

124.1 Sarcomas de Partes Moles

*Carlos Eduardo Rodrigues Santos
José Francisco Neto Rezende
Gustavo Santos Stoduto de Carvalho
Luiz Fernando Nunes*

INTRODUÇÃO

Os sarcomas de partes moles são tumores raros, correspondendo a 1% de todas as neoplasias malignas em adultos¹ e 15% em crianças². Nos EUA, 8.300 casos novos de sarcomas são diagnosticados anualmente e 3.900 morrem em decorrência da doença, sendo a incidência de dois casos por 100.000 habitantes¹. Esses tumores consistem em várias lesões distintas histopatologicamente, podendo surgir em qualquer tecido conectivo do corpo³. A maioria dos sarcomas de partes moles primários origina-se nas extremidades (59%), seguidas pelo tronco (19%), retroperitônio (13%) e cabeça e pescoço (9%)⁴. São doenças de mau prognóstico, passíveis de metástases e baixa taxa de resposta à quimioterapia convencional, sendo o tratamento padrão para os sarcomas de partes moles a ressecção cirúrgica³. A sobrevivência global em 5 anos para pacientes com esta patologia, em geral é de 50 a 60%, sendo que a maioria dos pacientes morre de doença metastática que geralmente ocorre após 2 a 3 anos do diagnóstico inicial, em 80% dos casos avançados⁴.

EPIDEMIOLOGIA

Pouco se sabe sobre a epidemiologia dos sarcomas de partes moles, refletindo a natureza incomum dessas lesões.

Sexo

Existe discreta predominância para o sexo masculino, com proporção homem-mulher de 1,1:1,0⁵.

Idade

A incidência anual varia de acordo com a idade, sendo de 20,7% em pacientes com menos de 40 anos,

27,6% entre pacientes com 40 a 60 anos e 51,7% em pacientes com mais de 60 anos⁵.

Raça

Estatísticas americanas demonstram maior número de casos em pacientes caucasianos (87%), seguidos por afro-americanos (10%) e outras raças 4%⁵.

Localização Geográfica

A maior incidência e mortalidade proporcional decorrente de sarcomas de partes moles ocorre na Nova Zelândia⁵.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Na maioria dos casos de sarcomas de partes moles nenhum fator etiológico específico é identificável. Entretanto, alguns fatores predisponentes são reconhecidos.

Radioterapia

Tem sido observado o surgimento de sarcomas de partes moles em área de radioterapia para diversos tipos de tumores. Frequentemente ocorrem em regiões de baixa dose na borda da área de radiação. Por definição, sarcomas induzidos por radiação não surgem antes de 3 anos pós-tratamento e frequentemente levam décadas após a radioterapia para desenvolver⁵. A maioria desses sarcomas é de lesões de alto grau (90%) e o osteossarcoma é o tipo histológico predominante. Fibro-histiocitoma maligno, angiossarcoma e outros subtipos histológicos também já foram descritos⁵.

Exposição Química

Esses agentes químicos são o ácido fenoxiacético (trabalhadores da agricultura), clorofenol, torotraste (técnicos de raios X), clorido vinil (pessoas que trabalham com esse gás utilizado na fabricação de plástico e refrigerantes) e arsênico (trabalhadores em vinhedos)⁵.

Quimioterapia

Existem relatos de pacientes com sarcomas de partes moles com exposição prévia a quimioterápicos alquilantes, mais comumente após tratamento de leucemia linfocítica aguda em crianças. As drogas implicadas incluem ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®), melfalan (Alkeran®), procarbazina (Matulane®), nitrosouréias e o clorambucil (Leukeran®)⁵. O risco relativo para o surgimento de sarcoma parece aumentar com a exposição acumulativa à droga⁵.

Linfedema Crônico

Sarcomas de partes moles têm sido relatados em mulheres tratadas com mastectomia radical para câncer de mama com linfedema crônico de membros superiores (síndrome de Stewart-Traves). Linfangiossarcoma de membros inferiores foram descritos em pacientes com filariose complicada com linfedema crônico⁵.

Predisposição Genética

Alterações genéticas específicas herdadas têm sido associadas a aumento do risco de sarcomas partes moles. Por exemplo, pacientes com síndrome de Gardner (polipose familiar) têm maior incidência de tumores desmóide; pacientes com mutação no gene de supressão tumoral p53 (síndrome de Li-Fraumeni) têm um aumento na incidência de sarcomas e pacientes com doença de Von Recklinghausen que possuem alterações no gene da neurofibromatose tipo 1 apresentam aumento na incidência de neurofibrossarcomas⁴. Sarcomas de partes moles podem ocorrer em pacientes com retinoblastoma hereditário como um segundo tumor primário maligno⁴.

Trauma e Corpo Estranho

Apesar de geralmente os pacientes com sarcomas de partes moles relatarem uma história recente de trauma, esta relação causal é incerta. Processos inflamatórios crônicos, entretanto, podem ser um fator de risco para sarcomas. Corpo estranho, tal como projétil de arma de fogo, tem sido implicado como fator predisponente⁵.

DIAGNÓSTICO

Por serem patologias raras, os sarcomas de partes moles de tronco e de extremidades, muitas vezes não são incluídos como diagnóstico diferencial e são diagnosticados tardiamente quando a lesão tumoral já atinge dimensões elevadas. É de suma importância que os profissionais que avaliam estes pacientes tenham sempre em mente que estas massas possam representar uma lesão sarcomatosa, para que o delineamento do diagnóstico e o tratamento sejam feitos de forma correta sem representar prejuízo ao prognóstico do paciente.

No diagnóstico dos sarcomas, é de suma importância o conhecimento da história natural, avaliação dos sintomas, o exame físico, a avaliação da imagem e do diagnóstico histopatológico da lesão após uma biópsia.

Sintomatologia

Em quase 100% dos casos a principal sintomatologia do paciente é a presença de um nódulo ou massa, com ou sem dor. Os sintomas destes tumores decorrem do seu crescimento, compressão de órgãos ou estruturas adjacentes, necrose tumoral, hemorragia, obstrução ou perfuração. As lesões superficiais dos membros e tronco são percebidas precocemente pelos pacientes, porém para as lesões intratorácicas ou retroperitoneais, o diagnóstico é feito tardiamente, em função do crescimento indolente da lesão. Nas situações mais raras em que o diagnóstico não é feito precocemente, estes tumores crescem, ulceram para a pele, levando a sangramento e infecção. Alguns casos são tratados como hematomas, abscessos e até tratados sem o exame histopatológico da peça operatória.

A disseminação dos sarcomas é feita principalmente por via hematogênica, sendo o pulmão o principal sítio de metástases. A disseminação linfática para as cadeias regionais é rara, e na maioria dos relatos da literatura está próxima dos 5%. Weingrand e Rosenberg, em uma revisão de 3.000 casos, verificaram que somente 5,8% dos casos desenvolveram metástases para linfonodos regionais⁶.

Emagrecimento, astenia, febre e anorexia são sintomas gerais que estes pacientes podem apresentar. Os sintomas decorrentes de doença metastática à distância estão relacionados com o sítio de implantação⁷. As lesões pulmonares podem cursar com dispnéia, hemoptise e tosse. O surgimento de nódulos cutâneos pode estar relacionado com metástase para este órgão, assim como a presença de massa em locais de drenagem linfática pode representar doença metastática.

