino com diagnóstico de lipossarcoma em coxa direita, submetida a biópsia incisional aberta no Hospital das Clínicas da UFMG, sem manipulação prévia ao encaminhamento. A - Planejamento pré-operatório para ressecção com retirada em bloco do trajeto da biópsia. B - Peça cirúrgica retirada com margens de tecido muscular normal e com o trajeto de biópsia em um único bloco.

Acompanhamento Clínico

Os pacientes foram acompanhados semanalmente até a cicatrização adequada do sítio operatório, estabilização do quadro clínico e liberação do laudo histopatológico. Nesse momento, aqueles com indicação de tratamento adjuvante foram encaminhados para acompanhamento oncológico e radioterápico quando necessário. Depois desse período inicial eram realizados controles clínicos mensais até o terceiro mês, seguido por um controle trimestral até os 12 meses de pós-operatório, com seguimento semestral após um ano. O controle consistiu de exame clínico para pesquisa de recidiva local, pesquisa de linfadenopatias e exame sistêmico geral. Os exames solicitados no acompanhamento foram: tomografia computadorizada de tórax, cintilografia óssea e ressonância nuclear magnética do segmento operado. Em caso de recidiva os pacientes eram submetidos à revisão cirúrgica com ou sem tratamento radioterápico adjuvante. Pacientes que apresentavam sinais de metástases pulmonares, ósseas, hepáticas ou linfonodais eram submetidos à propedêutica para confirmação diagnóstica e encaminhados para tratamento adjuvante.

MÉTODO

Padronização dos Fatores Prognósticos

Foram avaliados como fatores prognósticos: a idade, o sexo, a localização por segmento corporal, a localização em compartimentos, a profundidade, o tamanho do tumor, a manipulação prévia ao tratamento definitivo, as margens cirúrgicas, o grau de malignidade histológica, a presença de necrose e a invasão vascular à histologia. Estes fatores foram relacionados com o desenvolvimento de metástases à distância e com a recidiva local do tumor.

Idade e Sexo

A idade foi registrada no momento do diagnóstico inicial e os pacientes separados em dois grupos usando-se como valor de corte a idade de 50 anos, sendo que 17 (56,7%) pacientes tinham menos de 50 anos e 13 (43,3%) tinham idade igual ou superior a 50 anos. Dezoito (60 %) eram do sexo masculino e 12 (40 %) do sexo feminino.

Localização, compartimentos e profundidade

Foram avaliados pacientes com STM localizados em extremidades, incluindo os sarcomas axilares, da região periescapular, periclavicular, da região ilíaca, isquiática e glútea. Os tumores foram divididos em três grupos de acordo com a localização: localizados nos membros inferiores, localizados nos membros superiores ou localizados na pelve e na região glútea (Tabela 3).

Tabela 3 – Localização dos STM de acordo com a divisão por segmento corporal de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas da UFMG e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

	n	Freqüência (%)	Freqüência acumulada (%)
MMII	20	66,7	66,7
MMSS	7	23,3	90
Pelve e região glútea	3	10	100
TOTAL	30	100	100

Legenda: MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores

Além da classificação por segmento corporal, os sarcomas foram classificados em tumores intra-compartimentais e extra-compartimentais, segundo conceitos propostos por Enneking *et al.*¹⁶ (Quadro 2). Eram considerados intra-compartimentais quando estavam restritos a compartimentos anatômicos que apresentavam barreiras naturais ao crescimento do tumor, e extra-compartimentais quando rompiam essas barreiras naturais ou quando localizavam-se em áreas sem barreiras para a disseminação tumoral. Os tumores tinham localização intra-compartimental em 16 (53,3%) e extra-compartimental em 14 (46,7%) pacientes (Tabela 4).

Quadro 2 – Compartimentos anatômicos e áreas extra-compartimentais descritos por Enneking *et al.* ¹⁶

INTRA-COMPARTIMENTAL	EXTRA-COMPARTIMENTAL
Superficial à fáscia muscular	Extensão extra-fascial ou intra-óssea
Planos intra-fasciais	Mediopé
Raios da mão e do pé	Retropé
Posterior da perna	Fossa poplíteia
Antero-lateral da perna	Região inguinal
Medial da coxa	Extensão intra-pélvica
Anterior da coxa	Região carpal
Posterior da coxa	Fossa antecubital
Glúteos	Região periclavicular
Face volar do antebraço	Região axilar
Face dorsal do antebraço	Região paraespinhal
Anterior do braço	Cabeça e pescoço
Posterior do braço	Tumores inicialmente intracompartimentais, que extravasam as barreiras anatômicas naturais
Periescapular	

Fonte: Enneking *et al.*, 1980 ¹⁶.

Tabela 4 – Localização dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005. Divisão por localização em compartimentos anatômicos de acordo com Enneking *et al.* ¹⁶.

	<i>n</i>	Freqüência (%)	Freqüência Acumulada (%)
Intra-compartimentais	16	53,3	53,3
Extra-compartimentais	14	46,7	100
TOTAL	30	100	100

Os tumores também foram divididos em superficiais e profundos a fáscia muscular do segmento envolvido. Foram considerados tumores superficiais quando originados do tecido cutâneo e do tecido adiposo subcutâneo sem penetrar a fáscia muscular adjacente. Quando penetravam ou eram localizados na fáscia muscular, tecido muscular, septos intermusculares, espaços paramusculares e parosteais os tumores foram considerados profundos. De acordo com a profundidade 27 (90%) tumores eram profundos e três (10%) eram superficiais (Tabela 5).

Tabela 5 – Localização de acordo com a profundidade em relação à fáscia muscular dos segmentos dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

LOCALIZAÇÃO	n	Freqüência (%)	Freqüência Acumulada (%)
Profundo	27	90	90
Superficial	3	10	100
TOTAL	30	100	100

Tamanho do Tumor

A medida do tumor baseou-se no maior diâmetro da lesão medida em centímetros (cm) feita durante o exame histopatológico da peça cirúrgica. Nos casos em que não foi possível a definição do maior diâmetro na peça, a medida foi realizada baseada na Ressonância Magnética ou na Tomografia Computadorizada do estadiamento pré-operatório. Foram definidos dois grupos, sendo o primeiro com tumores menores ou iguais a 10 cm e o segundo

com tumores maiores que 10 cm no maior diâmetro. A média de tamanho observada na casuística foi de $12,97 \pm 8,6$ cm, variando de 1,2 a 38 cm. Em 12 (40%) pacientes os tumores eram menores ou iguais a 10 cm e 18 (60%) pacientes apresentavam tumores maiores que 10 cm (Tabela 6).

Tabela 6 – Divisão dos tumores de acordo com o tamanho dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

TAMANHO	n	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
Tumores ≤ 10 cm	12	40	40
Tumores > 10 cm	18	60	100
TOTAL	30	100	100

Margens Cirúrgicas

As margens cirúrgicas foram consideradas comprometidas quando o cirurgião observava violação per-operatória da pseudo-cápsula tumoral, ou quando alguma região da peça cirúrgica mostrava contaminação microscópica pelo tumor e foram consideradas livres quando nenhuma área das margens da peça cirúrgica era coincidente com o sarcoma. A margem cirúrgica estava comprometida macroscopicamente em um (3,3%) paciente,

microscopicamente comprometida em sete (23,3%) peças analisadas e livres em 22 (73,3%) casos (Tabela 7).

Tabela 7 – Margens cirúrgicas observadas na peça cirúrgica e na análise histopatológica dos STM de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Margens	n	Freqüência relativa (%)	Freqüência acumulada (%)
Macroscopicamente comprometida	1	3,3	3,3
Microscopicamente comprometida	7	23,3	26,7
Margens Livres	22	73,3	100
TOTAL	30	100	100

Manipulação prévia

Foi considerada manipulação prévia do tumor, quando a lesão era submetida à biópsia incisional ou ressecção de maneira inadvertida, sem a suspeita de tratar-se de um STM. Foram considerados não manipulados apenas os pacientes em que o encaminhamento para o tratamento definitivo era feito antes de qualquer procedimento prévio no tumor. Esses pacientes previamente manipulados eram estadiados e submetidos à ressecção do tumor residual ou ampliação da margem com novo procedimento cirúrgico. A manipulação prévia dos STM foi observada em 18 (60%) dos pacientes e somente 12 (40%) foram encaminhados sem qualquer procedimento prévio

(Tabela 8). A manipulação influenciou o tratamento cirúrgico através da mudança no acesso, ampliação de margens ou necessidade de ressecção de compartimentos adicionais em alguns casos (Anexo 2).

Tabela 8 – Manipulação prévia ao encaminhamento para tratamento cirúrgico de 30 pacientes submetidos a ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

	<i>n</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>	<i>Frequência Acumulada (%)</i>
Manipulação prévia	18	60	60
Sem manipulação prévia	12	40	100
TOTAL	30	100	100

Análise histopatológica

Para a análise histopatológica foi realizada a revisão do material por um único patologista com experiência no diagnóstico de sarcomas, para excluir fatores subjetivos. Foram avaliados o grau de malignidade histológica, a presença de necrose histológica e invasão vascular microscópica (Tabela 9). A malignidade histológica foi graduada de acordo com a classificação que separa os tumores em três graus de malignidade (baixo, intermediário e alto)

¹³, mas para a avaliação estatística os tumores considerados de malignidade intermediária foram agrupados como tumores de baixo grau (Figura 3 e 4).

A necrose microscópica foi definida como presença de *debris* celular amorfo, usualmente associado à resposta neutrofílica, ou agrupamento de células necróticas, corpos celulares apoptóticos ou células fantasmas. Não foi fixado um número mínimo de áreas necróticas como ponto de corte. A presença de hialinose, edema, exudato fibrinoso, áreas acelulares ou fibrose, não foi considerada como necrose (Figura 5).

A invasão vascular foi classificada como presente quando era observada presença de células neoplásicas em qualquer área marginada por células endoteliais dentro do tumor ou em suas margens. As células tumorais tinham que estar aderentes às paredes dos vasos ou associadas a hemácias ou leucócitos (Figura 6). A presença de células soltas sem qualquer sinal de adesão a parede vascular não foi considerada como invasão vascular pela possibilidade de ser um artefato criado durante a confecção das lâminas.

Tabela 9 - Análise histopatológica dos STM quanto ao grau de malignidade, presença de necrose e invasão vascular microscópica de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

	<i>n</i>	Freqüência relativa (%)
Grau histológico		
<i>Alto</i>	18	60
<i>Baixo</i>	12	40
Necrose		
<i>Sim</i>	12	40
<i>Não</i>	18	60
Invasão vascular		
<i>Sim</i>	8	26,7
<i>Não</i>	22	73,3

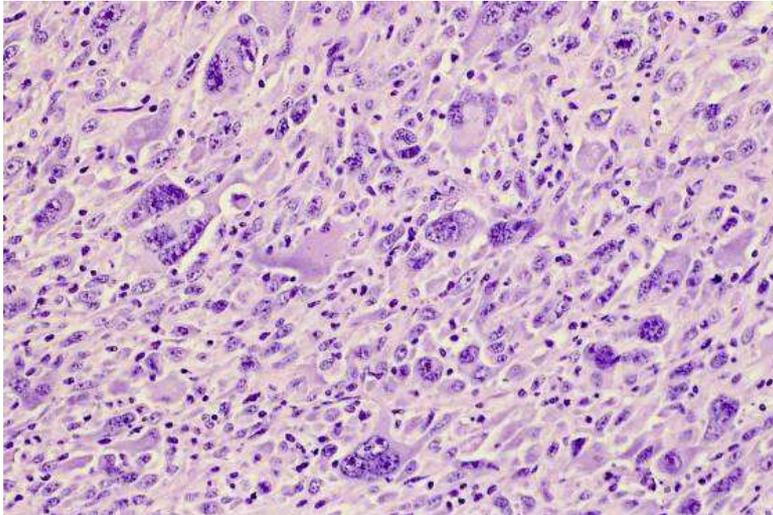


Figura 3 – Aspecto histológico de um STM de alto grau de malignidade, apresentando células fusiformes e epitelióides com núcleos e formatos variados, às vezes bizarros, com mitoses atípicas e presença de células multinucleadas (HE, 200X).

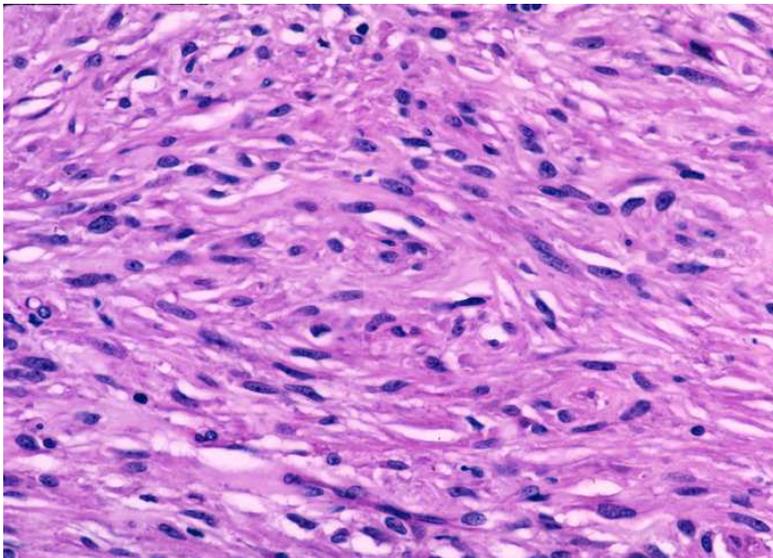


Figura 4- Aspecto histológico de um STM de baixo grau de malignidade, observando-se uma neoplasia constituída por células fusiformes, com pequena variedade da morfologia celular e raras figuras de mitose (HE, 200X).

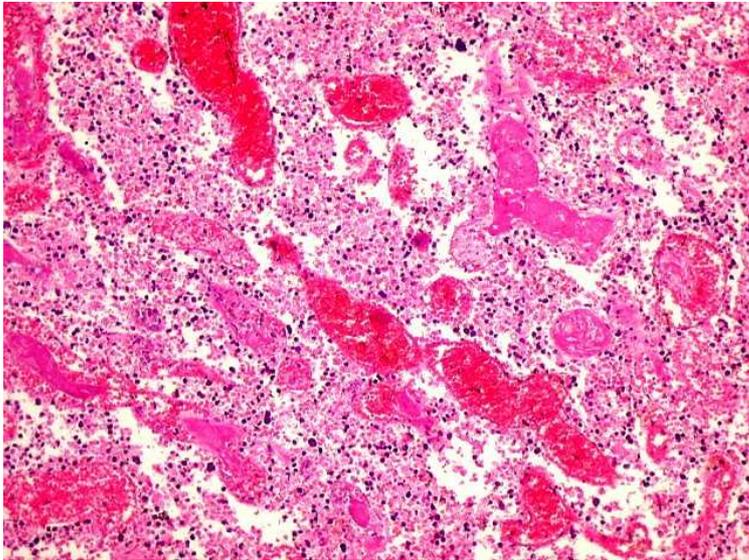


Figura 5- Aspecto histológico de uma necrose tumoral extensa de um STM, com trombose de pequenos vasos e hemorragias (HE, 100X).

