

SARCOMAS DE PARTES MOLES NO ADULTO

Soft tissue sarcomas in adult patients

ADEMAR LOPES¹ BENEDITO MAURO ROSSI² WILSON NAKAGAWA²

Os autores apresentam uma revisão sobre sarcomas de partes moles (SPM), mostrando que são tumores raros, com etiologia e epidemiologia pouco conhecidas, apesar de recentes avanços no campo da genética e biologia molecular. O diagnóstico dos SPM é de fácil realização por sua localização preferencial em membros, tronco, cabeça e pescoço, porém, muitas vezes seu tratamento é retardado por falta de um encaminhamento correto e rápido do paciente. Quanto ao estadiamento, além do tamanho do tumor (T), comprometimento linfonodal (N) e metástases (M), o grau de diferenciação (G) tem fundamental importância. Quanto ao tratamento, até a década de 70, a cirurgia era a única arma disponível, mas, nos últimos anos, como na oncologia de um modo geral, a abordagem multidisciplinar através da associação da radioterapia e quimioterapia, os resultados de tratamento com controle local e preservação do membro tornaram-se animadores. Porém, o controle sistêmico da doença ainda é um desafio para o oncologista.

Unitermos: Sarcomas de partes moles. Tratamento. Diagnóstico.
Keywords: Soft tissue sarcomas. Diagnosis. Treatment.

Departamento de Cirurgia Pélvica - Hospital A. C. Camargo -
Fundação Antonio Prudente - São Paulo

1 - Diretor do departamento.

2 - Médicos titulares do departamento.

Introdução

Sob a designação genérica de sarcomas de partes moles (SPM) inclui-se um complexo grupo de tumores malignos oriundos da célula mesenquimal primitiva, excetuando-se os tumores ósseos e as neoplasias de origem hemato-linfo-poiética (leucemias e linfomas). São neoplasias que podem reproduzir, por exemplo: fibra muscular estriada, lipócito ou fibra muscular lisa, porém não se originam destas células como se pensava até há algum tempo. Assim sendo, é possível explicar a presença de um rabdomiossarcoma em pleno sistema nervoso central, onde não existe músculo estriado. Baseando-se neste conceito histogênico, uma das maneiras de classificar estes tumores é de acordo com a célula que a neoplasia reproduz (rabdomiossarcoma, leiomiiossarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma). Do ponto de vista topográfico podemos conceituar os SPM como neoplasias malignas localizadas entre a epiderme e as vísceras, excetuando-se os ossos.

Pela sua raridade, os SPM constituíam até há duas déca-

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo - R.
Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

das um capítulo bastante obscuro dentro da própria oncologia. Na última década, embora não tenha havido um fato gerador de impacto no tempo de sobrevivência para esses pacientes, o controle local da doença, em muitos casos com preservação do membro e conseqüente melhora da qualidade de vida, foi um fato marcante. Este progresso ocorreu em função de um melhor conhecimento dos aspectos biológicos da doença, aparecimento de novas drogas e pelo enfoque multidisciplinar de abordagem dos pacientes, no que se refere ao diagnóstico, estadiamento, terapêutica e reabilitação.

Epidemiologia

Os SPM são raros, a despeito das chamadas partes moles (músculos, tendões, fáscias, gordura) constituírem 50% do peso corpóreo do adulto. Nos Estados Unidos, o número estimado de casos novos diagnosticados em 1990 foi de 5.700, correspondendo a 2 casos novos por 100.000 habitantes, equivalente a 0,55% de todas as neoplasias malignas, excluindo-se os carcinomas da pele e os tumores "in situ" (5). Sendo tumores em que os fatores raciais e geográficos parecem não ter importância na etiologia, o número de casos novos esperados no Brasil, seria próximo de 3.000 por ano. Como comparação, vale lembrar que o número de adenocarcinomas de mama, nos Estados Unidos em 1990 foi de 150.000 (5). No Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A. C. Camargo, entre 1953 e 1970, foram atendidos 30.627 pacientes com tumores malignos, sendo 628 (2%) sarcomas (18).