Exame Físico

O exame físico deve ser completo, com avaliação geral do paciente e da doença primária. O estado geral é importante para uma avaliação subjetiva da capacidade do paciente de tolerar o tratamento a ser proposto. No exame físico locorregional, é importante verificar e anotar as dimensões do tumor, localização, relação com a pele, com os planos músculo-aponeurótico e o feixe vasculonervoso. A avaliação das cadeias linfonodais deve ser feita, mesmo tendo em conta a raridade deste tipo de metástase.

Na avaliação dos sarcomas localizados nas extremidades, o crescimento da lesão produz compressão do sistema de drenagem venosa e frequentemente se evidencia a circulação colateral superficial e, quando da invasão óssea e do feixe vasculonervoso, pode produzir atrofia muscular e alterações tróficas distalmente à lesão. Também é importante avaliar a profundidade da lesão para a sua caracterização como superficial ou profunda. Alguns subtipos histológicos são superficiais desde o início, como o dermatofibrossarcoma e o sarcoma de Kaposi.

Avaliação de Imagens

A avaliação complementar dos pacientes portadores de sarcoma de partes moles é de suma importância para verificação local do tumor e de suas relações anatômicas, bem como na detecção de metástases à distância, para melhor definição do estadiamento e do tratamento a ser proposto. O exame ideal do tumor depende da localização anatômica.

Radiografia

A radiografia convencional pode delinear a lesão, mas, como os tecidos moles são muito menos radiopacos que os ossos, estes podem não ser notados em uma radiografia convencional. Aspectos como homogeneidade, presença de calcificações ou ossificações, interface com tecidos moles vizinhos e ossos podem ser observados⁸, porém, mesmo com técnicas ideais, a quantidade de informações é limitada, quando comparada à dos métodos seccionais de imagem.

Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada é utilizada na avaliação local da lesão, bem como na avaliação de doença metastática, principalmente na avaliação pulmonar, através da tomografia de tórax. É um exame

que permite a avaliação adequada de partes moles e das estruturas ósseas e reproduz com precisão os aspectos anatômicos das extremidades e suas eventuais anomalias. Com o exame tomográfico pode-se avaliar a extensão tumoral e as margens do compartimento afetado, além da relação com o feixe vasculonervoso, principalmente com o uso do contraste endovenoso que geralmente torna as margens do tumor mais distinguíveis das estruturas vizinhas^{9,10}.

Ressonância Magnética (RM)

Para tumor de partes moles de extremidades, a ressonância magnética tem sido usada como método de escolha. Isto porque a RM fornece um melhor contraste entre o tumor e as estruturas adjacentes, bem como a capacidade de fornecer a imagem do tumor em vários planos. Tem como desvantagens a incapacidade de identificar calcificações e gás nos tecidos moles¹¹⁻¹³.

PET-scan

A tomografia com emissão de pósitrons (PET) é uma modalidade de tomografia baseada no fato de que a célula do tumor maligno metaboliza a glicose em maiores proporções do que as células não-malignas. A técnica utiliza um análogo da glicose radio-marcado, geralmente a 18 FDG (18 F desoxiglicose), que é metabolizada em maiores proporções pela célula tumoral. Estudos recentes têm demonstrado que o PET-*scan* tem sido útil no diagnóstico da recidiva local do sarcoma e na avaliação da resposta ao tratamento. O papel e o custo-benefício deste exame no estadiamento ainda estão por ser definidos, portanto, este método de imagem só deve ser usado no contexto de trabalhos experimentais.

Cintilografia Óssea

É um exame pouco utilizado na avaliação dos pacientes portadores de sarcomas de partes moles, principalmente por ser rara a presença de metástase óssea, porém pode ser útil na avaliação de invasão óssea ou periosteal de grandes tumorações localizadas em planos profundos.

Ultra-sonografia

As lesões são identificadas pela diferente impedância acústica (ecogenicidade) e pela distorção da anatomia normal^{14,15}. É um método seccional de imagem que possibilita um grande número de informações na avaliação de lesões de partes moles de extremidades, podendo caracterizar o tecido muscular, o tecido subcutâneo e vasos em diversos

planos, complementando o exame radiológico. É útil na definição do conteúdo da lesão, se sólido ou líquido, bem como na avaliação da presença de tecido gorduroso. Pode-se avaliar a relação do tumor com o feixe vasculonervoso e até definir, com utilização do Doppler, se há invasão vascular. A maior limitação da ultra-sonografia está na avaliação do comprometimento de estruturas ósseas.

Arteriografias

A arteriografia tem sido pouco utilizada na avaliação dos pacientes com sarcomas de partes moles, devido principalmente ao amplo uso das técnicas de imagem como a ressonância e a tomografia, que permitem avaliação seccional da lesão, além de serem procedimentos não-invasivos. Quando utilizada, permite avaliar o padrão vascular da lesão, a proximidade com estruturas vasculares e, em alguns centros, o cateterismo arterial é utilizado para infusão seletiva de quimioterapia¹⁶ e para tratamento por embolização em lesões sangrantes.

Linfonodo Sentinela

O mapeamento linfático com biópsia do linfonodo sentinela é um método complementar que permite a avaliação do *status* nodal regional. É uma técnica amplamente utilizada para melanoma e câncer de mama. Como dissemos, raramente os sarcomas de partes moles se disseminam por via linfática, porém existem alguns subtipos (sarcoma epitelióide, rabdomiossarcoma embrionário e angiossarcoma) em que o comprometimento linfonodal é tão freqüente quanto a disseminação hematogênica para o pulmão. Nestes subtipos, a técnica do linfonodo sentinela pode ser útil para uma detecção precoce destas metástases, porém esta abordagem carece de maiores estudos para uma melhor definição¹⁷.

Biópsia

A biópsia do tumor primário é essencial para a maioria dos pacientes portadores de tumor de partes moles. De modo geral, qualquer tumor de partes moles em um adulto assintomático, qualquer lesão que apresente crescimento, lesão maior que 5 cm, ou lesão que persiste por 4 a 6 semanas deve ser biopsiada. A biópsia preferida é sempre a menos invasiva, que permita o diagnóstico histopatológico e o grau tumoral. Em muitos centros a *core biopsy* fornece tecido suficiente para diagnóstico e apresenta um custo-benefício superior ao da biópsia aberta. Recidiva no trajeto da agulha de biópsia é rara, porém possível, o que tem levado alguns cirurgiões a

tatuarem o local da punção para posterior ressecção da área puncionada. Em alguns centros, a punção aspirativa com agulha fina tem sido utilizada para avaliação do tumor primário. Esta abordagem depende de um citopatologista experiente, e em face da dificuldade do diagnóstico citopatológico, a punção aspirativa com agulha fina tem sido mais utilizada para avaliação da recidiva tumoral.