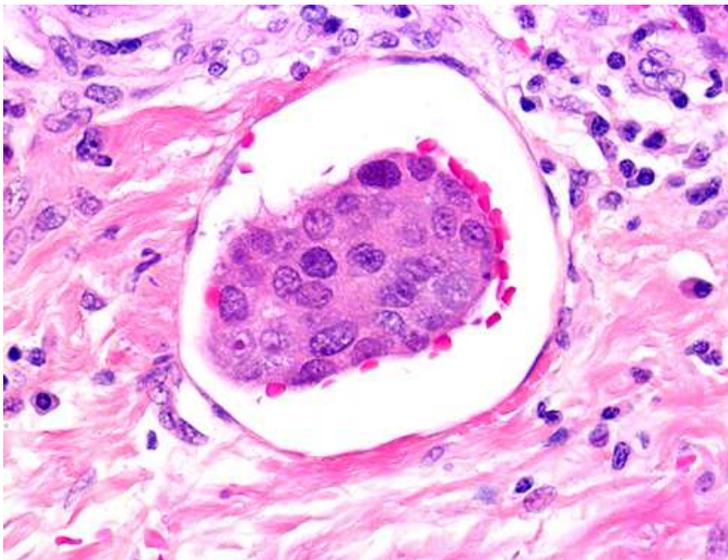


Figura 6- Aspecto histológico de um êmbolo neoplásico de um STM constituído por células de padrão misto (fusiformes e epitelióides), aderente a hemácias, localizada no interior da luz de um vaso capilar (HE, 200X).

Análise estatística

A avaliação dos resultados foi realizada inicialmente por uma análise bivariada de associação entre a variável resposta (metástase ou recidiva) e cada uma das variáveis independentes (idade maior ou menor de 50 anos, sexo, localização intra ou extra-compartimental, profundidade, tamanho do tumor, margens cirúrgicas, manipulação prévia da lesão, o grau de malignidade, a presença de invasão vascular microscópica e a presença de necrose tumoral à histologia). Para cada par de variáveis foram construídas tabelas de cruzamento tipo 2X2 ou 3X2, aplicando-se o teste do Qui-quadrado (χ^2), ou o teste exato de Fisher quando uma das freqüências era menor que cinco. Foram considerados significativos valores de $p \leq 0,05$ (5%).

Após a análise em tabelas tipo 2X2 ou 3X2, os fatores considerados relevantes e as variáveis dependentes foram avaliados em uma análise multivariada. Foi aplicada uma regressão logística selecionando todas as variáveis cujo valor p foi significativo na análise bivariada. Foram também incluídas as variáveis cujo valor p (do teste exato de Fisher) foi inferior a 0,250, pois apresentavam alguma associação com a resposta e poderiam influenciar na análise multivariada. A proporção da variabilidade da variável foi determinada pelo coeficiente de Nagelkerke e a qualidade do ajuste pelo teste de Hosmer e Lemeshow. O método utilizado na regressão foi o *stepwise backward* com a inclusão de todas as variáveis e a remoção da variável de menor significância no teste de Wald, passo a passo.

Tábuas de sobrevida foram construídas para a sobrevida global, desenvolvimento de metástases e recidiva local, utilizando-se o método de Kaplan-Meier. A análise foi realizada com o auxílio do *software SPSS for Windows*® (versão 12.0, Chicago, USA).

RESULTADOS

No momento do estudo a sobrevida foi de 76,7% (n = 23), sendo que sete (23,4%) pacientes evoluíram para óbito, todos em decorrência da disseminação metastática da doença (Gráfico 1).

Sobrevida global

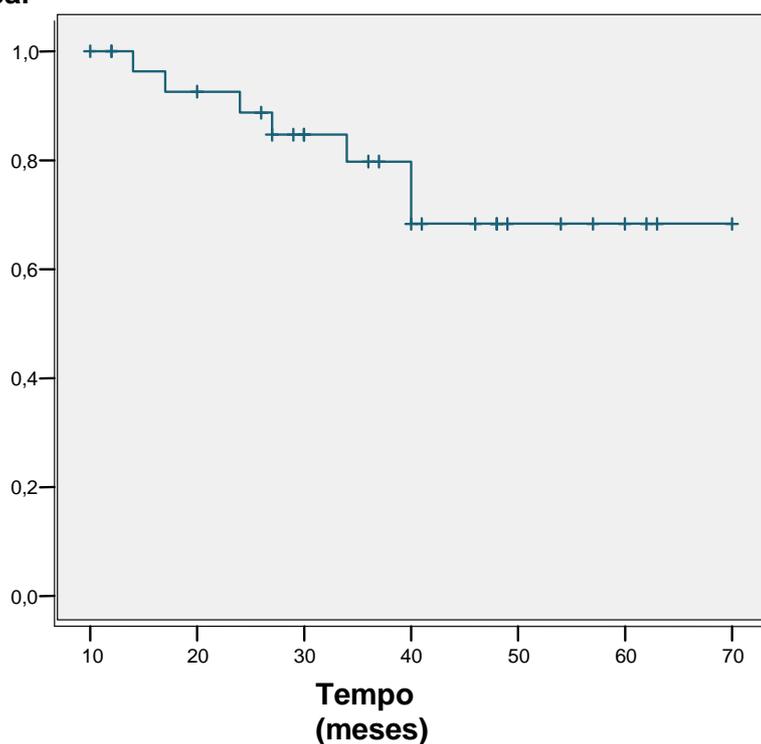


Gráfico 1 – Sobrevida global de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica para tratamento de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Fatores Prognósticos X Metástases

Dos 30 pacientes incluídos no estudo 12 (40%) apresentaram alguma metástase à distância durante o acompanhamento, sendo quatro ao diagnóstico (Enneking III) e oito durante o seguimento (Gráfico 2).

Sobrevida livre de metástases

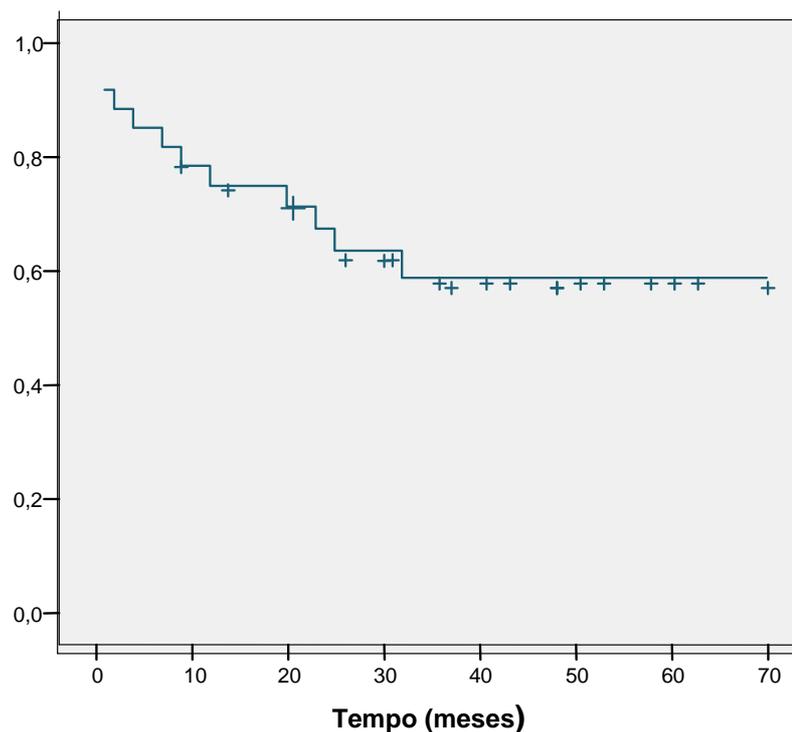


Gráfico 2 – Curva de sobrevida livre de metástases de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

A localização mais freqüente de disseminação metastática foi o pulmão, observada em 11 (36,7%) casos. O segundo local mais envolvido foram os linfonodos, presente em três pacientes (10%), que também apresentaram metástases pulmonares, e somente dois (6,6%) pacientes apresentaram metástase óssea, sendo uma isolada e outra associada à metástase pulmonar.

Dos pacientes com idade inferior a 50 anos, sete (41,2%) apresentaram metástase, e naqueles com idade igual ou superior a 50 anos ela foi observada em cinco (38,5%) casos, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p = 1,000$; Gráfico 3). Em relação ao sexo, oito (44,4%) pacientes do sexo masculino e quatro (33,3%) do grupo feminino apresentaram metástases, também não havendo diferença significativa ($p = 0,709$; Gráfico 4).

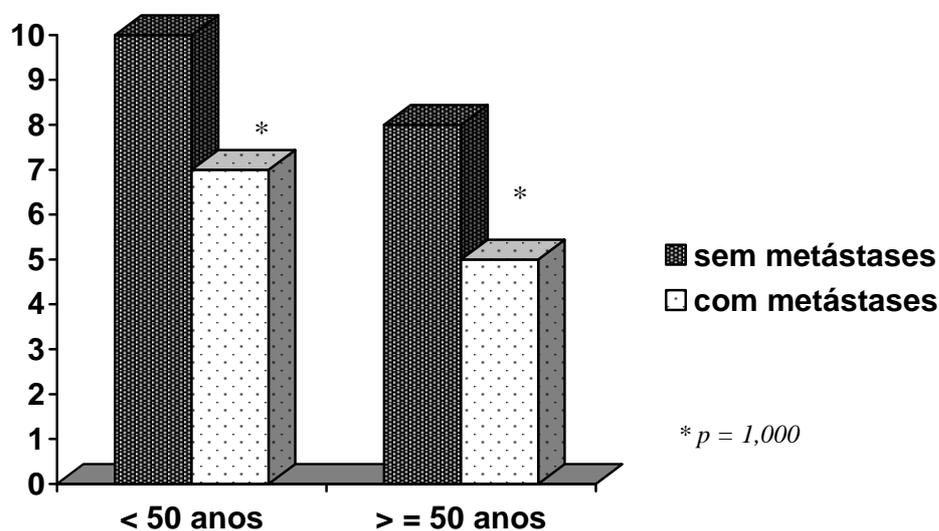


Gráfico 3 – Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com idade < 50 anos ($n = 17$) ou ≥ 50 anos ($n = 13$) pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

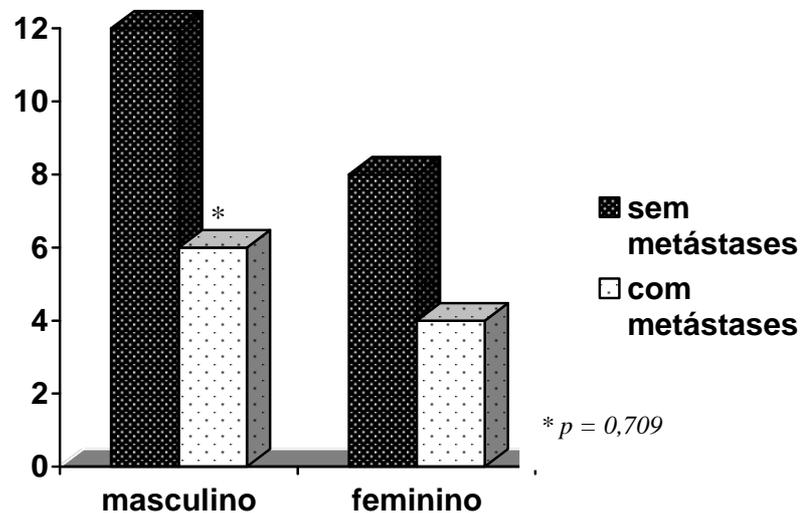


Gráfico 4 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes masculinos ($n = 18$) e femininos ($n = 12$) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Quando avaliada a correlação entre metástases e a localização dos tumores, foi observado que nove (45%) pacientes com tumores localizados nos MMII e três (42%) pacientes com tumores localizados em MMSS desenvolveram metástases, não havendo significância estatística ($p = 0,298$; Gráfico 5). A profundidade também não foi significativa para a ocorrência de metástases, sendo que os 12 (44,4%) casos de metástases ocorreram em lesões profundas ($p = 0,224$; Gráfico 6). Quanto a localização em compartimentos anatômicos, a metástase ocorreu em dois (12,5%) pacientes com tumores intra-compartimentais e em 10 (71,4%) pacientes com tumores extra-compartimentais, sendo a diferença significativa ($p = 0,002$; Gráfico 7).

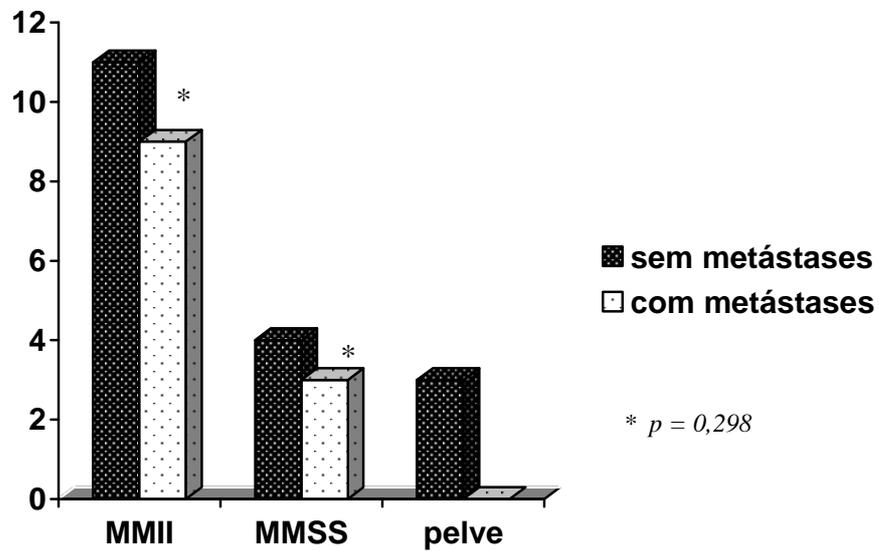


Gráfico 5 - *Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM localizados em MMII (n=20), MMSS (n=7) e na pelve (n=3) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

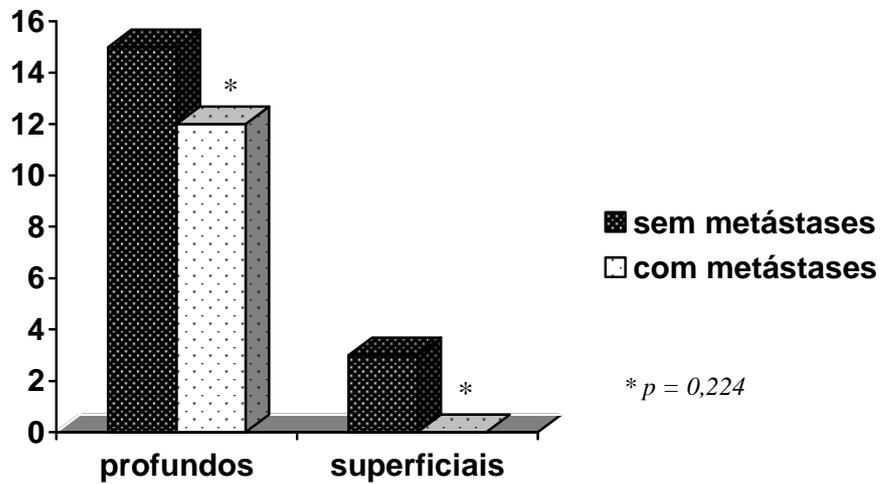


Gráfico 6 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM profundos à fáscia muscular ($n= 27$) e superficiais ($n= 3$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

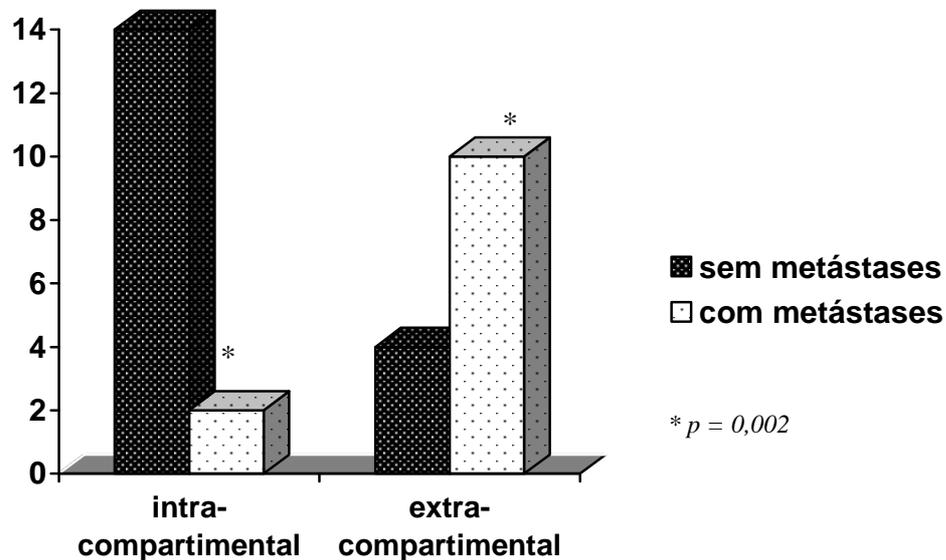


Gráfico 7 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM intra-compartimentais ($n= 16$) e extra-compartimentais ($n= 14$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Em relação ao tamanho do tumor, foram vistas metástases em um (8,3%) paciente com tumor menor ou igual a 10 cm e em 11(61,1%) pacientes com tumores maiores de 10 cm, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,007$; Gráfico 8).