Em conseqüência desta raridade, a história natural e a resposta destes tumores às diferentes formas de tratamento são pouco conhecidas. A formação de grupos cooperativos para estudos clínicos integrados ao laboratório de pesquisa básica é a única forma de se reunir maior número de casos e contribuir de maneira mais rápida para o melhor conhecimento deste grupo de tumores.

A distribuição anatômica dos 628 casos do Hospital A. C. Camargo foi: membros inferiores 262 (42%), membros superiores 142 (23%), tronco 132 (21%) e cabeça e pescoço 92 (14%). A maioria destes tumores está em locais onde podem ser vistos e palpados, não se justificando os diagnósticos tardios e os maus resultados, que freqüentemente ocorrem em nosso meio em função das condições sociais dos pacientes e da falta de experiência dos médicos.

Etiologia

Pouco se conhece sobre a etiologia dos sarcomas, porém sua raridade poderia ser explicada pela pequena exposição da célula mesenquimal primitiva aos fatores ambientais, ao

contrário do que acontece com a pele e mucosa dos tratos respiratório, digestivo e urinário.

A ativação de um ou mais oncogenes ou deleção de anti-oncogenes provavelmente está envolvida no desenvolvimento dos SPM. Existem trabalhos mostrando que o gene Rb está envolvido com a gênese de alguns tumores, entre eles os SPM (7, 12). Há evidências do papel do gene *ras* no rabdomiossarcoma e fibrossarcoma humanos (4,6). Anormalidades cromossômicas estão associadas com vários tipos de SPM, como por exemplo: t[x;18] no sinoviossarcoma (29), t[12;16][q13;p11] no lipossarcoma mixóide (30).

Existe uma clara associação de certos tipos SPM com algumas doenças hereditárias ou familiares, tais como: a polipose familiar e tumor desmóide (22), a doença de Von Recklinhausen ou neurofibromatose com neurofibrossarcoma (20) e o retinoblastoma bilateral com sarcomas em geral (13).

Alguns pacientes procuram correlacionar a doença com traumatismo prévio, mas não existe correlação de causa e efeito. Existem ainda outros fatores de risco, como por exemplo, pacientes com linfedema crônico têm maior chance de desenvolver linfoangiossarcoma (20) e pacientes com áreas previamente submetidos à irradiação têm um maior risco para desenvolver sarcomas com longos períodos de latência.

Diagnóstico

A história natural dos SPM mostra que sua disseminação se faz basicamente por via hematogênica para os pulmões, sendo que as metástases linfáticas são excepcionais. Em revisão de 3000 casos, apenas 5,8% dos pacientes apresentaram metástases linfonodais durante o curso da doença (31).

No diagnóstico, temos que valorizar a anamnese, o exame físico geral acompanhado de exame locoregional detalhado, os exames complementares e a biópsia com exame anatomopatológico. Na anamnese é importante verificar doenças predisponentes, passado de radioterapia e velocidade de crescimento do tumor, pois os de alto grau crescem mais rapidamente.

No exame físico, sempre que possível, precisamos caracterizar muito bem o tamanho do tumor, sua localização e profundidade, sua relação com a pele (fixo, ulcerado) e plano óstero-músculo-aponeurótico, feixe vaso-nervoso principal e situação das cadeias linfonodais vizinhas, mesmo considerando a baixa freqüência de metástases linfonodais. Os sarcomas localizam-se nos membros, tronco e cabeça e pescoço facilitando sua visualização e palpação. Se associarmos a história natural da doença, anamnese e exame físico quase sempre poderemos fazer um diagnóstico clínico com grande probabilidade de acerto.

Os exames complementares são importantes na avalia-

ção do tumor primário e suas possíveis metástases, sendo assim obrigatórios para o estadiamento e planejamento terapêutico. Os métodos mais importantes para avaliação local destes tumores são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Estes métodos podem freqüentemente localizar a lesão com relação ao grupo muscular, osso, feixe vascular-nervoso principal e outros tecidos. A cintilografia óssea, arteriografia e exames de raio X convencional têm poucas indicações para avaliação local da doença. A avaliação pulmonar é obrigatória, porque as metástases pulmonares são silenciosas do ponto de vista clínico e propedêutico, sendo a tomografia computadorizada do tórax o método mais sensível para esse fim.