Outra forma de se obter tecido tumoral para avaliação histopatológica da lesão é através da biópsia aberta excisional, onde se retira o tumor por inteiro ou incisional, onde se retira somente um fragmento do tumor. Algumas considerações técnicas devem aqui ser abordadas. Em casos de tumoração pequena, superficial, que facilmente pode ser ressecada, então a biópsia excisional deve ser utilizada, com avaliação microscópica das margens. Tanto a biópsia incisional quanto a excisional devem ser realizadas no sentido longitudinal do membro, para facilitar uma ressecção alargada posterior. A incisão deve ser realizada sobre a pele no ponto mais superficial do tumor. Hemostasia meticulosa deve ser realizada para que células tumorais não sejam implantadas pelo sangramento em tecidos adjacentes. A biópsia excisional deve ser enviada com sua posição anatômica marcada para a análise do patologista quanto aos limites da lesão. Uma ressecção definitiva de sarcoma após uma biópsia incisional prévia deve obrigatoriamente incluir a ressecção da cicatriz anterior^{18,19}.

PATOLOGIA

Sarcomas são um grupo heterogêneo de tumores que surgem predominantemente na mesoderme embrionária, mas podem se desenvolver na ectoderme (tumor da bainha do nervo periférico)²⁰. Células mesodérmicas são responsáveis pela origem do tecido conectivo distribuído pelo corpo, incluindo pericárdio, pleura, endotélio de vasos sanguíneos, músculos liso e estriado, osso, cartilagem e sinóvia. Conseqüentemente, os sarcomas se desenvolvem em uma variedade de sítios anatômicos.

O fibro-histiocitoma maligno é o sarcoma de partes moles mais freqüentemente diagnosticado (20% dos casos) seguido pelo lipossarcoma (18,3%), leiomiossarcoma (8,8%), rabdomiossarcoma (6,7%), sarcoma de Kaposi (3,4%), sarcoma sinovial (3,9%) e o tumor maligno da bainha do nervo periférico (6,6%).

Lipossarcoma

Segundo sarcoma mais freqüente no adulto, com maior incidência na sexta década de vida, e 60%

dos casos ocorrem no sexo masculino. Os locais de maior acometimento são o retroperitônio e a coxa. Possuem uma taxa de recorrência local de 50%, sendo maior nos tumores de localização retroperitoneal. Metástases surgem em 20 a 35% dos casos e são mais freqüentes em tumores indiferenciados, como as variantes de células redondas, pleomórficas e desdiferenciadas. O sítio mais comum de metástase é o pulmão, sendo raro o acometimento nodal. O potencial de desenvolvimento de metástase está mais relacionado com o grau de diferenciação do que com o tamanho tumoral. O lipossarcoma é dividido em bem diferenciado (40%), mixóide (30%), de células redondas (15%), desdiferenciado (10%) e pleomórfico (5%)²⁰.

Lipossarcoma bem Diferenciado

Caracteristicamente é responsável pela formação de grandes massas multilobuladas e bem delimitadas. As localizações mais freqüentes são extremidades (50%) e retroperitônio (30%)²¹. O primeiro subtipo do lipossarcoma bem diferenciado se assemelha muito ao tecido adiposo normal, tendo como diferença básica a presença de células hiper cromáticas fusiformes e estreladas, que estão localizadas nos septos fibrosos deste tumor, e mitoses são raras. O subtipo esclerótico é caracterizado por possuir grande quantidade de colágeno fibrilar. O subtipo inflamatório é rico em agregados linfoplasmocíticos e pode ser confundido com o pseudotumor inflamatório. Já o lipossarcoma bem diferenciado pode ser confundido com um lipoma. A análise citogenética revela a presença do cromossomo 12 anelado em 70 a 80% dos casos²². Pacientes com lipossarcoma bem diferenciado com localização nas extremidades possuem um prognóstico melhor que os pacientes com lipossarcomas localizados no retroperitônio^{21,23}. A sobrevida global em 5 anos é de 90%^{22,23}.

Lipossarcoma Mixóide

Caracteristicamente possui aparência gelatinosa e multilobular. Localiza-se com maior freqüência nos membros inferiores. Histopatologicamente, é composto por um número variável de lipoblastos imersos em uma matriz mixóide mucopolissacarídica rica em ácido hialurônico^{20,22,24}. A análise citogenética demonstra a translocação t(12;16)(q13;p11) em 75% dos casos, sendo útil para o diagnóstico em alguns casos²². São diagnósticos diferenciais os mixomas e os sarcomas mixóides. A sobrevida global em 5 anos é de 90%^{22,33}.

Lipossarcoma de Células Redondas

Caracterizado histologicamente pela presença de pequenas células arredondadas de aspecto primitivo e com núcleo vesicular, mitoses são comuns, e freqüentemente áreas remanescentes do lipossarcoma mixóide são observadas²⁴. É o tipo de maior celularidade e indiferenciação do tipo mixóide. São diagnósticos diferenciais os sarcomas de células arredondadas, linfomas e carcinomas indiferenciados. A sobrevida global em 5 anos é de 20%^{22,23}.

Lipossarcoma Pleomórfico

Caracterizado histologicamente por lipoblastos uni ou multinucleados que exibem um elevado grau de pleomorfismo nuclear, e mitoses são comuns^{22,25}. É o tipo mais raro e agressivo. A análise citogenética demonstra alterações cromossômicas complexas em mais de 90% dos casos. Diagnósticos diferenciais incluem os demais sarcomas pleomórficos. A sobrevida global em 5 anos é de 20%^{22,23}.

Lipossarcoma Desdiferenciado

O lipossarcoma bem diferenciado pode exibir áreas de transição para sarcomas não-lipogênicos de alto grau, coexistindo com áreas bem diferenciadas. A este fenômeno chamamos de desdiferenciação. Geralmente essas áreas de desdiferenciação são de aspecto estoriforme, semelhantes ao fibro-histiocitoma maligno. É importante o reconhecimento de áreas de desdiferenciação, devido ao seu elevado potencial de recorrências locais e metástases^{26,27}. Apresenta sobrevida em 5 anos semelhante à das formas mais indiferenciadas (Figura 124.1.1).

Leiomiossarcoma

Corresponde por 2 a 9,3% dos sarcomas de partes moles e é dividido em quatro subtipos conforme a sua localização: cutânea, subcutânea/intramuscular, vascular e intra-abdominal. Além desses, uma variante epitelióide também é reconhecida. Histopatologicamente, é caracterizado pela proliferação fascicular de células fusiformes eosinofílicas em forma de “charuto”. Geralmente é observado vacúolo citoplasmático paranuclear. O grau de pleomorfismo e a atividade mitótica variam com relação ao grau de diferenciação do tumor. Apresenta positividade para o ácido periódico de Schiff (PAS) em decorrência do seu conteúdo de glicogênio. No estudo imunoistoquímico apresenta positividade para desmina (30 a 100%) e actina músculo-específica (mais de 90% dos casos). Os diagnósticos diferenciais mais importan-



FIGURA 124.1.1 – Lipossarcoma de coxa ulcerado.

tes são leiomioma, fibrossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico e sinoviossarcoma.