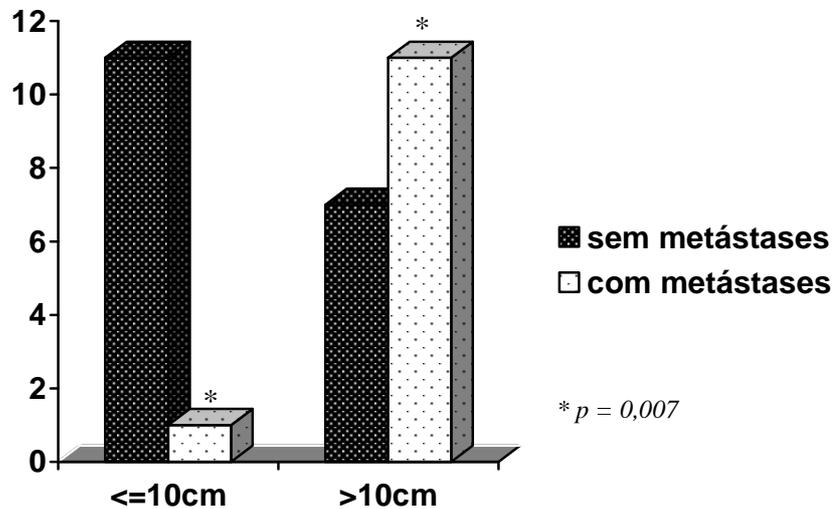


Gráfico 8 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM ≤ 10 cm no maior diâmetro (n = 12) e > 10 cm (n = 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Nos pacientes com margens cirúrgicas comprometidas houve dois (25%) casos de metástases, enquanto nos pacientes com margens livres de doença a ocorrência de metástases foi observada em dez (45,5%) pacientes, não sendo a diferença significativa (p = 0,419; Gráfico 9).

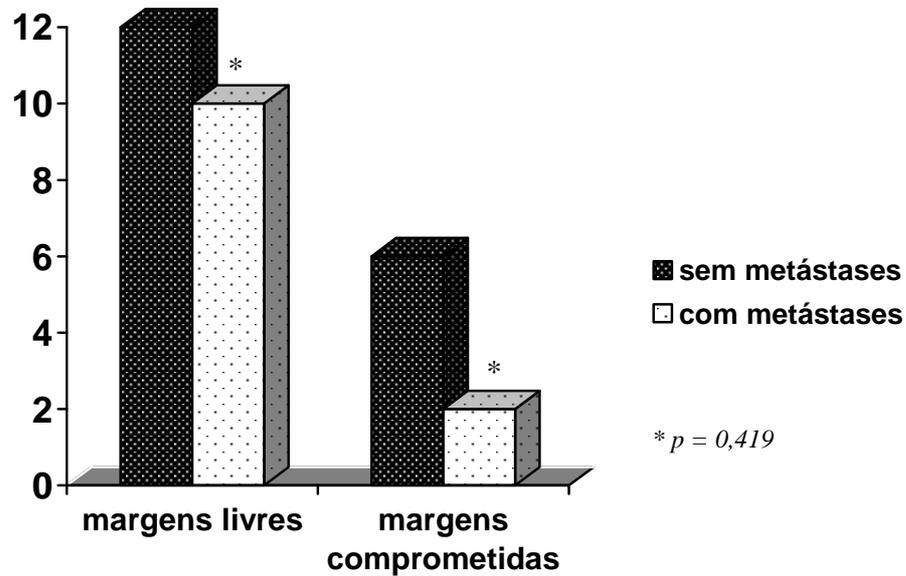


Gráfico 9 - *Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentaram margens cirúrgicas livres (n = 22) e comprometidas (n= 8) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

No grupo de pacientes submetidos à manipulação prévia do tumor, sete (38,9%) evoluíram com metástases à distância, e nos pacientes encaminhados para tratamento antes de qualquer procedimento operatório prévio, cinco (41,7%) evoluíram com metástases, não sendo a diferença significativa ($p = 1,000$; Gráfico 10).

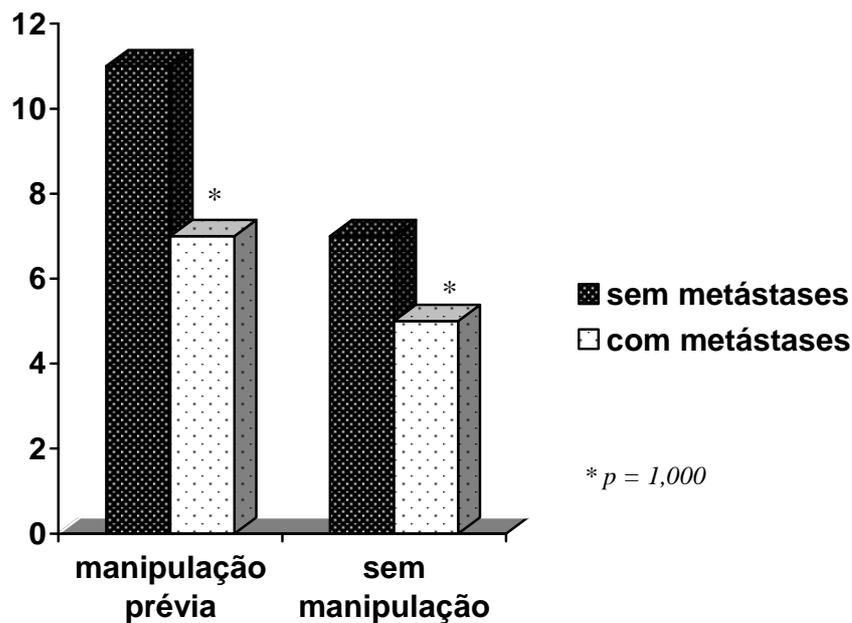


Gráfico 10 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que foram submetidos a manipulação cirúrgica prévia ($n = 18$) ou que foram encaminhados antes de qualquer procedimento ($n = 12$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Quando avaliados os parâmetros histológicos, 11 (61,1%) pacientes com tumores de alto grau de malignidade à histologia apresentaram metástases, enquanto apenas um (8,3%) paciente com tumor de baixo grau de

malignidade evoluiu com metástase, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,007$; Gráfico 11). A presença de necrose tecidual observada na histologia apresentou correlação positiva com a ocorrência de metástases sendo que nove (75%) pacientes com necrose evoluíram com metástases e apenas três (16,7%) pacientes que não apresentavam necrose desenvolveram as metástases ($p = 0,002$; Gráfico 12). Nos pacientes com invasão vascular intra-tumoral seis (75%) desenvolveram metástases, mesmo número de pacientes (27,3%) observado no grupo sem invasão vascular, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,034$; Gráfico 13).

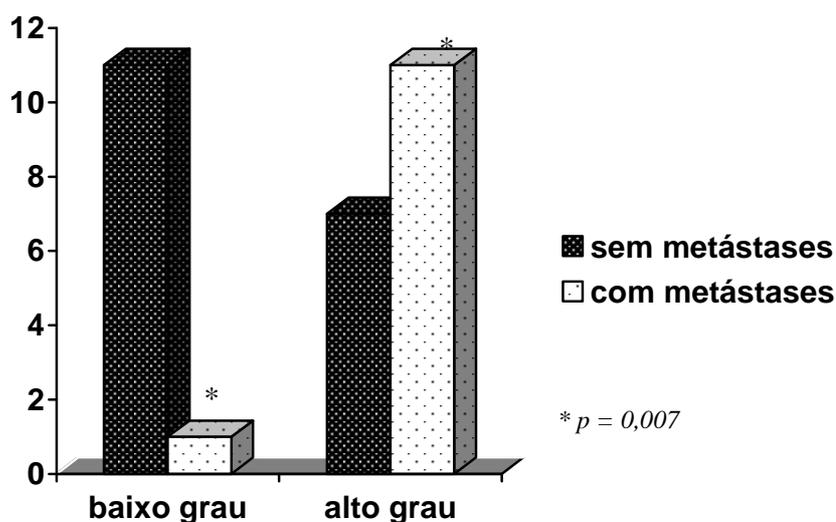


Gráfico 11 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM de alto grau ($n = 18$) e baixo grau ($n = 12$) de malignidade histológica submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

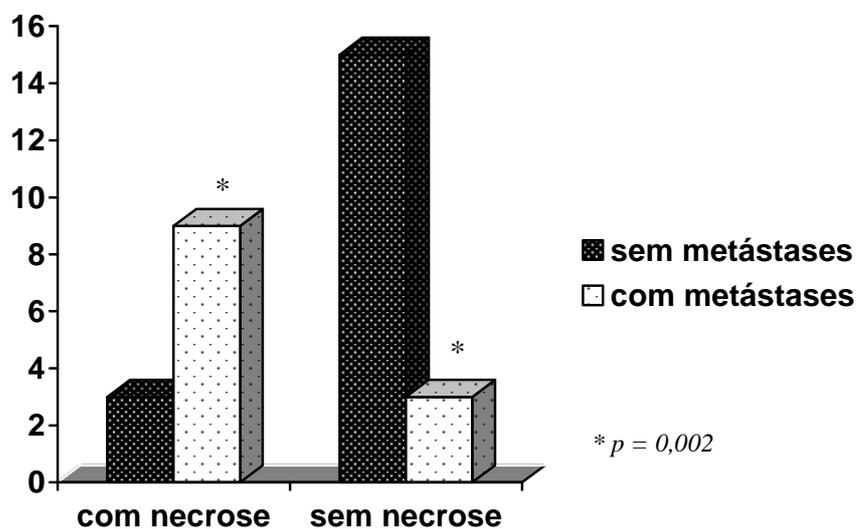


Gráfico 12 - *Freqüência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentavam necrose (n = 12) e que não apresentavam necrose à histologia (n= 18) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

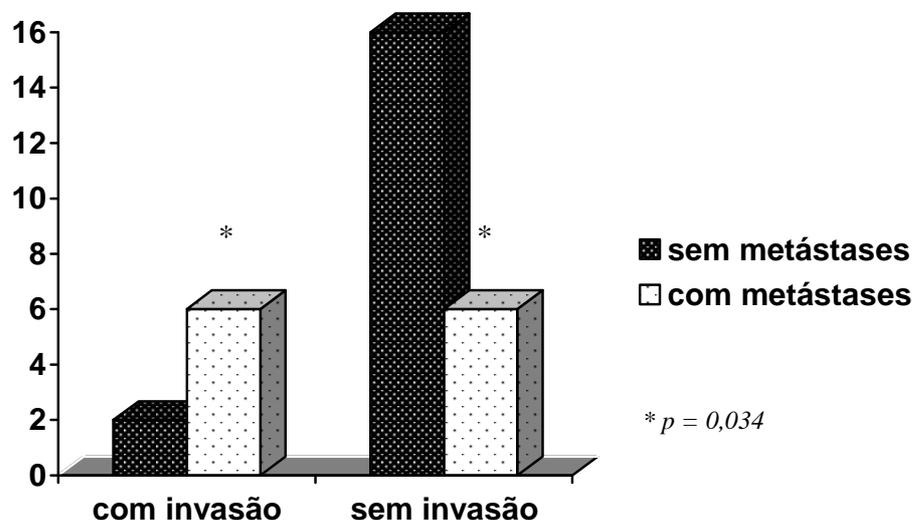


Gráfico 13 - Frequência de casos de metástases à distância em pacientes com STM que apresentavam invasão vascular ($n = 8$) e que não apresentavam invasão vascular à histologia ($n = 22$); submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

A Tabela 10 mostra os resultados da análise bivariada para correlação entre os fatores prognósticos e a ocorrência de metástases.

Na análise multivariada, o modelo selecionado apresentou 66% de coeficiente de Nagelkerke, $p = 0,953$ na qualidade do ajuste, 94,4% de predição negativa e 75% de predição positiva. Nesse modelo, os fatores que foram considerados significativos foram a presença de invasão vascular à histologia ($p = 0,073$; RR = 26,39), o tamanho do tumor maior de 10 cm ($p = 0,018$; RR = 32,7) e a localização extra-compartimental ($p = 0,008$; RR = 31,1).

Tabela 10 - Análise bivariada para correlação dos fatores prognósticos e o desenvolvimento de metástases em 30 pacientes com STM submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Fatores Prognósticos	<i>n (%)</i>	Metástases <i>n(%)</i>	<i>p</i>	RR	IC (95%)
Idade					
< 50 anos	17 (56,7)	7 (41,2)	1,000	0,87	0,42 – 1,82
≥ 50 anos	13 (43,3)	5 (38,5)			
Sexo					
Masculino	18 (60)	8 (44,4)	0,709	2,18	0,63 – 7,50
feminino	12 (40)	4 (33,3)			
Localização					
MII	20 (66,7)	9 (45)	0,298	-	-
MMSS	7 (23,3)	3 (42)			
pelve	3 (10)	0 (0)			
Profundidade					
Profundo	27 (90)	12 (44,4)	0,224	-	-
Superficial	3 (10)	0 (0)			
Compartimentos					
Intra-compartimental	16 (53,3)	2 (12,5)	0,002	17,50	2,66– 114,84
Extra-compartimental	14 (46,7)	10 (71,4)			
Tamanho					
≤ 10 cm	12 (40)	1 (8,3)	0,007	17,28	1,81– 164,95
> 10 cm	18 (60)	11 (61,1)			
Margem cirúrgica					
Livre	22 (73,4)	10 (45,5)	0,419	0,40	0,066– 2,437
Comprometida	8 (26,6)	2 (25,0)			
Manipulação prévia					
Sim	18 (60)	7 (38,9)	1,000	1,11	0,32 – 3,81
Não	12 (40)	5 (41,7)			
Grau histológico					
Alto	18(40)	11 (61,1)	0,007	17,28	1,81– 164,95
Baixo	12 (60)	1 (8,3)			
Necrose histológica					
Sim	12 (40)	9 (75)	0,002	15,00	2,47 – 90,84
Não	18 (60)	3 (16,7)			
Invasão vascular histológica					
Sim	8 (26,6)	6 (75)	0,034	8,00	1,25 – 51,13
Não	22 (73,4)	6 (27,3)			

MMSS: membros superiores; MII: membros inferiores; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança

Fatores Prognósticos X Recidiva Local

A recidiva local ocorreu em 10 (33,3%) pacientes durante o seguimento (Gráfico 14). A Tabela 11 mostra os resultados da análise bivariada para correlação dos fatores prognósticos com a recidiva local.