O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia e exame anátomo-patológico. As biópsias podem ser: tipo excisional, usadas para pequenas lesões superficiais; tipo incisional, usadas para lesões maiores e profundas, com agulha aspirativa ou não, que podem dar o diagnóstico de malignidade e as vezes o tipo histológico, mas muitas vezes não permitem ao patologista fornecer o grau de malignidade, pré-requisito para o estadiamento e planejamento terapêutico.

A determinação do grau de malignidade baseia-se principalmente na celularidade, pleomorfismo nuclear, freqüência de mitoses atípicas, grau de necrose e padrão de infiltração (17, 23). Recentes avanços nos métodos imuno-histoquímicos têm contribuído para melhor caracterização dos tipos histológicos dos SPM. A avaliação da ploidia do DNA é importante nos SPM, havendo em geral uma correlação com o grau de malignidade.

Estadiamento

Estadiar significa mensurar a extensão da doença do ponto de vista local, locoregional e à distância, sendo fundamental no planejamento terapêutico e importante indicador de prognóstico. Um dos principais critérios para o estadiamento dos tumores é o que leva em consideração as características do tumor (T), os linfonodos regionais (N), as metástases (M) e o grau de diferenciação celular (G), sendo denominada de TNMG e preconizada pela União Internacional Contra o Câncer.

Nesta classificação valoriza-se o grau de malignidade histológica, pois a única diferença entre o estágio clínico (EC) Ia (TINOM0) e o ECIIa (TINOM0) é o grau de malignidade histológica, sendo de baixo (G1) para o primeiro e alto para o segundo (G2 ou G3). Isto significa que no EC Ia o paciente tem grandes chances de cura apenas com uma cirurgia adequada, mas no ECIIa algum tratamento adjuvante deverá ser associado. Na programação terapêutica os tumores G2 e G3, são considerados de alto grau, pois a histopato-

logia não tem métodos adequados para separá-los.

Tratamento

Até a década de 70 a cirurgia era a única forma de tratamento para os SPM, pois eram considerados resistentes à quimioterapia e radioterapia. O tratamento dos SPM tem por objetivos principais: controle do tumor primário preservando sempre que possível a função, prevenção ou controle de metástases. A cirurgia e a radioterapia são modalidades de tratamento local e a quimioterapia tratamento sistêmico. Como os SPM podem ocorrer em qualquer parte do corpo, as modalidades de cirurgia utilizadas são bastante variadas, não sendo possível uma padronização como se faz para as gastrectomias, colectomias ou mastectomias, dependendo fundamentalmente do tamanho e localização do tumor, relação com as estruturas e/ou órgãos adjacentes, intenção curativa ou paliativa. Em algumas circunstâncias a extensão da ressecção pode ser minimizada em função da associação de rádio e/ou quimioterapia neo-adjuvante.

O princípio geral para a ressecção dos SPM consiste em remover todo o tumor sem visualizá-lo, com uma grande quantidade de tecidos normais ao seu redor, nos sentidos longitudinal, transversal e em profundidade (princípio da ressecção tridimensional). Os principais tipos de cirurgia são: ressecção local alargada, ressecção compartimental, amputações, desarticulações, ressecções múltiplas, linfadenectomias, ressecções de metástases pulmonares, cirurgia citorrredutora e ressecção marginal. Os dois últimos procedimentos são formas de cirurgia inadequadas devendo ser evitadas, sendo que a primeira funciona como uma biópsia incisional e a segunda como uma ressecção paliativa, com ou sem remoção da pseudocápsula tumoral. Na ressecção local alargada o tumor é removido dentro dos princípios de ressecção tridimensional e na ressecção compartimental, remove-se o tumor juntamente com todo o compartimento que o envolve, com os músculos ressecados desde a origem até a inserção. As taxas de falha local exclusivamente com a excisão local (ressecção marginal), ressecção local ampla e ressecção compartimental são de 80%, 30-60% e 10-20%, respectivamente (15).