Leiomiossarcoma Cutâneo

Acomete indivíduos na fase adulta e geralmente se manifesta como pequeno nódulo cutâneo doloroso. A musculatura pilar parece ser a origem dessa neoplasia. Ocorre três vezes mais no sexo masculino do que no feminino, sendo a perna a localização mais comum desse tumor. Macroscopicamente possui coloração branco-acinzentada e é bem delimitado. Recorrência local é relatada em 50% dos casos e metástases ocorrem em 5 a 10% dos casos, sendo o pulmão o sítio mais freqüente.

Leiomiossarcoma Subcutâneo/ Intramuscular

São tumores maiores, mais profundos e de crescimento mais rápido quando comparados com o leiomiossarcoma cutâneo. A origem dessa neoplasia parece ser a musculatura lisa vascular. Sua importância clínica reside no fato de ambos produzirem metástases em 40% dos casos, ao contrário dos tumores mais superficiais²⁸.

Leiomiossarcoma Vascular

Acomete predominantemente mulheres na sexta década de vida. A veia cava inferior é o local mais acometido, podendo ocorrer nas veias dos membros inferiores, onde a predileção sexual não é observada. A localização arterial mais comum é a artéria pulmonar. Apresenta-se como um tumor polipóide ou multinodular de crescimento intraluminal, independente do sítio vascular. As manifestações clínicas dependem da sua localização e metástases para pulmões, rins, fígado e outros órgãos ocorrem

em mais de 50% dos casos. A sobrevida em 5 anos para os tumores originados na veia cava inferior é de 20%²⁹.

Leiomiossarcoma Intra-abdominal

Ocorre geralmente no retroperitônio e mesentérico e é altamente agressivo. Acomete predominantemente o sexo feminino (70% dos casos) na sétima década de vida. Macroscopicamente são tumores de grandes dimensões, branco-acinzentados, hemorrágicos e necróticos. São de difícil ressecção, com taxas elevadas de recorrência local e metástases. A sobrevida em 5 anos é de 20%.

Leiomiossarcoma Epitelióide (Leiomioblastoma Maligno)

Acomete mais freqüentemente o trato gastrointestinal e o útero³⁰. Histopatologicamente é caracterizado pela presença de células poligonais ou ovaladas com citoplasma vacuolado. O tamanho do tumor e a atividade mitótica são os critérios mais importantes para determinar o potencial de malignidade desses tumores³⁰. Tumores com mais de 6 cm e que demonstram uma atividade mitótica elevada são geralmente considerados malignos³⁰ (Figura 124.1.2).

Fibrossarcoma

Representam menos de 5% dos tumores malignos de partes moles, normalmente surgem da fáscia e de estruturas aponeuróticas profundas, sendo as variantes superficiais raramente encontradas. Ini-



FIGURA 124.1.2 – Leiomiossarcoma de coxa.

cialmente, estes tumores são firmes, acinzentados e se apresentam como massas completamente circunscritas. Com o crescimento da lesão, um padrão mais infiltrativo difuso se torna predominante.

A principal célula deste tipo histológico de sarcoma é o fibroblasto, uma célula fusiforme com capacidade de produzir fibras colágenas. A matriz de colágeno, aparecendo como fibras ondulantes birrefringentes, pode ser facilmente reconhecida nos fibrossarcomas bem diferenciados. O fibrossarcoma bem diferenciado é caracterizado pela presença de fascículos entremeados de células fusiformes, com mínimas atipias celulares e com figuras esparsas de mitose. Já o fibrossarcoma pouco diferenciado revela uma arquitetura fascicular pouco distinguível. Ademais, as pequenas células apresentam-se com elevado pleomorfismo, atipia nuclear e freqüentemente demonstram elevada taxa de mitose. Necrose e hemorragia na maior parte das vezes estão presentes em fibrossarcomas de alto grau; nesta última apresentação, a distinção do fibro-histiocitoma maligno se torna extremamente difícil (Figura 124.1.3).

Rabdomiossarcoma

O rabdomiossarcoma é um subtipo de sarcoma de partes moles, presumidamente com origem no músculo estriado. Em crianças, a maior parte dos sarcomas de partes moles é classificada como rabdomiossarcomas. Segundo pesquisa realizada pelo Colégio Americano de Cirurgiões, em 1987, o rabdomiossarcoma dos adultos representa uma pequena proporção dos sarcomas de partes moles, com apenas 5%³¹. Os rabdomiossarcomas em adultos geralmente estão localizados nas extremidades (80%)³², em contraste com os da infância, nos quais a localização nas extremidades está presente em apenas 20% dos pacientes, sendo a cabeça,



FIGURA 124.1.3

o pescoço e o trato geniturinário as regiões mais comumente afetadas³³.

De acordo com levantamento realizado pelo Colégio Americano de Cirurgiões, a disseminação linfática nos casos de rabdomiossarcoma foi maior, com uma taxa de 14% nos rabdomiossarcomas da infância³⁴. É importante afirmar que a disseminação linfática não é uma consideração maior, nem no estadiamento, nem no tratamento dos adultos que se apresentam com rabdomiossarcoma, porém é uma preocupação em certas localizações em crianças.

O rabdomiossarcoma pode ser dividido em cinco grupos histológicos: embrionário, botrióide, alveolar, pleomórfico e de células fusiformes.

Rabdomiossarcoma Embrionário

Corresponde ao tipo mais freqüente (54% dos casos)³⁵. Geralmente se manifesta na primeira década de vida, sendo mais comum na cabeça e no pescoço, na região paratesticular e no retroperitônio. Tumores da região geniturinária e de cabeça e pescoço tendem a ser multinodulares, relativamente bem delimitados, branco-acinzentados e gelatinosos. Entretanto, nos tumores do retroperitônio e das extremidades, são mais firmes e infiltrativos²². Histopatologicamente, o rabdomiossarcoma embrionário é composto por células basófilas pequenas e fusiformes, associadas a número variável de células eosinofílicas. O estroma tumoral tende a ser mixóide, e a atividade mitótica é em geral proeminente.

Rabdomiossarcoma Alveolar

É o segundo subtipo mais comum e representa 21% dos casos de rabdomiossarcomas³⁵. Em geral, acomete pacientes na segunda década de vida, sendo mais freqüente nas extremidades, no tronco e períneo, particularmente acometendo mais o antebraço e a mão³⁶. Histopatologicamente, apresenta-se como múltiplos “ninhos” de células arredondadas basofílicas, separadas por septos fibrovasculares, lembrando a estrutura alveolar pulmonar. Em alguns casos, o rabdomiossarcoma alveolar apresenta celularidade aumentada, sem padrão alveolar característico. Esses tumores são denominados variantes “sólidas” do subtipo alveolar. A análise citogenética dessa variante revela a característica translocação t(2;13)(q37;q14) em 80% dos casos²².

Rabdomiossarcoma de Células Fusiformes

É uma variante rara do rabdomiossarcoma embrionário que ocorre, principalmente, no trato

urogenital e na órbita de crianças. Acomete o sexo masculino seis vezes mais que o sexo feminino. Histopatologicamente é caracterizado por proliferação fascicular de células fusiformes com citoplasma eosinofílico, que se assemelham a células musculares lisas. Possui o melhor prognóstico de todas as variantes do rhabdomyosarcoma³⁷.