Sobrevida livre de recidiva local

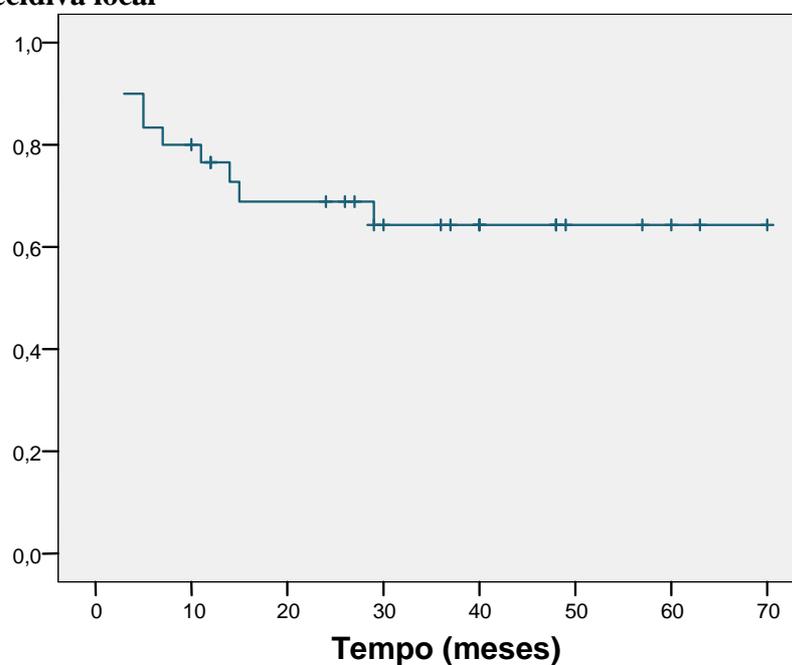


Gráfico 14 – Curva de sobrevivida livre de recidiva local de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

A recidiva local foi observada em cinco (29,4%) pacientes com idade menor de 50 anos e em cinco (38,5%) pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, não sendo estatisticamente significativa a diferença entre os grupos ($p = 1,000$; Gráfico 15). Os pacientes do sexo masculino apresentaram seis (33,3%) recidivas locais e aqueles do feminino quatro (33,3%), sem diferença significativa ($p = 1,000$; Gráfico 16).

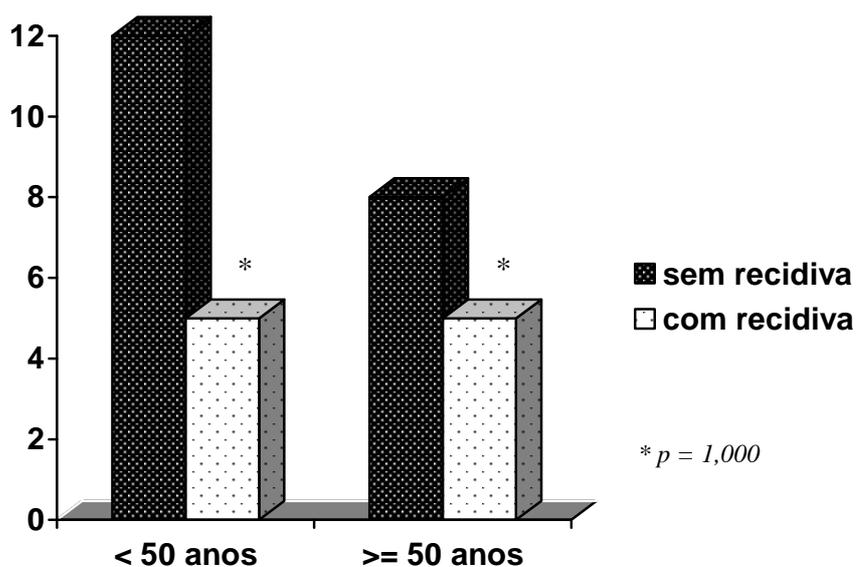


Gráfico 15 – *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com idade < 50 anos (n = 17) ou \geq 50 anos (n = 13) pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

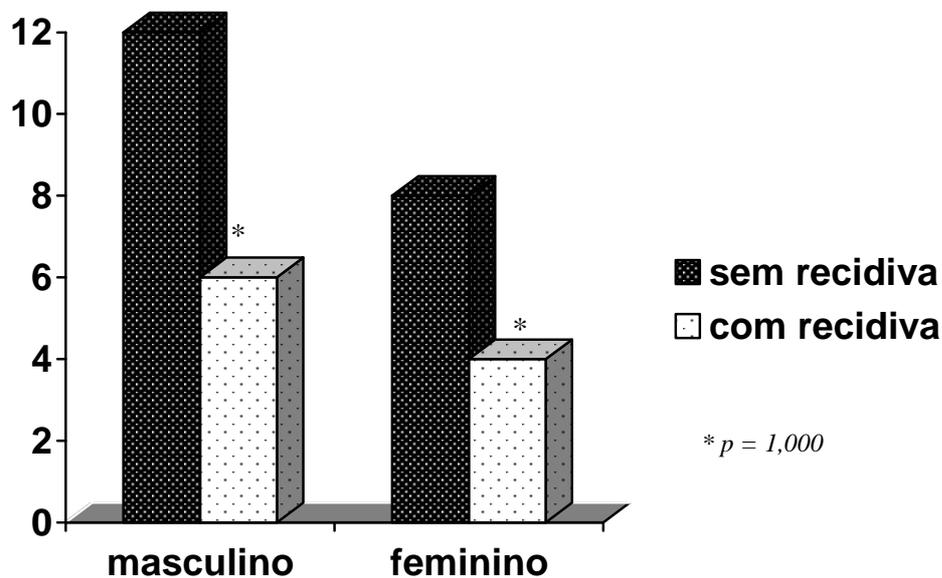


Gráfico 16 - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes masculinos ($n = 18$) e feminino ($n = 12$) pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

A localização dos STM, de acordo com os segmentos corporais, não mostrou correlação com a recidiva local, sendo que oito (40%) pacientes com tumores em MMII, um (14%) paciente com tumor em MMSS e um (33,3%) paciente com tumor em pelve apresentaram recidiva local ($p = 0,544$; Gráfico 17). Todas as recidivas ocorreram em pacientes com tumores profundos, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,288$; Gráfico 18). Os tumores com localização extra-compartimental apresentaram nove (64,3%) recidivas durante o seguimento, enquanto que os tumores de localização intra-

compartimental apresentaram um (6,3%) caso de recidiva local, sendo a diferença significativa ($p = 0,001$; Gráfico 19).

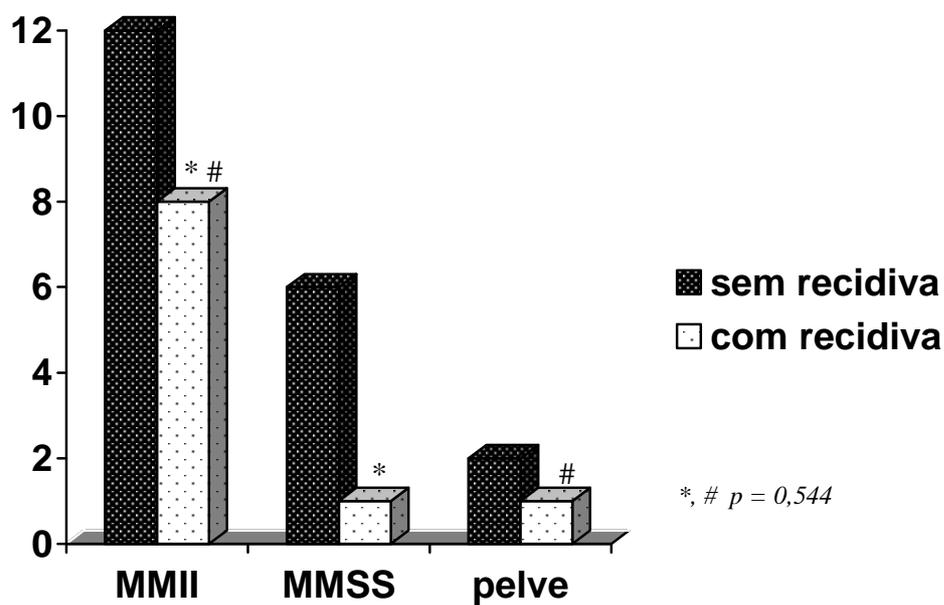


Gráfico 17 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM localizados em MMII ($n=20$), em MMSS ($n=7$) e na pelve ($n=3$) submetidos à ressecção cirúrgica de STM no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

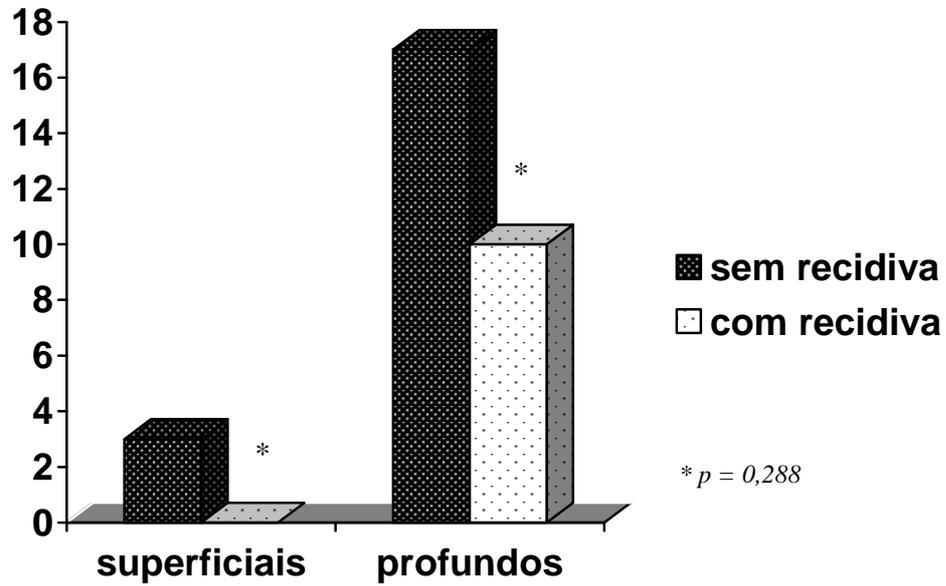


Gráfico 18 - *Freqüência de casos de recidiva local em pacientes com STM profundos (n= 27) ou superficiais (n= 3) à fáscia muscular, submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.*

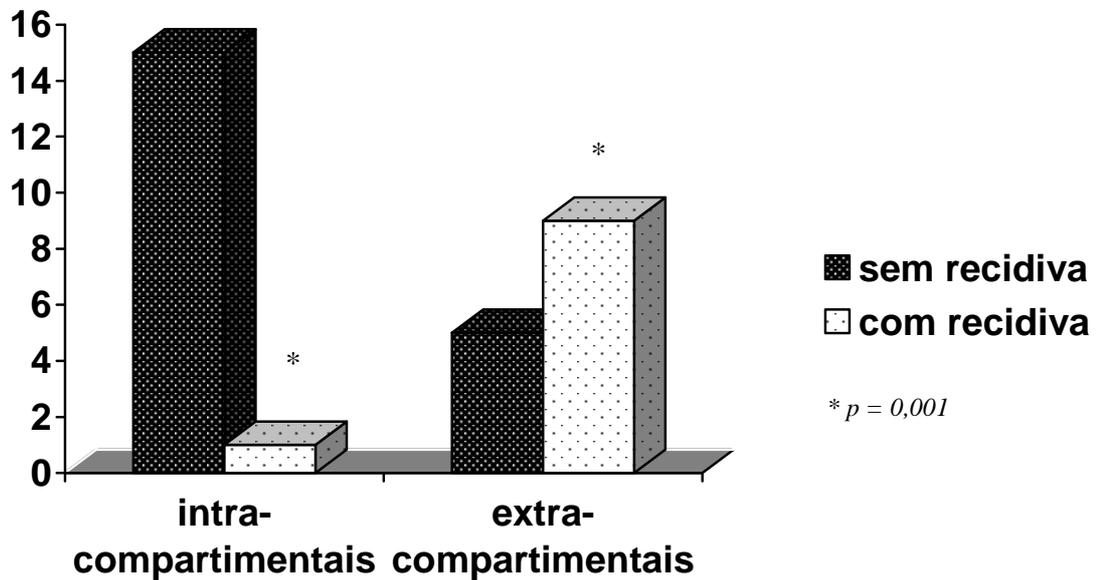


Gráfico 19 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM intra-compartimentais (n= 16) ou extra-compartimentais (n= 14) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

De acordo com o tamanho do tumor (Gráfico 20), três (25%) pacientes com tumores menores ou iguais a 10 cm evoluíram com recidiva local durante o seguimento e sete (38,9%) pacientes com tumores maiores de 10 cm apresentaram recidiva do tumor, sem diferença significativa ($p = 0,694$).

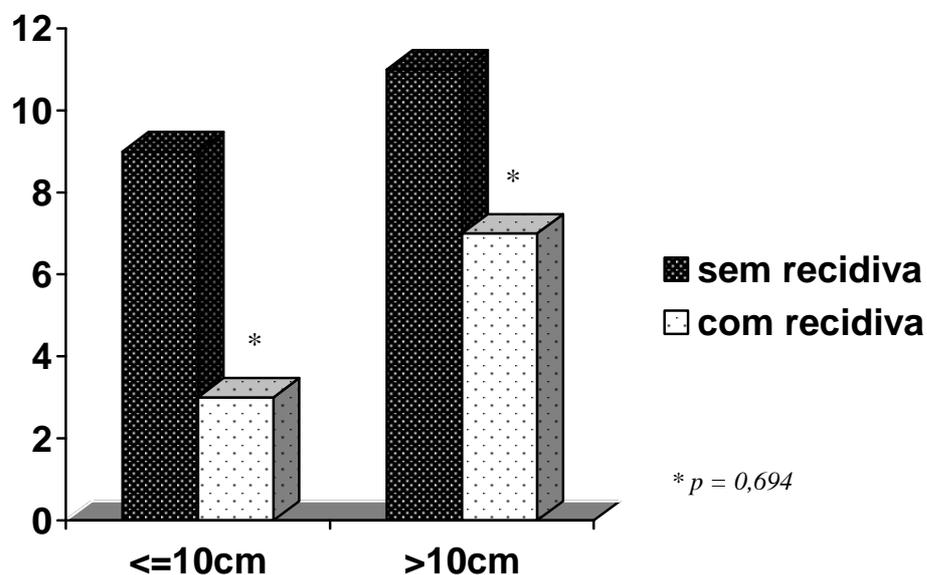


Gráfico 20 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM ≤ 10 cm no maior diâmetro ($n = 12$) ou > 10 cm ($n = 18$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Foram vistos seis (27,3%) casos de recidiva local em pacientes com margens cirúrgicas livres e em quatro (50%) pacientes com margens comprometidas, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p = 0,384$; Gráfico 21).

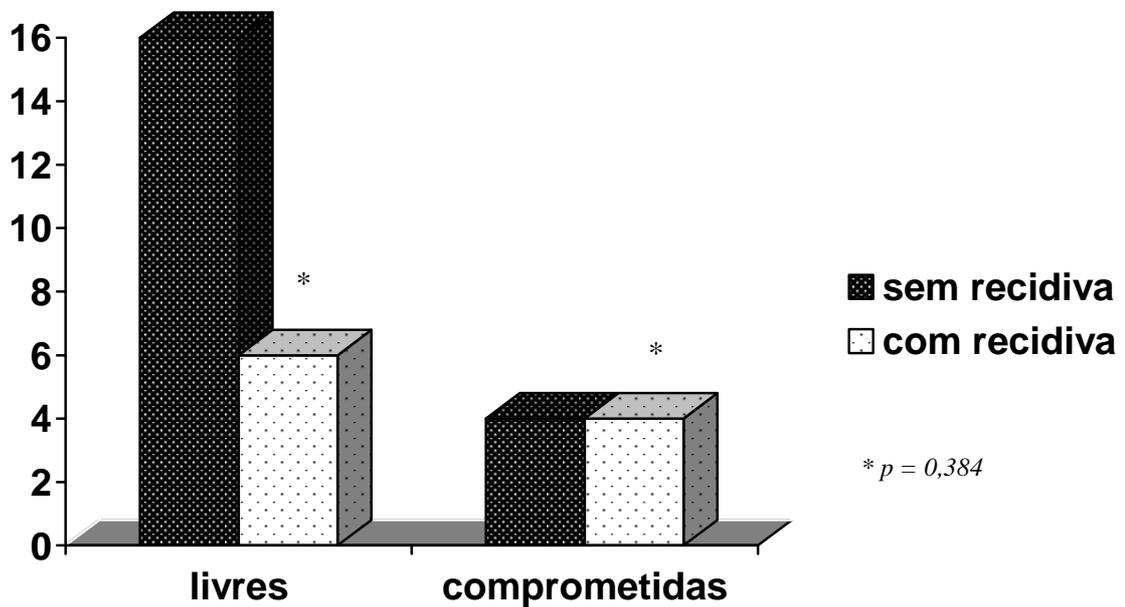


Gráfico 21 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentaram margens cirúrgicas livres ($n = 22$) ou comprometidas ($n = 8$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

A manipulação cirúrgica prévia não apresentou correlação significativa com a recidiva local, que foi observada em cinco (27,8%) pacientes submetidos à manipulação prévia e cinco (41,7%) pacientes encaminhados antes de qualquer procedimento ($p = 0,461$; Gráfico 22).

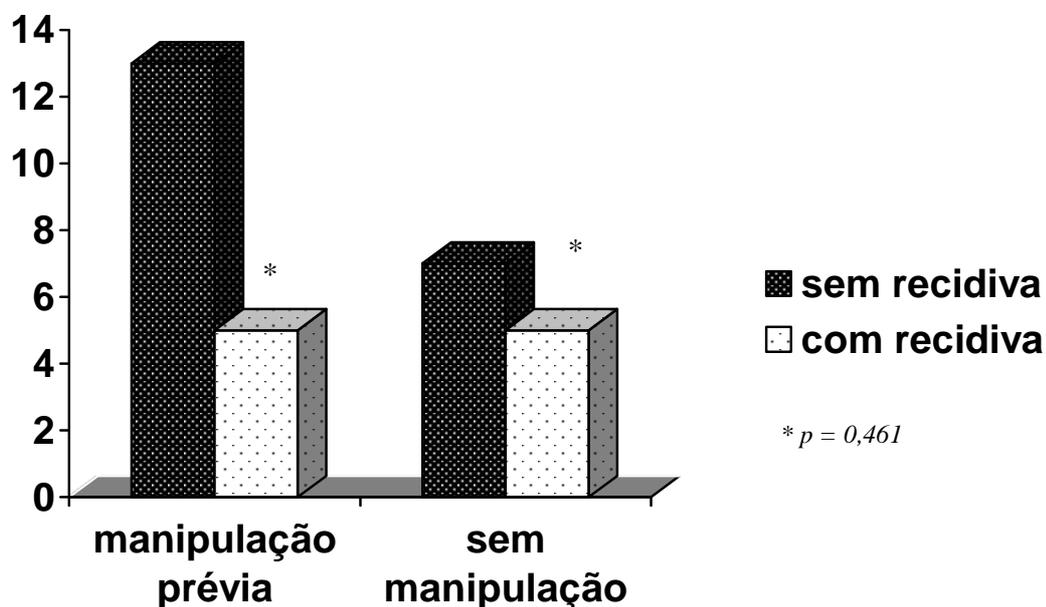


Gráfico 22 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM que foram submetidos à manipulação cirúrgica prévia ($n = 18$) e que foram encaminhados antes de qualquer procedimento ($n = 12$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Em relação à análise histológica, o grau de malignidade apresentou correlação estatisticamente significativa com a recidiva local, que ocorreu em nove (50%) pacientes com tumores de alto grau de malignidade e em um (8,3%) paciente com tumor de baixo grau de malignidade à histologia ($p = 0,024$; Gráfico 23). Nos casos em que havia necrose, cinco (58,3%) pacientes apresentaram recidiva local, mesmo número de pacientes observado no grupo sem necrose histológica ($p = 0,461$; Gráfico 24). A recidiva foi observada em três (37,5%) pacientes com invasão vascular e em sete (31,8%) pacientes

sem invasão vascular, não sendo observada diferença significativa entre os grupos ($p = 1,000$; Gráfico 25).

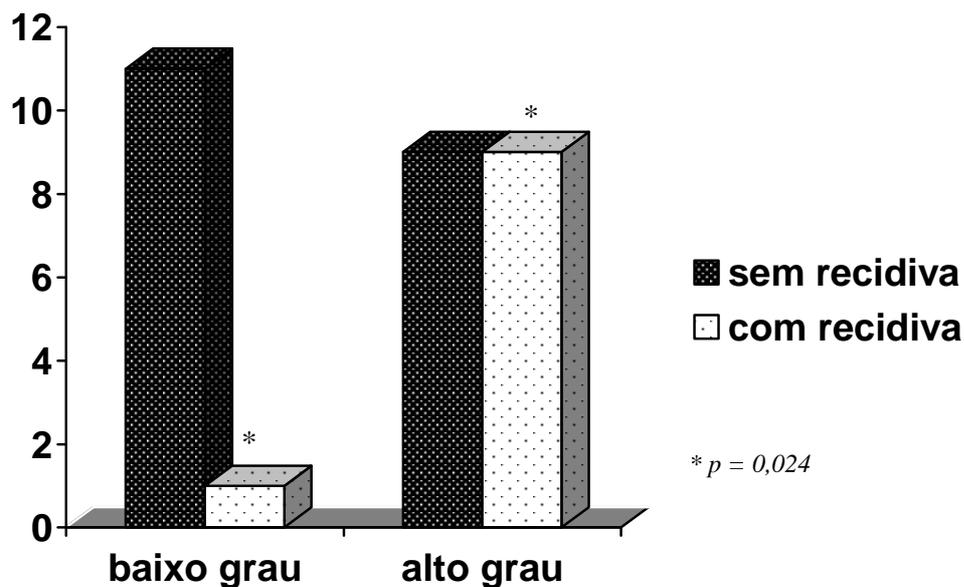


Gráfico 23 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM de alto grau ($n = 18$) e baixo grau ($n = 12$) de malignidade histológica submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

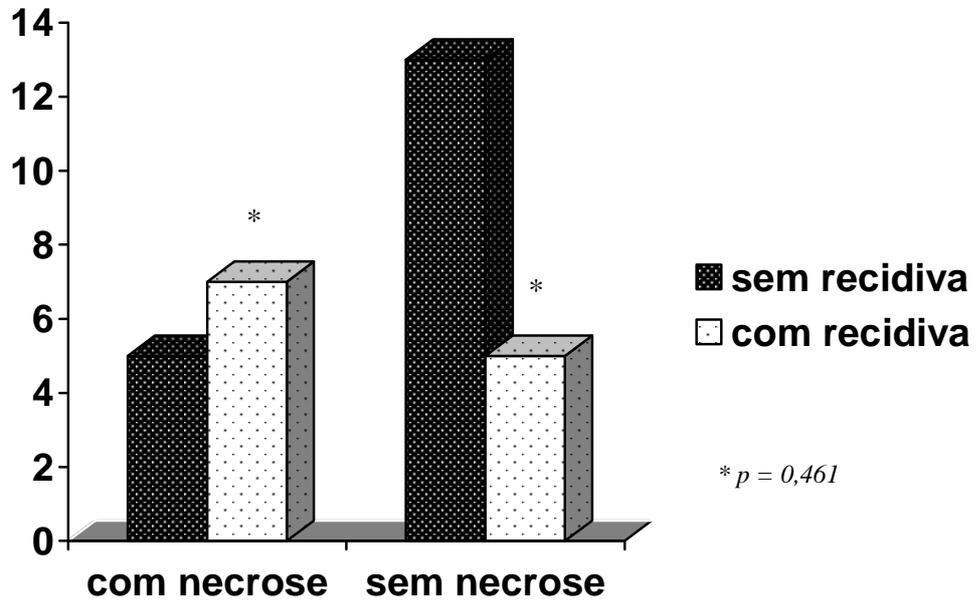


Gráfico 24 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentavam ($n = 12$) ou não apresentavam necrose à histologia ($n = 18$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

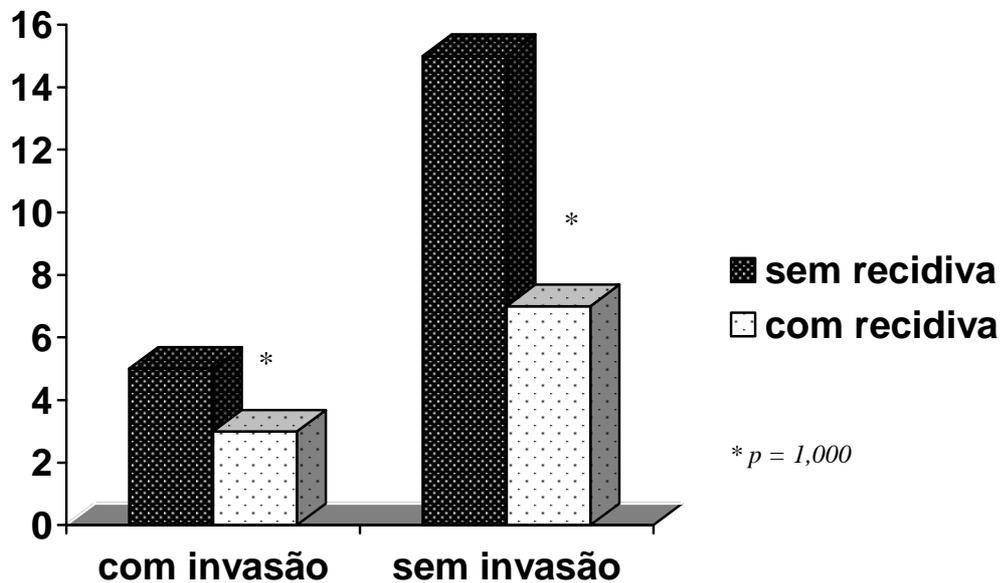


Gráfico 25 - Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM que apresentavam ($n = 8$) ou não apresentavam invasão vascular à histologia ($n = 22$) submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

A Tabela 11 mostra os resultados da análise bivariada para correlação dos fatores prognósticos com a ocorrência de recidiva local.

Na análise multivariada, o modelo selecionado apresentou um coeficiente de Nagelkerke de 51%, $p = 0,70$ no teste de qualidade do ajuste e uma predição positiva e negativa de 80%. Nesse modelo, o alto grau de malignidade histológica ($p = 0,027$; RR= 4,2) e a localização extra-compartimental ($p = 0,020$; RR= 17,1) foram associados ao risco aumentado de ocorrência de recidiva local.

Tabela 11. Análise bivariada entre os fatores prognósticos e a recidiva local de 30 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Fatores Prognósticos	n (%)	Recidiva local n(%)	p	RR	IC (95%)
Idade					
< 50 anos	17 (56,7)	5(29,4)	1,000	0,60	0,40 – 2,53
≥ 50 anos	13 (43,3)	5(38,5)			
Sexo					
Masculino	18 (60)	6(33,3)	1,000	2,92	0,63 – 7,50
feminino	12 (40)	4(33,3)			
Localização					
MMII	20 (66,7)	8(40)	0,544	1,63	0,61 – 3,30
MMSS	7 (23,3)	1(14)			
pelve	3 (10)	1(33,3)			
Profundidade					
Profundo	27 (90)	10(37)	0,288	--	--
Superficial	3 (10)	0(0)			
Compartimentos					
Intra-compartimental	16 (53,3)	1(6,3)	0,001	27,00	2,70- 269,46
Extra-compartimental	14 (46,7)	9(64,3)			
Tamanho					
≤ 10 cm	12 (40)	3(25)	0,694	1,00	0,31 – 3,28
> 10 cm	18 (60)	7(38,9)			
Margem cirúrgica					
Livre	22 (73,4)	6(27,3)	0,384	0,71	0,19 – 3,14
Comprometida	8 (26,6)	4(50)			
Manipulação prévia					
Sim	18 (60)	5(27,8)	0,461	1,11	0,32 – 3,81
Não	12 (40)	5(41,7)			
Grau histológico					
Alto	18 (40)	9(50)	0,024	11,00	1,64– 103,94
Baixo	12 (60)	1(8,3)			
Necrose histológica					
Sim	12 (40)	7(58,3)	0,461	1,61	0,05 – 65,3
Não	18 (60)	5(27,8)			
Invasão vascular histológica					
Sim	8 (26,6)	3(37,5)	1,000	0,70	1,22– 170,10
Não	22 (73,4)	7(31,8)			

MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança

DISCUSSÃO

Os resultados do tratamento dos pacientes com STM têm mostrado pouco avanço nos últimos anos, e a indicação do uso da quimioterapia adjuvante ainda é controversa ^{3, 9, 10}. Estudos iniciais mostraram melhora na sobrevida global e na sobrevida livre de doença, mas estudos subseqüentes não conseguiram comprovar o benefício da quimioterapia ^{17, 18}. Há várias hipóteses para a pequena resposta ao tratamento quimioterápico, como a ineficácia da escolha das drogas utilizadas ou a falta de seleção adequada dos pacientes que vão se beneficiar do tratamento adjuvante ¹⁹.

Somente pacientes com alto risco para desenvolver metástases devem ser submetidos ao tratamento adjuvante ^{9,19}. A inclusão de pacientes de baixo risco em regimes quimioterápicos tem a desvantagem de submetê-los a uma série de efeitos colaterais e de mascarar o real benefício do tratamento. Entretanto, não há definição na literatura, em sobre quais parâmetros deve-se basear a quantificação desse risco ¹⁹. Diversos sistemas prognósticos são usados para quantificar o risco de metástases, mas nenhum conseguiu estabelecer com clareza e reprodutibilidade quais pacientes são de alto risco para evoluir com a disseminação sistêmica da doença ¹⁰. A principal dificuldade está na diversidade histológica e na raridade desses tumores, resultando em dados difíceis de serem comparados. Neste estudo, procurou-se analisar um grupo de pacientes atendidos em um mesmo serviço e submetidos a tratamento cirúrgico pela mesma equipe, na tentativa de validar os fatores prognósticos mais influentes no desenvolvimento de metástases e recidiva local dos STM.