Rhabdomyosarcoma Botrióide

Representa 5% dos casos³⁵. Caracteriza-se por sua localização submucosa e seu crescimento polipóide e/ou multinodular. Os órgãos ocos do trato urogenital são os locais mais comuns para o seu aparecimento²². Histopatologicamente, é composto por células fusiformes primitivas e rhabdomyoblasto, distribuídos em uma matriz mixóide. Nas áreas subepiteliais o tumor é mais celular, formando a característica faixa cambial de Nicholson.

Rhabdomyosarcoma Pleomórfico

É uma variante rara do rhabdomyosarcoma (1% dos casos) que tende a ocorrer nas extremidades de indivíduos acima de 30 anos de idade^{35,38}. Histopatologicamente é muito semelhante à variante estoriforme/pleomórfica do fibro-histiocitoma maligno, exceto por apresentar diferenciação rhabdomyoblástica. Em muitos casos, o uso de técnicas imunoistoquímicas e a microscopia eletrônica são importantes para o diagnóstico correto dessa variante. A análise imunoistoquímica mostra positividade para desmina, actina músculo-específica e mioglobina, nesta ordem, de acordo com a progressão de diferenciação dos rhabdomyoblastos. Em outras palavras, os tumores mais indiferenciados tendem a ser positivos somente para desmina, enquanto a positividade para mioglobina ocorre somente em tumores mais diferenciados.

Além disso, outro marcador que vem sendo utilizado para o diagnóstico do rhabdomyosarcoma é o Myo-DI. O prognóstico depende de vários fatores, dentre os quais podemos citar: idade, localização, tamanho, subtipo histológico, estágio e ressecabilidade. Um melhor prognóstico tem sido associado a pacientes jovens, tumores de menos de 5 cm, variantes embrionária, botrióide e de células fusiformes. Prognóstico mais reservado tem sido associado a pacientes adultos, tumores com mais de 5 cm, variantes alveolar e pleomórfica. Atualmente, com o uso de tratamentos mais modernos e que combinam cirurgia, quimioterapia e radioterapia, sobrevidas de 60% a 80% em 3 anos para a variante embrionária têm sido alcançadas. Entretanto, a sobrevida em 5 anos para a variante alveolar está em torno de 10% a 20% devido à freqüente presença de doença

metastática linfonodal ou pulmonar no momento do diagnóstico. O rhabdomyosarcoma pleomórfico apresenta um prognóstico bastante reservado, e metástases, principalmente para os pulmões e cérebro, ocorrem precocemente³⁸.

O diagnóstico do rhabdomyosarcoma no adulto é estabelecido por biópsia, antes de ser iniciado o tratamento. A extensão anatômica da lesão é determinada por um cuidadoso exame físico, combinado com estudos de imagem, que podem ser feitos pela ressonância nuclear magnética ou pela tomografia computadorizada.

O tratamento do rhabdomyosarcoma é primariamente cirúrgico, com margens tridimensionais adequadas e a cirurgia com preservação do membro deve ser o principal objetivo. Na pesquisa realizada pelo Colégio Americano de Cirurgiões, apenas 10 a 12% dos sarcomas de partes moles necessitam de amputação. Margens menores do que as desejadas ou ressecções histologicamente marginais são indicações para radioterapia adjuvante, seja por braquiterapia, teleterapia, ou combinadas, particularmente em rhabdomyosarcomas de alto grau.

A quimioterapia adjuvante ainda não foi confirmada como benéfica em termos de controle local ou sobrevida para qualquer sarcoma de partes moles em adultos, incluindo o rhabdomyosarcoma. A diferença de resposta com a quimioterapia entre adultos e crianças com rhabdomyosarcomas é desconhecida.

Sarcoma Epitelióide

Sarcoma epitelióide é um tipo raro de sarcoma de partes moles, correspondendo a menos 1% de todos os subtipos. Na série publicada pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, foram relatados 18 casos em 2.600 (0,7%) sarcomas de partes moles³⁹. Sarcoma epitelióide tem predisposição para jovens do sexo masculino e acomete principalmente as extremidades dos membros superiores, podendo acometer outros locais como perineo, pênis e vulva⁴⁰. Este subtipo de sarcoma raramente envolve a cabeça e o pescoço. A maioria dos tumores se apresenta como um nódulo palpável nas partes moles ou no subcutâneo, e raramente é protuberante.

A avaliação microscópica revela arranjo nodular das células neoplásicas de aspecto epitelióide com degeneração central e necrose. A invasão vascular é rara. As células neoplásicas são ovais ou poligonais e grandes, semelhantes às do rhabdomyosarcoma. As células fusiformes lembram fibrossarcoma ou fibro-histiocitoma maligno. Usualmente se observam células epitelióides e fusiformes que se misturam. O diagnóstico é realizado com base em caracterís-

ticas histopatológicas e imunoistoquímicas para marcadores epiteliais. No entanto, com frequência é difícil diferenciá-lo de granuloma benigno, carcinoma espinocelular pouco diferenciado, melanoma amelanótico, sarcoma de células claras e sinoviossarcoma⁴⁰.

O sarcoma epitelióide apresenta alta taxa de recorrência local após a ressecção. Em duas pequenas séries, do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*⁴¹ e do *Massachusetts General Hospital*, a falha local foi de 50%. Neste, a amputação foi necessária para controle local, em 50% dos casos. A abordagem deve ser a ressecção ampla com margens, sempre que o procedimento for factível e a amputação puder ser empregada em alguns casos.

A tendência de metástase para linfonodos regionais foi descrita previamente, porém o tratamento a ser empregado permanece incerto. Na série publicada por Callister e cols.⁴², a recidiva nodal foi de 19% em 10 anos, similar aos dados relatados na literatura de 23 a 44%. Nesta série, apenas um dos quatro pacientes com recidiva local permaneceu livre de metástase à distância, sugerindo que a recidiva nodal representa um componente de doença disseminada, e não apenas um evento locorregional.

De acordo com dados da literatura, o uso rotineiro de radioterapia profilática nas cadeias de drenagem linfática não tem benefício e pode resultar em injustificável morbidade em curto e longo prazos. Uma estratégia alternativa que pode ser incorporada é o mapeamento linfático com a biópsia do linfonodo sentinela para selecionar aqueles pacientes que podem se beneficiar de uma terapia sistêmica mais precoce.

Metástase à distância tem sido relatada em 45% dos pacientes com sarcoma epitelióide. Elas acometem com maior frequência os pulmões. Quando a doença metastática está presente, o prognóstico piora, e a sobrevida pós-metástase é de 8 meses. Embora não encontremos na literatura trabalhos com boa qualidade sobre a quimiossensibilidade dos tipos específicos de sarcomas de partes moles, esta tem sido empregada em alguns centros, como no *Royal Marsden Hospital*.

A sobrevida e os fatores prognósticos são difíceis de serem determinados neste tipo de sarcoma de partes moles. A razão para isto é que a raridade desta doença tem obrigado os autores das maiores séries a rever retrospectivamente arquivos de patologia e bancos de dados de sarcoma epitelióide, bem como incluir casos anteriores a 1970.