As características da casuística desse estudo são representativas dos pacientes com STM em geral. A média de idade foi de 47,6 anos, comparável com vários estudos semelhantes que variaram de 33 anos a 71 anos^{2,3,20-24}. A localização, profundidade e subtipos histológicos também foram comparáveis a estudos prévios da literatura²⁰⁻²⁴. O tamanho dos tumores observados na amostra foi de 12,97 cm, um pouco maior que a observada em vários trabalhos^{2,3,19-24}. A dificuldade de atendimento especializado em nosso meio, com atraso no diagnóstico e no encaminhamento para centros de referência deve ser o principal fator responsável pelo maior tamanho dos tumores. O tempo de seguimento de 29,5 meses, apesar de não ser suficiente para determinar a taxa de sobrevivência a estes tumores, parece ser adequado na avaliação da ocorrência de metástases e recidiva local. Rüdiger *et al.*²¹, observou uma sobrevida livre de doença de 59,5% aos 28 meses, sendo que esta taxa permaneceu estável até o final do seguimento de 113 meses. Stojadinovic *et al.*²⁴, avaliando 2.123 pacientes com sarcoma localizado de tecidos moles, observaram que 66,6% das recidivas locais ocorriam em 24 meses e apenas 9% ocorriam com mais de cinco anos de seguimento. Cool *et al.*²⁰, viram que de 40 pacientes que apresentaram metástases pulmonares 32 foram diagnosticadas nos primeiros dois anos de seguimento e que de 17 pacientes que apresentaram recidiva local 15 também ocorreram nesse período de tempo. Esses achados sugerem que a maioria das metástases e das recidivas locais é encontrada nos primeiros dois anos e que o tempo de seguimento deste estudo é suficiente para detectá-las.

Vários sistemas foram propostos para estadiamento dos STM. Os mais utilizados são o sistema de Enneking¹⁶, o sistema da AJCC/UICC²⁵, o sistema de Hajdu²⁵ e o sistema SIN proposto por Gustafson *et al.*¹⁹. Todos esses sistemas apresentam dificuldades em caracterizar o grupo de risco. Dentre esses,

utilizamos o estadiamento de Enneking por ser simples, auxiliar na decisão cirúrgica e ser amplamente usado e conhecido. Este sistema é baseado no comportamento biológico do tumor, na localização do tumor de acordo com compartimentos anatômicos e na presença de metástases à distância ao diagnóstico. A classificação de Enneking mostrou correlação direta com a evolução para doença sistêmica, em especial para a sobrevida, quando o paciente é estadiado como IIB ^{9, 27}. Dessa forma, é uma classificação útil e simples que ajuda na seleção do procedimento cirúrgico a ser realizado.

A disseminação metastática foi observada em 40% dos casos, compatível com a literatura que mostra incidência de metástases variando de 26,1% a 56,1% ^{2,3,10,20-24,28,29}. Foram incluídos no grupo de pacientes com metástases à distância aqueles que apresentaram disseminação linfonodal pelo tumor. Essa inclusão deve-se a pouca frequência de acometimento linfático nos STM (cerca de 5%) e que a sua ocorrência sugere tumores de grande agressividade com prognóstico semelhante ou pior que o dos pacientes com metástases pulmonares ou ósseas ³²⁻³⁴. Nesta série, a recidiva local, ocorrida em 1/3 dos pacientes, foi discretamente mais alta que a maioria das séries estudadas, que apresentam 14,5% a 27% de recorrência ^{2,3,10,20-24,28,29}. A provável causa para maior incidência de recorrência local foi o maior tamanho dos tumores encontrados em nossa casuística com muitos tumores de localização extra-compartimental (46,7%), o que dificulta a aquisição de um controle cirúrgico local adequado.

Foram estudados nesta casuística os fatores prognósticos mais associados na literatura com a evolução da doença, com o objetivo de caracterizar um grupo de risco para desenvolver doença sistêmica e recorrência local. Foram avaliados o sexo, a idade, a localização em segmentos corporais, a profundidade da lesão, a localização em

compartimentos, o tamanho do tumor, as margens cirúrgicas, a manipulação prévia da lesão, o grau histológico de malignidade, a presença de necrose microscópica e de invasão vascular à histologia.

Sexo e Idade

A idade acima de 50 anos e o sexo masculino foram incriminados, em alguns trabalhos ^{3, 9}, como fatores associados ao mau prognóstico nos pacientes com STM. Entretanto, esses fatores têm se mostrado de pouco valor na caracterização do risco para metástases e recidiva local^{3, 9}. Apesar da menor sobrevida observada nos pacientes mais idosos, isso parece estar associado com tumores maiores e mais agressivos encontrados nessa faixa etária ^{35, 36}. Se o sexo e a idade têm alguma importância, esta parece ser secundária. Neste estudo, a idade e o sexo não apresentaram correlação com a presença de metástases, com a sobrevida ou com a recidiva local após o procedimento cirúrgico, estando em concordância com a maioria dos estudos recentes ^{35, 36}.

Localização em segmentos corporais, profundidade e compartimentos

A localização da lesão foi avaliada quanto ao segmento acometido, quanto a profundidade da lesão em relação à fáscia muscular e quanto à contenção do tumor dentro de um compartimento músculo-esquelético delimitado. Como na maioria das séries estudadas ^{3, 10, 20-24}, os membros inferiores foram o local de predileção, em especial a região da coxa. A maioria dos tumores (90%) era profunda, sendo esta a localização mais comum dos sarcomas ⁹. Nas extremidades, a localização do tumor parece

influenciar tanto no prognóstico quanto no tratamento cirúrgico ³⁷. Os tumores mais proximais, localizados nas cinturas pélvica e escapular, usualmente são diagnosticados mais tardiamente, apresentam maior tamanho e pior prognóstico, enquanto os tumores mais distais apresentam sobrevida mais alta, mas muitas vezes requerem amputações para que uma margem cirúrgica ampla seja alcançada. Behranwala *et al* ³⁸ observaram uma sobrevida de 47%, com recorrência local de 35% em tumores glúteos, enquanto tumores localizados em pés e mãos apresentam uma sobrevida de 80% a 82% em cinco anos e recorrência local de 17% a 21% ^{37,39}. Apesar da diferença na sobrevida e na recidiva local, o risco não parece associar-se à localização, mas sim ao tamanho do tumor no momento do diagnóstico, já que os tumores mais distais tendem a apresentarem-se mais precocemente e com menor tamanho. Nos 30 pacientes estudados, a localização por segmento corporal não foi um fator independente de pior prognóstico para o desenvolvimento de metástases ($p = 0,298$) nem com a recidiva local ($p = 0,544$). Entretanto, o pequeno número de pacientes com tumores glúteos e pélvicos ($n = 3$) impede uma análise mais precisa da influência da localização no desenvolvimento de metástases e recidiva local.

A profundidade é considerada como um fator relevante para o prognóstico, sendo incluída em sistemas prognósticos como o da AJCC/UICC ²³⁻²⁵. Entretanto, alguns trabalhos questionam a validade da profundidade como fator isolado de pior prognóstico, encontrando sobrevida semelhante quando os tumores são ajustados de acordo com a malignidade histológica e com o tamanho ⁴⁰⁻⁴². Na casuística estudada, a profundidade não influenciou na recidiva ou no desenvolvimento de metástases à distância, corroborando os achados de Rydholm *et al* ⁴². A divergência entre os vários estudos pode ser explicada pela variação dos subtipos histológicos, sendo que alguns tipos de

tumores que apresentam maior incidência de metástases tendem a ocorrer nas localizações mais profundas.

A divisão das extremidades em compartimentos anatômicos que agem como barreiras para o crescimento das neoplasias do sistema músculo-esquelético foi bem estabelecida por Enneking *et al.* ¹⁶. A maioria dos estudos não utilizou a localização em compartimentos como fator prognóstico isolado ^{3, 22-24, 28}. Rööser *et al.*²⁷, avaliando o sistema de classificação de Enneking ¹⁶ observaram que, embora os tumores considerados extra-compartimentais apresentarem menor sobrevida, a localização em compartimentos não foi considerada uma variável independente para a ocorrência de metástases. Na casuística deste estudo, a localização extra-compartimental foi um importante fator prognóstico para a ocorrência de metástases e recidiva local, mantendo sua correlação após a análise multivariada. Os tumores considerados extra-compartimentais usualmente apresentam tratamento cirúrgico mais difícil e margens mais exíguas, já que encontram-se em íntima correlação com estruturas neurovasculares. Tanto a dificuldade de alcançar margens adequadas, quanto a localização em regiões muito vascularizadas e ricas em drenagem linfática provavelmente facilitam a disseminação desses tumores e facilitam a recorrência local, podendo explicar os resultados obtidos.

Tamanho

O tamanho do tumor é discriminado como um importante fator prognóstico nos STM, tanto para disseminação metastática quanto para recorrência local ^{3, 10, 19, 22, 26, 29, 45}. Trovik *et al.* ^{15, 44} encontraram um aumento no risco relativo de metástases de 1,5% para cada aumento de cinco centímetros no tamanho do tumor ^{15, 44}. Entretanto, não há consenso no ponto de corte

que deve ser utilizado para separar o grupo de alto risco ^{3, 10}. Os ensaios clínicos utilizam como ponto de corte o valor de 5 cm, 8 cm ou 10 cm ^{2,3,10,20-24}. Utilizamos em neste estudo o valor de corte de 10 cm para separar os pacientes em dois grupos por ser o valor que mais se aproxima do tamanho médio dos tumores de nossa casuística e por ser o mais usado na literatura. Os resultados mostraram correlação significativa com a ocorrência de metástases tanto na análise bivariada quanto na análise multivariada, mas não houve associação com a recidiva local, como observado em alguns trabalhos da literatura ⁴⁶.

Margens Cirúrgicas

A presença de margens cirúrgicas comprometidas pelo tumor parece ser o principal fator associado com a recorrência local ^{3, 7, 10, 13, 20, 21, 29, 43}, apresentando também influência na disseminação metastática e na sobrevida ²⁹. Stojadinovic *et al.* ²⁹ observaram que a positividade microscópica nas margens cirúrgicas foi um fator independente de impacto na ocorrência de metástases e na sobrevida de 2.084 pacientes com STM. Nos 30 pacientes da casuística a positividade das margens cirúrgicas foi observada em 26,6% dos casos, e não correlacionou com a ocorrência de metástases ou com a ocorrência de recidiva local. As prováveis causas para a discrepância desses resultados é a pequena casuística, o seguimento pequeno e a o tipo de margem (livre ou contaminada) escolhido para o estudo. Segundo Engelau *et al.*⁴⁷ e Stojadinovic *et al.* ²⁴, os fatores prognósticos apresentam influência variável de acordo com o tempo de seguimento, sendo que a maioria dos fatores para ocorrência das metástases perde sua importância após dois anos de seguimento. Conforme Stojadinovic *et al.* ²⁴, analisando 2.123 pacientes, as

margens cirúrgicas apresentam influência mais tardia no seguimento, sendo esse o provável motivo que impediu avaliar sua influência na recidiva local e na ocorrência de metástases nessa amostra. De acordo com Kawaguchi *et al.*⁴³, a simples seleção de margens livres no exame histopatológico não é capaz de prever a recorrência local, sendo a definição de margens curativas ainda controversa.

Manipulação cirúrgica prévia do tumor

A influência deletéria da manipulação prévia do tumor por uma biópsia ou ressecção inadvertida antes do encaminhamento para tratamento definitivo é observada em alguns estudos da literatura^{7,8}. Essa manipulação aconteceu em 60% dos 30 pacientes estudados, modificando o planejamento cirúrgico em 2/3 dos casos, através da ampliação da ressecção cutânea, ressecção de compartimentos adicionais, necessidade de retalhos ou enxertos musculares e cutâneos, e, em três casos, na modificação de uma cirurgia conservadora para amputação.

Siebenrock *et al.*⁴⁸ observaram que a ressecção inadvertida prévia de um STM resulta em alta incidência de recidiva local, cirurgias mais mutilantes e com provável influência na sobrevida. Entretanto, outros estudos sugerem que a sobrevida e recorrência não sofrem influência quando uma ampliação adequada das margens cirúrgicas é realizada após uma manipulação inadequada de um STM^{49, 50, 51}.

A manipulação prévia da lesão foi avaliada como fator responsável pela ocorrência de metástases ou recidiva local, mas em nenhuma das duas situações, influenciou de maneira significativa. Estes resultados sugerem, em

concordância com outros autores ^{50,51}, que o tratamento definitivo com ampliação adequada as margens de um tumor manipulado previamente pode evitar disseminação local ou sistêmica do sarcoma, desde que seja realizado em tempo hábil.

Fatores histológicos

Foram estudados três fatores específicos da análise histopatológica dos STM: o grau de malignidade histológica, a presença de necrose e a invasão vascular intra-tumoral. O grau de malignidade é baseado na combinação da celularidade, atividade mitótica, pleomorfismo, anaplasia e necrose tumoral. A maioria dos estudos mostra que o alto grau de malignidade tem forte influência no desenvolvimento de metástases e na recidiva local, sendo um dos mais importantes fatores independentes relacionados com a agressividade dos STM ^{2, 3, 9, 10, 13, 14, 20, 24, 29}. Entretanto, a falta de uma classificação uniforme, a incerteza da importância de cada componente histológico na classificação, a subjetividade do examinador e o valor diferente do grau de malignidade nos diferentes subtipos histológicos reduzem sua conformidade e sua reprodutibilidade ³. Nosso estudo se baseou em uma classificação histológica de dois grupos. Apesar de várias classificações em sistemas de três ou quatro graus, observou-se que há grande dificuldade para o patologista de separar os grupos intermediários, e que esses grupos não diferem em sobrevida dos tumores considerados de baixo grau ⁹, tornando plausível o uso de um sistema mais simples de dois graus de malignidade: alto grau e baixo grau, conforme utilizado por Stojadinovic *et al.* ²⁹. A análise do grau de malignidade dos 30 pacientes deste estudo mostrou resultados semelhantes aos encontrados na literatura, sendo o alto grau um fator

importante para a ocorrência de metástases e recidiva local. Na análise multivariada essa variável perdeu valor para a ocorrência de metástases, provavelmente pela grande frequência de invasão vascular observada nos tumores de alto grau, o que pode ter influenciado na análise multivariada.

A presença de necrose tumoral à histologia é indicada como fator de impacto negativo na sobrevida dos pacientes com STM, sendo incorporada como parte dos sistemas de avaliação histológica da NCI e FNCLCC ^{3, 10, 52}. Embora a maioria dos estudos confirme sua influência no prognóstico ^{10,19}, discute-se qual a quantidade de necrose deve ser estabelecida como ponto determinante do prognóstico ³. O percentual de necrose varia de 15% a 50% nos vários sistemas, sendo que van Unnik *et al.*⁵³ observaram que a presença ou ausência de necrose já era discriminativo para a ocorrência de metástases, mesmo achado observado por Gustafson *et al.* ²⁶. Foram utilizados como referência para o estudo histopatológico dos 30 pacientes da casuística apenas a presença ou ausência de necrose, encontrada em 40% dos casos. A observação de necrose no exame histopatológico correlacionou-se com o desenvolvimento de metástases à distância na análise bivariada, mas não apresentou correlação com a recidiva local, dados compatíveis com a maioria dos estudos da literatura ^{3, 26}.

Assim como a necrose, a presença de invasão vascular intra-tumoral é discriminada como fator independente no prognóstico dos STM ^{3, 10, 19, 54}, sendo observada em 2% a 36% dos casos de STM ^{3, 10, 19, 54}. A presença da invasão vascular é correlacionada com o desenvolvimento de metástases à distância e utilizada como fator de indicação para o tratamento adjuvante ⁹. Foi encontrada no estudo histopatológico de 26,6% dos 30 pacientes, apresentando influência no desenvolvimento de metástases na análise

bivariada e multivariada, justificando sua utilização em sistemas de estadiamento dos STM, como sugerido por outros estudos ^{10, 19}.

Conforme o observado pela literatura, esse estudo confirmou a importância do tamanho do tumor, do grau de malignidade à histologia e da presença de necrose e invasão vascular como fatores prognósticos na ocorrência de metástases, assim como do grau de malignidade na recidiva local. Foi observado também que a localização extra-compartimental influencia na recidiva local e na disseminação à distância, fator pouco explorado pela literatura atual. Não conseguimos comprovar a correlação entre recidiva local e margens cirúrgicas comprometidas, provavelmente pelo tempo de seguimento limitado a 30 meses.

Portanto, esses fatores (localização em compartimentos, tamanho, grau de malignidade histológica, presença de necrose e invasão vascular) devem ser considerados no momento da indicação do tratamento quimioterápico adjuvante para os STM.

As principais limitações desse estudo são a casuística pequena e o tempo de seguimento limitado. O aumento da casuística e do seguimento desses pacientes pode trazer novos dados para o esclarecimento do prognóstico dos STM de extremidades.

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de metástases à distância foi influenciado pela localização extra-compartimental, pelo tamanho do tumor, pelo grau de malignidade à histologia, pela presença de necrose microscópica e pela presença de invasão vascular à histologia. A recidiva local dos STM foi influenciada pela localização extra-compartimental do tumor e pelo grau histológico de malignidade do tumor. A idade, o sexo, a localização em segmentos corporais, a profundidade, as margens cirúrgicas e a manipulação prévia do tumor não apresentaram correlação com o desenvolvimento de metástases ou recidiva local nos STM de extremidades.

REFERÊNCIAS

- 1- Enzinger F.M., Weiss S.W.: Soft Tissue Tumors. Missouri: Mosby-Year Book; 1995.
- 2- Ishihara HY, Jesus Garcia R, Korukian M, Ponte FM. Sarcoma de tecidos moles: fatores prognósticos. *Rev Bras Ortop* 2004; 39(11/12): 637 – 647.
- 3- Engellau J. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand* (Suppl 314) 2004; 75: 1 - 52.
- 4- Eriksson M, Hardell L, Adami HO. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a populationbased case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82: 486 - 490.
- 5- Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer - a Swedish population-based study. *Eur J Cancer* 1998, 34: 2068 - 2075.
- 6- Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997, 24: 504 - 514.
- 7- Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg* 1982, 64-A (8): 1121 - 1127.
- 8- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of biopsy revisited. *J Bone Joint Surg* 1996, 78-A (5): 656 - 663.

- 9- Rydholm, Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand* (supl.273) 1997, 68: 148 - 155.
- 10- Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, *et al.* Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996, 14: 869 - 77.
- 11- Spiro JI, Rosenberg AE, Springfield D, Suit H. Combined Surgery and Radiation Therapy for Limb Preservation in Soft Tissue Sarcoma of Extremity: The Massachusetts General Hospital Experience. *Cancer Investigation* 1995, 13(1): 86 - 95.
- 12- Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Soft Tissue Sarcoma. *Acta Oncol* 2003, 42 (5/6): 516 - 531.
- 13- Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand* (Suppl 259) 1994: 1 - 31.
- 14- Pisters PW, Pollock RE. Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999, 9: 307 - 14.
- 15- Trovik CS. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta Orthop Scand* (Suppl 300) 2001, 72: 1 - 31.
- 16- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980, 153: 106 – 120.
- 17- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, *et al.* Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the

Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001, 19(5): 1238 - 1247.

- 18- Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol* 1997, 24:556 -560.
- 19- Gustafson P, Akerman M, Avelgard TA, Coindre JM, Fletcher CDM, Rydholm A *et al*. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumor size, vascular invasion and microscopic tumor necrosis – the SIN-system. *Eur J Cancer* 2003, 39: 1568 - 1576.
- 20- Cool P, Grimer R, Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 2005, 31: 1020 - 1024.
- 21- Rüdiger HA, Beltrami G, Campanacci DA, Mela MM, Franchi A, Capanna R. Soft tissue sarcoma of the popliteal fossa: outcome and risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2006, doi:10.1016/j.ejso.2006.11.009 (www.ejso.com).
- 22- Spurrell EL, Fisher JMT, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol* 2005, 16: 437 - 444.
- 23- Stojadinovic A, Jaques DP, Leung DHY, Healey JH, Brennan MF. Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremities: indications and outcome. *Ann Surg Oncol* 2001, 8(6): 509 - 518.
- 24- Stojadinovic A, Leung DHY, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002, 20(21): 4344 - 4352.
- 25- Simon MA. Staging Systems. In: Simon MA, Springfield D. Surgery for bone and soft tissue sarcoma. Philadelphia: Lippincott – Raven, p. 47-54, 1998.

- 26- Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Metastasis-free survival after local recurrence of soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1993, 75B(4): 658 - 60.
- 27- Rööser B, Attewell R, Rydholm A. the staging of soft-tissue sarcoma. *Int Orthop* 1987, 11: 339 - 344.
- 28- Leidinger B, Heyse T, Schuck A, Buerger H, Mommsen P, Bruening T, *et al.* High incidence of metastatic disease in primary high grade and large extremity soft tissue sarcomas treated without chemotherapy. *BMC Cancer* 2006, 6: 160, (www.biomedcentral.com/1471-2407/6/160).
- 29- Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002, 235(3): 424 - 434.
- 30- Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S, *et al.* Influence of local recurrence on the prognosis of soft tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg* 1997, 79-B: 553 - 557.
- 31- Stefanovski PD, Bidoli AP, Buonadonna A, Boz G, Libra M, Morassut S, *et al.* Prognostic factors in soft tissue sarcoma: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28: 153 - 164.
- 32- Behranwala KA, A'Hern R, Omar A, Thomas M. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004, 11(7): 714 - 719.
- 33- Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993, 217: 72 - 77.

- 34- Riad S, Griffin AM, Liberman B, Blackstein ME, Catton CN, Kandel RA, et al. Lymph Node Metastasis in Soft Tissue Sarcoma in an Extremity. *Clin Orthop* 2004, 426: 129 - 134.
- 35- Boden RA, Clark MA, Neuhaus SJ, A'Hern JR, Thomas JM, Hayes AJ. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *Eur J Surg Oncol* 2006, 5: 1 - 5.
- 36- Buchner M, Bernd L, Zahlten-Hinguranage A, Sabo D. Primary malignant tumors of bone and soft tissue in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30: 877 - 883.
- 37- Karakousis CP, DeYoung C, Driscoll DL. Soft tissue sarcoma of the hand and foot: management and survival. *Ann Surg Oncol* 1998, 5(3): 238 - 240.
- 38- Behranwala KA, Barry P, A'Hern R, Thomas JM. Buttock Soft Tissue Sarcoma: Clinical Features, Treatment, and Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2003, 10(8): 961 - 971.
- 39- Talbert ML, Zargas GK, Sherman NE, Ramsdahl MM. Conservative surgery and radiation therapy for soft tissue sarcoma of the wrist, hand, ankle and foot. *Cancer* 1990, 66: 2482 - 2492.
- 40- Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Management of small soft tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992, 126: 1285 - 1289.
- 41- Peabody TD, Monson D, Montag A, Schell MJ, Finn H, Simon MA. A comparison of the prognoses for deep and subcutaneous sarcomas of the extremities. *J Bone Joint Surg* 1994, 76-A (8): 1167 - 1173.

- 42- Rydholm A, Gustafson P. Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma? *BMC Cancer* 2003, 3: 17 (www.biomedcentral.com/1471-2407/3/17).
- 43- Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop* 2004, 419: 165 - 172.
- 44- Trovik CS, Bauer HC Local recurrence of soft tissue sarcoma a risk factor for late metastases. 379 patients followed for 0.5 - 20 years. *Acta Orthop Scand* 1994, 65: 553 -558.
- 45- Grimer RJ. Size matters for sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2006, 88: 519 - 524.
- 46- Westbury G. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1992, 74B: 486 - 487.
- 47- Engelau J, Anderson H, Rydholm A, Baures HC, Hall KS, Gustafson P, *et al.* Time dependence of prognostic factors for patients with soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study of 338 malignant fibrous histiocytomas. *Cancer* 2004, 100 (10): 2233 - 2239.
- 48- Siebenrock KA, Hertel R, Ganz R. Unexpected resection of soft-tissue sarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000, 120 (1-2): 65 - 69.
- 49- Fiori M, Casali PG, Miceli R, Mariani L, Bertulli R, Lozza L. *et al.* Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2006, 13 (1): 11 - 17.
- 50- Zornig C, Peiper M, Schroder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. *Br J Surg* 1995, 82 (2): 278 - 279.

- 51- Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ. Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2005, 91 (3): 153 - 158.
- 52- Coindre JM. Symposium 14: Controversial topics in soft tissue pathology. *Histopathology* 2002, 41: 227-248.
- 53 - van Unnik JAM, Coindre JM, Contesso C, Albus-Lutter CE, Schiodt T, Sylvester R, *et al.* Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1993, 29A (15): 2089 - 2093.
- 54 – Merinsky O, Isakov J, Kollender Y, Nirkin A, Inbar M, Meller I. Vascular invasion in high grade sarcoma of the extremity is associated with short overall survival. *Oncol Rep* 1998, 5 (4): 985 - 989.

ANEXOS

Anexo 1



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 002/07

**Interessado: Prof. Luiz Eduardo Moreira Teixeira
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou, no dia 28 de março de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **“Fatores prognósticos no desenvolvimento de metástases e recidiva local nos sarcomas de tecidos moles em extremidades”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Anexo 2

“Influência da Manipulação Prévia no Tratamento e na Recidiva Local dos Sarcomas de Tecidos Moles”

“Influence of Previous Management in the Treatment and Local Relapse of Soft Tissue Sarcoma”

Autores: Luiz Eduardo Moreira Teixeira ¹, Ivana Duval Araújo ², Ricardo Horta Miranda ³, Gustavo Albergaria de Magalhães ⁴, Daniel Ferreira Ghedini, Marco Antônio Percope de Andrade ⁵.

- 1- Coordenador do Ambulatório de Ortopedia Oncológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.
- 2- Professora Adjunta do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.
- 3- Coordenador de Serviço de Oncologia Ortopédica da Santa Casa de Belo Horizonte.
- 4- Médico Residente do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.
- 5- Coordenador do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

Instituição: Trabalho realizado no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e no Biocor Instituto

Endereço para correspondência:

Luiz Eduardo M. Teixeira

Avenida do Contorno nº. 7485, Bairro Santo Antônio, Belo Horizonte, Minas Gerais

CEP.: 30110120. e-mail: luizmteixeira@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos da manipulação prévia no tratamento cirúrgico e na recidiva local dos sarcomas de tecidos moles.

Método: Foram avaliados 30 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de um sarcoma de tecidos moles (STM), que foram divididos em dois grupos: pacientes que foram submetidos a uma biópsia ou ressecção inadvertida prévia do tumor e os encaminhados para tratamento sem qualquer procedimento prévio. Os grupos foram comparados de acordo com o tipo de cirurgia realizada, as complicações e a ocorrência de recidiva local.

Resultados: A manipulação prévia dos STM foi observada em 60% da casuística, alterando a técnica operatória em 66,6% dos casos. A frequência de amputações foi semelhante nos dois grupos, mas três amputações foram realizadas por ressecção prévia inadequada. As complicações não foram significativamente diferentes nos grupos ($p = 0,282$), assim como a recidiva local ($p = 0,461$).

Conclusões: A manipulação prévia dos STM influenciou no tratamento cirúrgico, mas não influenciou nas complicações pós-operatorias ou na recidiva local.

Descritores: sarcoma de tecidos moles, neoplasias, cirurgia

“Influence of Previous Management in the Treatment and Local Relapse in Soft Tissue Sarcoma”

Abstract

Objective: Evaluated the influence of previous management of a soft tissue sarcoma in the surgical treatment and local relapse

Methods: we evaluated 30 patients who underwent surgery for soft tissue sarcoma. These patients were separated in two groups: patients with previous unplanned resection e patients referred to specialized center without any surgical treatment. We correlated the two groups by the type of surgical treatment, complications and local relapse.

Results: the previous management was observed in 60% of the patients of the sample. The occurrence of amputation was similar between the groups but three patients were treated by amputation by the unplanned resection. Complications were similar between the groups ($p = 0,282$) as local relapse ($p = 0,461$).

Conclusion: The previous management of soft tissue sarcoma modified the surgical treatment, but had no influence in the post-operative complications or in the local relapse

Key-words: soft tissue sarcoma, cancer, surgery.

Introdução

O termo sarcoma de tecidos moles (STM) define um grupo heterogêneo de tumores mesenquimais extra-esqueléticos que se origina de músculos, tecido fibroso, fáscia, tendões, vasos e tecido gorduroso¹. Os tumores de nervos periféricos, apesar da origem neuroectodérmica, são incluídos nesse grupo pela sua localização, histologia e comportamento biológico similares. São relativamente raros e apresentam uma grande variedade de subtipos histológicos e locais de distribuição pelo corpo, tornando difícil a obtenção de informações consistentes sobre a história natural, prognóstico e tratamento destes tumores².

Na suspeita de um STM, o diagnóstico definitivo deve ser confirmado por meio de uma biópsia incisional aberta ou por agulha. Este procedimento é motivo freqüente de complicação no tratamento dos STM por influenciar o tratamento cirúrgico. Embora a biópsia deva ser realizada em centros de referência e pelo cirurgião que fará o procedimento definitivo, menos de 50% dos casos chegam ao especialista antes de qualquer manipulação prévia. E, nos casos manipulados antes do encaminhamento, as complicações são seis vezes mais freqüentes e responsáveis até mesmo por transformar um tratamento conservador em uma amputação do membro^{3, 4, 5}.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos de uma manipulação prévia dos STM no tratamento cirúrgico definitivo e na ocorrência de recidiva local do tumor.

Pacientes e Métodos

No período de janeiro de 2000 a novembro de 2005 foram atendidos no Ambulatório de Tumores Músculo-esqueléticos do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Biocor Instituto 42 pacientes com diagnóstico de sarcomas extra-esqueléticos localizados em extremidades, na região pélvica e glútea. Desses, 30 pacientes foram incluídos no estudo. Foram excluídos 12 pacientes: três não apresentavam dados suficientes no prontuário, três pacientes perderam o seguimento clínico e seis apresentavam tumores de evolução, tratamento ou prognósticos diferentes e que usualmente não são incluídos no grupo de STM sendo eles o dermatofibrossarcoma ($n=3$), rabdomiossarcoma ($n=1$), tumor de Ewing extra-esquelético ($n=1$) e linfoma não-Hodgkin ($n=1$).

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico com a participação do mesmo cirurgião e todos os diagnósticos foram confirmados pelo exame anátomo-patológico da peça cirúrgica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de ambos os Serviços em que foi realizada a pesquisa, com aprovação final pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer número ETIC 002/07).

Dos pacientes que compuseram a amostra a idade média foi de $47,66 \pm 19,1$ anos, variando entre 18 e 86 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de $29,5 \pm 12,2$ meses, com o mínimo de 12 meses e o máximo de 62 meses, sendo que 18 (60 %) pacientes eram do sexo masculino e 12 (40 %) do sexo feminino.

O diagnóstico histológico está listado na tabela 1. Dos 30 pacientes da amostra 22 (73,3%) foram submetidos à cirurgia conservadora com

preservação do membro e oito (26,7%) foram submetidos a amputações. As margens cirúrgicas estavam livres de contaminação pelo tumor em 22 (73,4%) dos casos e contaminada em oito (26,6%) pacientes.