A sobrevida global tem sido relatada entre 58% e 100%, na literatura revisada por Bos e cols.⁴³, tendo

eles relatado uma série que evidenciou sobrevida de 70% em 5 anos. Em uma série mais recente, a sobrevida global em 5 anos foi de 66%. Em suma, o sarcoma epitelióide é um subtipo raro de sarcoma de partes moles, tem um comportamento clínico atípico comparado com os outros sarcomas de alto grau e incide predominantemente sobre extremidades de pacientes jovens, principalmente dos membros superiores; pode-se apresentar como doença multifocal, possui alta taxa de recidiva local e metástase para linfonodo regional (Figuras 124.1.4 e 124.1.5)..



FIGURA 124.1.4 – Sarcoma epitelióide do 2º quirodáctilo.



FIGURA 124.1.5 – Sarcoma epitelióide do 5º pododáctilo.

ESTADIAMENTO

Devido à raridade dos sarcomas de partes moles, à variedade anatômica dessas lesões e à presença de mais de 30 subtipos histológicos com diversos graus histopatológicos, é difícil estabelecer um sistema funcional que possa estadiar de maneira acurada todas as formas dessas lesões. Uma revisão recente

do estadiamento da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e da *International Union Against Cancer (UICC)* é o sistema de estadiamento mais utilizado para sarcomas de partes moles. Todos subtipos são incluídos, exceto dermatofibrossarcoma *protuberans*. Quatro graus histológicos distintos são reconhecidos, variando de bem diferenciado até indiferenciado.

O sistema AJCC/UICC é designado para o estadiamento de tumores de extremidade, tronco, cabeça e pescoço e retroperitônio. Contudo, não é utilizado para sarcomas do trato gastrointestinal.

A maior limitação do atual sistema de estadiamento é a não-consideração à localização anatômica dos sarcomas de partes moles. A localização anatômica, entretanto, é um importante determinante do resultado. Pacientes com localização retroperitoneal, de cabeça e pescoço e visceral têm um pior prognóstico, quando comparados com tumores de extremidades.

Grau Histopatológico

É um dos fatores de prognóstico mais importante disponível para determinar tempo livre de doença e a taxa de sobrevivência global. Os achados patológicos que definem o grau são a celularidade, a diferenciação, o pleomorfismo, a necrose e o número de mitoses⁴. O grau tumoral tem sido demonstrado como fator preditor do desenvolvimento de metástases na ordem de 5 a 10% em lesões de baixo grau, 25 a 30% em lesões de grau intermediário e 50 a 60% em lesões de alto grau⁴.

Tamanho Tumoral

O tamanho do tumor na apresentação inicial é um dos mais importantes determinantes do resultado. Os sarcomas são classicamente divididos em dois grupos com base no tamanho: lesão T1 (menor ou igual a 5 cm) ou lesão T2 (maior que 5 cm)⁴. O estadiamento da AJCC de 2002 define com mais acurácia o efeito do tamanho tumoral no prognóstico, de acordo com a localização superficial ou profunda⁴.

Metástase Linfonodal

Metástase para linfonodo é rara, menos de 5% dos sarcomas de partes moles dão metástase para linfonodos. No estadiamento da AJCC de 2002 (Tabelas 124.1.1 e 124.1.2), a doença nodal é classificada como estágio IV, o que corresponde a um prognóstico ruim⁴. Alguns poucos subtipos histológicos, tais como o sarcoma epitelióide, o rhabdomyosarcoma, os sarcomas

Tabela 124.1.1

ESTADIAMENTO TNM DE SARCOMAS DE PARTES MOLES (2002)

T: Tumor primário

T0: Sem evidência de tumor primário

T1: Tumor ≤ 5 cm

T1a: Tumor superficial*

T1b: Tumor profundo*

T2: Tumor > 5 cm

T2a: Tumor superficial*

T2b: Tumor profundo*

N: Linfonodos regionais

N0: Ausência de linfonodos regionais comprometidos

N1: Metástase para linfonodos regionais

M: Metástase à distância

M0: Ausência de metástase à distância

M1: Metástase à distância

G: Grau histopatológico

* O tumor superficial é localizado exclusivamente acima da fáscia superficial, sem invasão desta.

O tumor profundo é localizado abaixo ou superficialmente à fáscia, com invasão desta.

Os sarcomas de retroperitônio, mediastinais e pélvicos são classificados como tumores profundos.

Tabela 124.1.2

TNM – com duas graduações

- Sistema com três graduações
- Sistema com quatro graduações
 - baixo grau, grau 1, grau 1
 - grau 2
 - alto grau, grau 2, grau 3
 - grau 3 grau 4

Estadiamento por grupo:

- Estadiamento Ia T1a N0 M0 baixo grau
 - T1b N0 M0 baixo grau
- Estadiamento Ib T2a N0 M0 baixo grau
 - T2b N0 M0 baixo grau
- Estadiamento IIa T1a N0 M0 alto grau
 - T1b N0 M0 alto grau
- Estadiamento IIb T2a N0 M0 alto grau
- Estadiamento III T2b N0 M0 alto grau
- Estadiamento IV qualquer T N1 M0 qualquer grau
 - qualquer T qualquer N M1 qualquer grau

de células claras e o angiossarcoma possuem uma incidência maior de envolvimento nodal.

Metástase à Distância

Metástase à distância ocorre mais frequentemente no pulmão. Alguns pacientes selecionados com metástase pulmonar podem ter sobrevida longa após ressecção e quimioterapia⁴. Outros sítios potenciais de metástase incluem ossos, cérebro e fígado⁴.

TRATAMENTO

Tumor Primário

Cirurgia

A ressecção cirúrgica do tumor primário continua a ser a principal forma de tratamento do sarcoma de partes moles. No passado, a amputação do membro acometido pelo sarcoma era a regra. Nos últimos 20 anos, com o emprego do tratamento multimodal com uso de rádio e quimioterapia, o tratamento conservador com preservação do membro tem sido aplicado em mais de 90% dos pacientes. A maioria dos cirurgiões considera a invasão vascular, neural e do osso como indicação relativa para a amputação. Ressecção em bloco de osso e vaso com interposição de próteses pode ser realizada, porém é procedimento com morbidade elevada⁴⁴⁻⁴⁶.

A ressecção do tumor primário deve ser realizada de acordo com os preceitos da cirurgia oncológica, com ressecção do tumor em monobloco, com margens tridimensionais e tecido normal envolvendo a lesão⁴⁷. A cirurgia marginal com dissecação do tumor junto à pseudocápsula (enucleação) está relacionada com uma taxa de recidiva local de 33 a 63%, comparada com uma taxa de recidiva de 10 a 31% quando é realizada a ressecção local com margens tridimensionais. Até a presente data não foram realizados trabalhos randomizados para estabelecer qual a margem adequada para a ressecção dos sarcomas de partes moles. Sempre que possível, uma ressecção alargada deve ser tentada, com tecido normal ao redor do tumor, sendo 2 cm uma margem arbitrária. Em alguns tumores nos quais estruturas neurovasculares estão muito próximas, todo esforço deve ser feito para preservá-las, sendo a ressecção marginal realizada junto dos tecidos perineurais e perivasculares, com o objetivo maior de preservação do membro⁴⁸.