A biópsia aberta foi realizada em todos os pacientes diagnosticados após o encaminhamento. Nos pacientes em que a biópsia ou uma ressecção prévia já havia sido realizada, o diagnóstico era confirmado pela revisão de lâmina do estudo anátomo-patológico e os pacientes eram submetidos a ressecções definitivas ou ampliação de margens cirúrgicas (Figura 1).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a abordagem inicial dos STM:

Grupo A (n = 18): pacientes submetidos à manipulação prévia ao encaminhamento para tratamento definitivo. A manipulação incluiu biópsias ou ressecção inadvertida do tumor.

Grupo B (n = 12): pacientes encaminhados e tratados antes de qualquer manipulação cirúrgica.

Os dois grupos foram comparados de acordo com o tipo de cirurgia realizada (amputação X cirurgia conservadora), com as complicações ocorridas no pós-operatório e com a recidiva local no seguimento clínico.

A análise estatística foi feita por meio do teste do Qui-quadrado (χ^2) para comparação das variáveis qualitativas em tabelas tipo 2 x 2 aplicando-se o teste exato de Fisher quando havia restrições ao uso do Qui-quadrado. Para avaliação da recidiva local foi realizada análise multivariada por regressão logística, correlacionando-a aos outros fatores prognósticos associados com a recorrência (sexo, idade, tamanho do tumor, grau de malignidade à histologia, margens cirúrgicas, localização do tumor, profundidade em relação

à fáscia tumoral, localização em compartimentos, presença de necrose e invasão vascular à histologia) . Foram consideradas significativas diferenças no nível de 5 % (0,05).

Resultados

A manipulação prévia dos STM foi observada em 18 (60%) pacientes e somente 12 (40%) foram encaminhados sem qualquer procedimento prévio. A manipulação influenciou o tratamento cirúrgico através da mudança no acesso, ampliação de margens ou necessidade de ressecção de compartimentos adicionais em 12 pacientes (66,6%). Destes quatro (22,2%) pacientes necessitaram de uma amputação como tratamento cirúrgico, sendo três em decorrência do procedimento realizado previamente. Nos pacientes encaminhados sem qualquer manipulação apenas dois (16,6%) necessitaram de amputação (Gráfico 1). Entretanto, a cirurgia de amputação não foi significativamente mais freqüente no grupo manipulado antes do encaminhamento ($p = 0,544$).

As complicações pós-operatórias foram observadas em oito (26,7%) pacientes, sendo seis (33,3%) no grupo de pacientes manipulados (grupo A) previamente que incluíram três deiscências de ferida, uma infecção profunda e um seroma. As complicações foram observadas em dois (16,6%) pacientes do grupo B ocorrendo uma deiscência e uma infecção profunda de ferida operatória. Estes dados também não foram significativos quando comparados os dois grupos ($p = 0,282$).

A recidiva local foi observada em 10 (33,3%) pacientes sendo cinco do grupo A e cinco do grupo B (Tabela 2). Quando comparados os dois grupos não observamos diferença significativa ($p = 0,461$).

Discussão

O tratamento principal dos STM é a cirurgia, complementada ou não pela radioterapia e quimioterapia ^{2, 6, 7}. A radioterapia e a cirurgia são indicadas para o controle local e a quimioterapia objetiva o tratamento sistêmico da doença, mas sua indicação ainda é controversa para os STM ⁶. A cirurgia deve ser realizada por acesso amplo, com a ressecção de todo o tumor, envolvido por tecidos normais, em um único bloco, incluindo o trajeto da biópsia e o orifício de saída do dreno quando presente ^{2, 3}. Esta cirurgia acrescida da radioterapia tem alcançado controle local em até 90% dos casos ^{6, 7, 8}.

Vários fatores prognósticos estão relacionados com a recorrência local, especialmente as margens alcançadas durante o procedimento cirúrgico; entretanto, poucos estudos avaliam a influência da manipulação prévia inadequada do tumor no tratamento cirúrgico definitivo e na recidiva local ⁹.

Em nossa casuística observamos que 60% dos pacientes foram manipulados antes do encaminhamento, frequência maior que em outros centros, mas compatível com dados relatados por Mankin et al. ^{4,5}. A cirurgia definitiva foi influenciada pela manipulação em 66,6% dos casos desse grupo; seja pela modificação da via de acesso, pela ampliação do campo operatório ou pela ressecção adicional de compartimentos contaminados. Apesar do tratamento com amputação ter sido semelhante nos dois grupos de pacientes, em três casos do grupo previamente manipulado, essa foi indicada por manipulação inadequada realizada antes do encaminhamento, mesmo problema observado por Siebenrock, et al. ¹⁰, que concluíram que a ressecção inadvertida prévia de um sarcoma de partes moles resulta em cirurgias mais mutiladoras e altas incidências de recidiva local.

As complicações resultantes de retalhos de dissecação alargados, como necrose e deiscências de ferida, assim como os seromas e hematomas são freqüentes nos procedimentos cirúrgicos para tratamento dos STM. Não observamos diferenças entre os grupos em nosso estudo, sugerindo que a realização de técnica cirúrgica similar não aumenta o risco de complicações pós-operatórias.

A manipulação inadequada do tumor tem sido relatada como fator de mau prognóstico para a recorrência ^{9, 10, 11}. Entretanto, a maioria dos trabalhos mostra que uma re-operação para ampliação de margens cirúrgicas, realizada em tempo hábil, evita a recidiva e não compromete o controle local nem a sobrevida dos pacientes quando comparados a pacientes não submetidos a ressecções inadvertidas ^{11, 12, 13}.

Em nosso estudo observamos que a manipulação inadequada dos STM é comum, que altera a técnica cirúrgica na maioria dos casos, mas não aumentou a recorrência local e não aumentou a ocorrência de complicações pós-operatórias. Esses dados sugerem a necessidade de maior divulgação das informações relacionadas com o manejo de tumorações de partes moles e do encaminhamento precoce para centros de referências em casos de suspeita ou confirmação de um STM. A complementação do tratamento em tempo hábil de um STM previamente manipulado permite evitar uma recorrência local e melhorar o prognóstico desses pacientes.

Referências

- 1- Enzinger F.M., Weiss S.W.: Soft Tissue Tumors. Missouri: Mosby-Year Book; 1995.
- 2- Ishihara HY, Jesus-Garcia R, Korukian M, Ponte FM. Sarcoma de tecidos moles: fatores prognósticos. Rev Bras Ortop. 2004; 39 (11/12): 637-47.
- 3- Enneking WF. The Issue of Biopsy [editorial]. J Bone Joint Surg, 1982; 64-A (8): 1119-20.
- 4- Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. J Bone Joint Surg. 1982; 64-A (8): 1121-27.
- 5- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of biopsy revisited. J Bone Joint Surg. 1996; 78-A (5): 656-63.
- 6- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. J Clin Oncol. 2001; 19 (5): 1238-47.
- 7- Suit HD: Tumors of the connective and supporting tissues. Radiother Oncol. 1995; 34: 93-104.
- 8- Spiro JI, Rosenberg AE, Springfield D, Suit H. Combined Surgery and Radiation Therapy for Limb Preservation in Soft Tissue Sarcoma of Extremity: The Massachusetts General Hospital Experience. Cancer Investigation. 1995; 13(1): 86-95.

- 9- Gustafson P, Dreinhofer K, Ryldhom A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand*. 1994; 65: 47-50.
- 10- K. A. Siebenrock, R. Hertel, R. Ganz. Unexpected resection of soft-tissue sarcoma. *Arch Orthop Traum Surg*. 2000;120(1-2):65-9
- 11- Lewis JJ, Leung D, Espat J, Woodruff JM, Brennan MF. Effect of Re-resection in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg*. 2000; 231 (5): 655-63.
- 12- Fiori M, Casali PG, Miceli R, Mariani L, Bertulli R, Lozza L, et al. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (1): 110-7.
- 13- Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ. Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2005, 91 (3): 153-58.

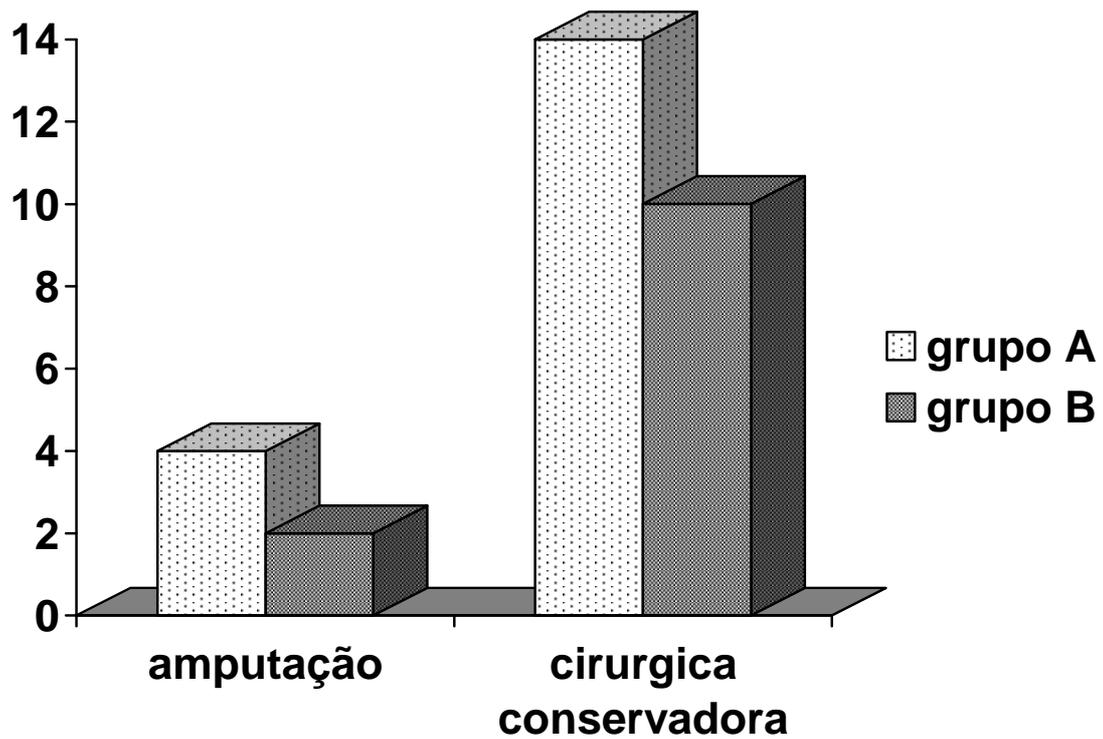
Tabela 1

Diagnóstico	Número de Pacientes (n)	Freqüência Relativa (%)	Freqüência acumulada (%)
Fibrohistiocitoma maligno	7	23,3	23,3
Sinoviossarcoma	7	23,3	46,6
Lipossarcoma	4	13,3	59,9
Fibrossarcoma	2	6,7	66,7
Leiomiossarcoma	2	6,7	73,4
Neurofibrossarcoma	2	6,7	80,1
Sarcoma Eitelióide	2	6,7	86,8
Angiossarcoma	1	3,3	90,1
Sarcoma de células claras	1	3,3	93,4
Hemangiopericitoma maligno	1	3,3	96,7
Sarcoma de Origem Indeterminada	1	3,3	100
TOTAL	30	100	100

Fonte: SAME – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Tabela 1: Diagnósticos histológicos dos STM de 30 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico no HC-UFMG e no Biocor Instituto entre janeiro de 2000 e novembro de 2005.

Gráfico 1

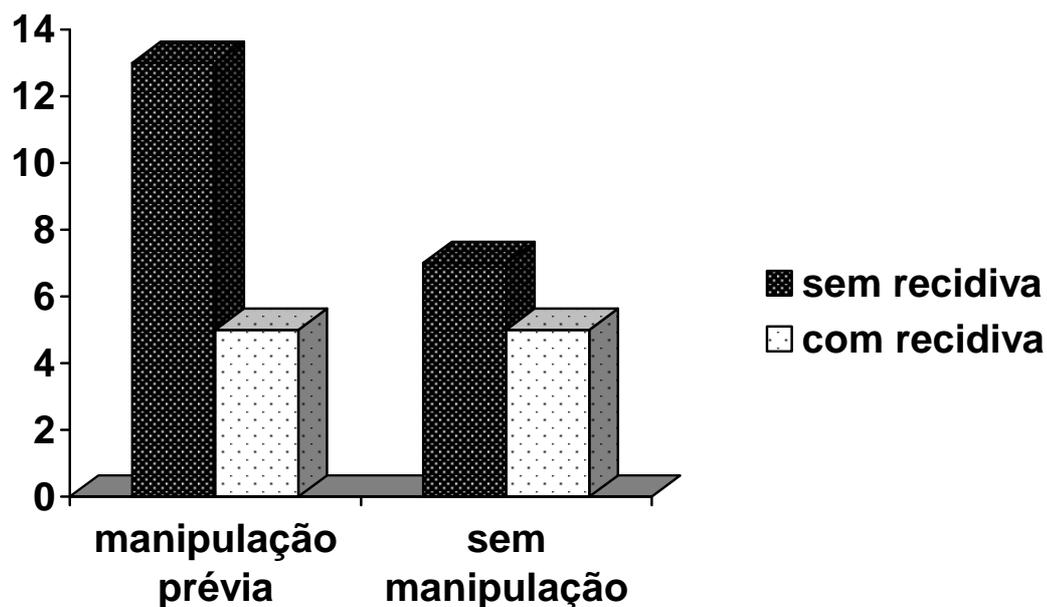


$p = 0,544$

Fonte: SAME – Hospital das Clínicas da Universidade federal de Minas Gerais

Gráfico 1: Relação entre o tipo de cirurgia realizada e a manipulação prévia do tumor. (grupo A- pacientes submetidos a manipulação prévia; grupo B – pacientes encaminhados antes de qualquer procedimento cirúrgico).

Gráfico 2

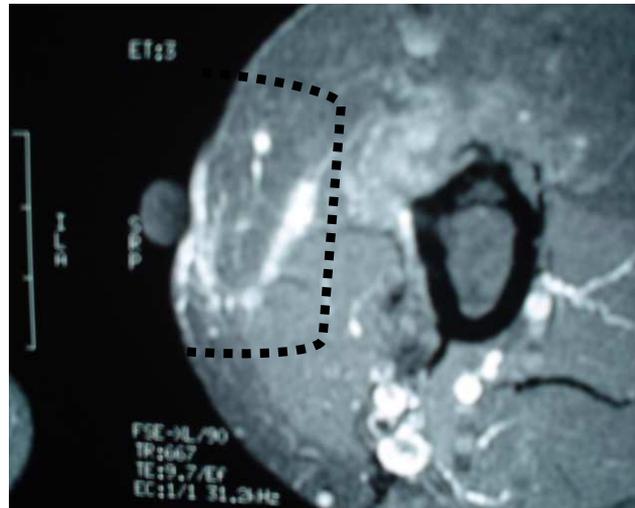


$p = 0,461$

Fonte: SAME – HC - UFMG

Gráfico 2: Frequência de casos de recidiva local em pacientes com STM que foram submetidos a manipulação cirúrgica prévia (n = 18) e que foram encaminhados antes de qualquer procedimento (n= 12); submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital das Clínicas e no Biocor Instituto no período de janeiro de 2000 a novembro de 2005.

Figura 1



Legenda: planejamento cirúrgico pré-operatório de um sarcoma submetido a ressecção prévia inadvertida (A – Ressonância magnética do braço com demarcação da área de ampliação; B – marcação do acesso cirúrgico).