Como a maioria dos sarcomas de partes moles do adulto raramente dá metástases para linfonodos regionais, a linfadenectomia regional não está

indicada. Embora alguns subtipos de sarcomas, como o sarcoma epitelióide, angiossarcoma e o rabdomiossarcoma embrionário, tenham uma elevada incidência de metástase para linfonodos regionais, sendo portanto mandatório o exame cuidadoso destas cadeias linfonodais à procura de metástases. A linfadenectomia regional curativa, oferece uma sobrevida de 34%, portanto nos raros pacientes com sarcoma de partes moles e metástases linfáticas regionais e sem evidência de metástase à distância, a linfadenectomia regional terapêutica deve ser realizada⁴⁹.

Cirurgia Isolada

Embora a maioria dos pacientes com sarcomas de partes moles de extremidades deva ser tratada com radioterapia pré e/ou pós-operatória, trabalhos recentes têm demonstrado que em alguns casos selecionados de pacientes com tumores pequenos e de baixo grau com margens cirúrgicas adequadas, esta abordagem não é necessária. Rydholm e cols. têm relatado suas experiências com 70 pacientes portadores de sarcomas de partes moles de extremidades no subcutâneo ou intramuscular, tratados com cirurgia alargada e avaliação microscópica das margens cirúrgicas. Eles obtiveram margens cirúrgicas microscópicas livres em 32 dos 40 casos localizados no subcutâneo e 24 dos 30 com localização intramuscular. Os 56 pacientes com margens microscópicas livres não foram tratados com radioterapia no pós-operatório, e apenas quatro (7%) desenvolveram recidiva local. Outros trabalhos semelhantes foram realizados em vários centros, com resultados similares. Estes dados suportam a hipótese de que alguns pacientes selecionados com sarcomas de partes moles pequenos, de baixo grau e com margens microscópicas livres, possam ser tratados apenas com cirurgia⁵⁰.

Radioterapia

Durante muitos anos a radioterapia foi considerada uma modalidade terapêutica ineficaz para pacientes com sarcomas de partes moles, chamados até então de tumores radorresistentes. Um estudo prospectivo randomizado, realizado pelo Instituto Nacional de Câncer dos EUA, estabeleceu que o acréscimo da radioterapia à cirurgia conservadora produziu um controle local e uma sobrevida similar à dos que realizaram amputação. A radioterapia pode ser realizada no pré-operatório, no pós-operatório, no intra-operatório ou pela braquiterapia, porém nenhum estudo randomizado tem sido realizado para comparar estes métodos^{51,52}.

Quimioterapia Adjuvante

Em crianças e adolescentes portadores de sarcomas de Ewing e osterossarcomas, a associação de quimioterapia ao tratamento multidisciplinar apresentou resultados satisfatórios, com aumento significativo nas taxas de sobrevida para estas doenças. No entanto, o papel da quimioterapia adjuvante no tratamento dos sarcomas de partes moles permanece controverso. Estudos prospectivos envolvendo um único braço de tratamento adjuvante com quimioterapia sugerem que o uso de quimioterapia adjuvante pós-operatória é traduzido em aumento da sobrevida, mas estudos randomizados com grupos-controle não recebendo quimioterapia adjuvante não confirmam esses dados^{53,54}.

A doxorubicina é a droga mais ativa para o tratamento dos sarcomas de partes moles, com uma resposta global de cerca de 26% quando utilizada como droga isolada⁵⁵.

Recidiva Local

A recidiva local ocorre em aproximadamente 33% dos pacientes portadores de sarcomas de partes moles de extremidades. Permanece não esclarecido se a recidiva local contribui para a doença metastática à distância e se diminui a sobrevida, embora os pacientes com recidiva local possuam uma taxa de sobrevida global pior que os pacientes que mantêm um controle local da doença. A presença de margens microscópicas positivas aumenta a taxa de recidiva local, mas não piora a taxa de sobrevida global. Vários estudos têm demonstrado que pacientes que apresentam recidiva local isolada podem ser tratados com nova ressecção cirúrgica associada à radioterapia adjuvante. Em uma análise retrospectiva de 39 pacientes com recidiva local de sarcoma de partes moles, Singer e cols. evidenciaram que de 21 pacientes com recidiva local isolada, 14 (67%) foram tratados com sucesso com uma nova ressecção alargada. A recidiva local isolada deve ser tratada radicalmente com excisão alargada (amputação se for necessário), complementada com radioterapia adjuvante⁵⁶.

Doença Metastática

A principal causa de morte dos pacientes com sarcoma de partes moles é a metástase à distância. Nos pacientes com sarcoma de alto grau, a incidência de metástase à distância é de 40%, enquanto nos pacientes com lesão de baixo grau é de 5%. O local mais comum de metástase é o pulmão, e 50% são me-

tástases pulmonares isoladas. Além das pulmonares, as metástases hepáticas também são passíveis de indicação cirúrgica com ganho na sobrevida. Nos pacientes em que a condição física permitir a cirurgia, e a ressecção das metástases for factível, a cirurgia deve ser realizada se não houver doença metastática disseminada. A ressecção completa das lesões pode resultar numa sobrevida de 15 a 30% em 5 anos. O intervalo livre de doença e o número de metástases têm impacto no prognóstico. Pacientes com intervalo livre de doença superior a 12 meses e com número de metástases inferior a quatro têm melhor prognóstico após a ressecção das metástases⁵⁷.

PROGNÓSTICO

Os principais fatores prognósticos relacionados aos sarcomas de partes moles são o grau de diferenciação histológica do tumor primário, o seu tamanho e a presença ou ausência de metástase. O grau de diferenciação histológica é fator prognóstico importante e baseia-se no número de mitoses, celularidade, presença de necrose, diferenciação e conteúdo estromal. Existem vários sistemas de graduação, e todos devem ser considerados como categorias do espectro histológico. Para definição do tratamento, a classificação pode ser simplificada como de baixo ou alto grau. Lesões de baixo grau são tidas como de baixo risco para metástase (< 15%), e lesões de alto grau têm alto risco de metástases (> 50%).

O tamanho é outro fator importante para o prognóstico dos pacientes com sarcoma de partes moles, tendo as lesões de grandes dimensões maior índice de recidiva local. Outros fatores adicionais incluem a localização do tumor primário, sua profundidade, doença recorrente na apresentação e margens cirúrgicas macro ou microscópicas comprometidas⁵⁸.

O QUE VOCÊ PRECISA SABER DESTE CAPÍTULO

- O mais importante é não ignorar as lesões subcutâneas, mesmo que pequenas, que abaúlam a pele, especialmente se tiverem consistência endurecida, aderência à derme ou aos planos profundos, sinais flogísticos ou evolução rápida em seu tamanho.
- Os sarcomas subcutâneos e cutâneos, embora infrequentes, existem e são de bom prognóstico quando identificados e tratados adequada e precocemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajput A, Kraybill WG. Clinical trials and soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:485-97.
2. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, Sugarbaker P, Malawer M. Bone and soft-tissue sarcomas: epidemiology, radiology, pathology and fundamentals of surgical treatment. In: Malawer MM, Sugarbaker PH. *Musculoskeletal Cancer Surgery*. Washington: Kluwer Academic Publishers, 2001.
3. Hwang RF, Hunt KK. Experimental approaches to treatment of soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:499-521.
4. Cormier JN, Pearson AS, Meterissian SH, Tanabe KK. Bone and soft tissue sarcoma. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. *The MD Anderson surgical oncology handbook*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:322.
5. Pisters PWT, Casper ES, Mann GN, O'Sullivan B. Soft-tissue sarcomas. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. *Cancer management: A multidisciplinary approach*. 8 ed. New York: CMP Healthcare media, 2004.
6. Weigand DN, Rosenberg AS. Early lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcomas. *Surgery* 1978;84:231-40.
7. Lima CP, Gentil FC, Cavalcanti SF, et al. Sarcoma de partes moles: estudo de 628 casos. *Bol Oncol* 1972;62:19-83.
8. Abell MW. Radiologic evaluation of soft tissue tumors: A retrospective study. *Cancer* 1973;32:352-66.
9. Neifeld JP, Walsh JW, Lawrence W, et al. Computed Tomography in the management of soft tissue tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1982;155:535-40.
10. Egrund N, Ekelund L, Sake H, et al. Computed tomography of soft tissue tumors. *AJR* 1981;137:725-9.
11. Chang AE, Matory YL, Dwyer AJ, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography in the evaluation of soft tissue tumors of the extremities. *Ann Surg* 1987;205:340-8.
12. Demas BE, Lance J, Hajdu S, et al. Soft tissue sarcomas of the extremities: Comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR* 1988;150:615-20.
13. Pettersson H, Enneking WF, Hamlin DJ, et al. Primary musculoskeletal tumors: Examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology* 1987;164:237-41.
14. Braunstein EM, Silver TM, Martel W, et al. Ultrasonic diagnosis of extremity masses. *Skeletal Radiol* 1981;6:157.
15. Goldberg BB. Ultrasonic evaluation of superficial masses. *J Clin Ultrasound* 1975;3:91.
16. Karakousis CP, Lopes R, Catane R, et al. Intra arterial adriamycin in the treatment of soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 1980;13:21-7.
17. Nunes LF, Vasconcelos RAT, Rezende JFN, et al. Epithelioid sarcomas: analysis of 15 cases treated at INCA. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004;50(3):211-7.
18. Arca MJ, Sondak VK, Chang AE. Diagnostic procedures and treatment evaluation of soft tissue sarcomas. *Sem Surg Oncol* 1994;10:323-31.
19. Ball ABS, Fisher C, Pittam M. Diagnosis of soft tissue tumors by Trucut biopsy. *Br J Surg* 1990;77:756-8.
20. Fletcher CDM. Soft tissue tumors. In: Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1995.
21. Weiss SW, Rao VK. Well differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites: follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J Surg Pathol* 1992;16:1051-8.
22. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993.
23. Lucas DR, Nascimento AG, Sim FH. Clear cell sarcoma of soft tissues: Mayo clinic experience with 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16:197-204.
24. Klipatrick SE, Doyon J, Choong PE, Slim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. *Cancer* 1996;77:1450-8.
25. Azumi N, Curtis J, Kempson RL, Hendrickson MR. Atypical and malignant neoplasms showing lipomatous differentiation: a study of 111 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:161-83.
26. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21(3):271-81.
27. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1213-23.
28. Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer* 1981;47(1):156-69.
29. Burke AP, Virmani R. Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993;71(5):1761-73.
30. Nascimento A, Oliveira AM. *Patologia geral*. In: Lopes A. *Sarcomas de partes moles*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999:41-68.
31. Cagle LA, Mirra JM, Storm FK, Roe DJ, Eilber FR. Histologic features relating to prognosis in synovial sarcoma. *Cancer* 1987;59(10):1810-4.
32. Lawrence W Jr. Rhabdomyosarcoma em adultos. In: Lopes A. *Sarcomas de partes moles*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999:517-21.
33. de Leeuw B, Suijkerbuijk RF, Balemans M, et al. Sublocalization of the synovial sarcoma associated t(x;18) chromosomal breakpoint in Xp11.2 using cosmid clones and fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1993;8(6):457-63.
34. Clark J, Rocques PJ, Crew AJ, et al. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat Genet* 1994;7(4):502-8.
35. Newton Jr WA. Classification of rhabdomyosarcoma. *Curr Top Pathol* 1995;89:241-59.
36. Enzinger FM, Shiraki M. Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. *Cancer* 1969;24(1):18-31.
37. Siebenrock KA, Nascimento AG, Rock MG. Comparison of soft tissue Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor. *Clin Orthop* 1996;(329):288-99.
38. Hollowood K, Fletcher CD. Rhabdomyosarcoma in adults. *Semin Diagn Pathol* 1994;11(1):47-57.
39. Ross HM, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol* 1997;4:491-5.
40. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant soft tissue tumors of uncertain type. In: Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. 3 ed. St. Louis: Mosby, 1995:1067-93.
41. Prat J, Woodruff JM, Marcove RC. Epithelioid sarcoma: A analysis of 22 cases indicating the prognostic significance

- of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer* 1978;41:1472-87.
42. Callister MD, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Epithelioid sarcoma: results of conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51(2):384-391.
 43. Bos GD, Pritchard DJ, Reiman HM, Dobyns JH, Ilstrup DM, Landon GC. Epithelioid sarcoma: a analysis of fifty-one cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988;70:862-70.
 44. Lawrence W Jr, Donegan W, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas: A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg Onc* 1988;4:39-59.
 45. Lawrence W Jr. Concepts in limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcomas. *Semin Surg Onc* 1988;4:73-7.
 46. Shiu MH, Castro EB, Hadju SI, Fortner JG. Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg* 1975;182:597-602.
 47. Pack GT, Ariel IM. Principles of treatment of tumors of the somatic tissue. In: *Treatment of cancer and allied diseases*. 2 ed. New York: Hoeber Medical Division. Harper e Row Publishers, 1964:8-39.
 48. Karakousis KP. Principals of surgical resection for soft tissue sarcomas of the extremities. *Surg Oncol Clin N Am* 1993;2(4):547-74.
 49. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987;60:800-8.
 50. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, et al. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:71-80.
 51. Brennan MF, Caspers ES, Harrison LB, et al. The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma. *Am Surg* 1991;214:328-38.
 52. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1150-5.
 53. Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, et al. Pre-operative chemotherapy for osteosarcoma with intravenous adriamycin and intra-arterial cisplatinum. *Ann Oncol* 1992;3(Suppl 2):S3-6.
 54. Mameghan H, Fisher RJ, O'Gorman-Hughes D, et al. Ewing's sarcoma: long-term follow in 49 patients treated from 1967 to 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:431-8.
 55. Toma S, Palumbo R, Sogno G, et al. Doxorubicin (or epidoxorubicin) combined with ifosfamide in treatment of adult advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992;3(Suppl 2):119-23.
 56. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et al. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981;47:2391.
 57. Huth JF, Eilber FR. Patterns of metastatic spread following resection of extremity soft-tissue sarcomas and strategies for treatment. *Semin Surg Oncol* 1988;4:20.
 58. Rooser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Prognostication in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors. *Cancer* 1988;61:817-23.