As amputações e desarticulações são indicadas quando há invasão franca do feixe vascular-nervoso principal em conjunto com osso, ou um extenso comprometimento de partes moles no contorno destas estruturas não permitindo a cirurgia conservadora. A linfadenectomia só está indicada quando existe algum linfonodo clinicamente comprometido ou quando o tumor está localizado sobre área de drenagem linfática e a linfadenectomia faz parte da ressecção, como por exemplo na axila ou na região inguinal.

Atualmente, a abordagem multidisciplinar se faz necessária para o tratamento dos SPM (21), visando principalmente: diminuir a possibilidade de recidiva, transformar tumores irresssecáveis em ressecáveis evitando com isso a perda do membro, aumentar as taxas de cura e, quando isto não for possível, aumentar o intervalo livre da doença.

A radioterapia pode ser usada tanto no pré quanto no pós-operatório, ou ainda combinando-se parte no pré e parte no pós-operatório. As vantagens da radioterapia pré-operatória são: planejamento de campos operatórios baseado no volume tumoral, não há retardo no seu início e diminuir o risco de disseminação de células neoplásicas no leito operatório. As vantagens da radioterapia pós-operatória são: não retardar a cirurgia, evitar complicações da ferida operatória decorrentes da irradiação, fornecer a peça operatória intacta ao patologista facilitando a definição do tipo e grau de malignidade, avaliar o tamanho exato e extensão do tumor, além da demarcação do leito tumoral com clips metálicos para posterior irradiação. As taxas de falha local com a associação de cirurgia e radioterapia caíram muito, variando de 5 a 21% (1, 3, 11, 14, 16, 19, 24, 26, 27).

O grande impacto gerado pelo enfoque multidisciplinar de tratamento para os SPM na última década foi o alto percentual de preservação de membros em pacientes que anteriormente seriam amputados. As taxas de amputações antes de 1977 no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Roswell Park Institute e Hospital A. C. Camargo foram de 47%, 40% e 32%, respectivamente (21, 26). As taxas de amputação usando-se quimioterapia intra-arterial pré-operatória (QTIA) mais radioterapia variam de 5 a 12% (8, 9,

10). A droga mais usada na QTIA é a adriamicina, na dose de 20 mg/m²/dia, em infusão contínua durante 3 dias, sendo que a dose de irradiação varia de 25 até 35 Gy (21). É possível que resultados semelhantes possam ser obtidos com quimioterapia sistêmica e radioterapia. Outro método auxiliar no tratamento local é a radioterapia intersticial ou braquiterapia, e ao que parece o uso mais racional para este procedimento seria como "boost" no leito tumoral (15).

Embora tenha havido progressos no controle local da doença, o controle sistêmico continua sendo um grande desafio. Uma série de estudos randomizados tem mostrado que a quimioterapia sistêmica não tem melhorado significativamente a sobrevida dos pacientes, embora possa melhorar o intervalo livre de doença (2). Portanto, a indicação da quimioterapia deve ser criteriosa e utilizada somente em casos selecionados.

Fatores prognósticos

O estadiamento, juntamente com o grau histológico de malignidade, são fatores prognósticos de maior importância. Em 565 pacientes tratados no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, as taxas de sobrevivência em 5 anos foram de 90% para os casos com SPM de baixo grau e de 60% para os de alto grau (22). Dentre os fatores dependentes do tratamento, a margem de ressecção tem grande importância. Outros fatores que ainda se relacionam ao prognóstico são: tamanho do tumor, localização, a situação de ploidia, presença do antígeno K1-67 e o papel dos genes supressores de tumores, como o Rb1 e o p53.

Summary

The authors present a review on soft tissue sarcomas, showing that they are rare, and the epidemiology and etiology are little known, in spite of the recent advances in the genetic field. The diagnosis of the soft tissue sarcomas is easy due to their preferential localization in arms, legs, trunk, head and neck, but sometimes the treatment is delayed due to mis diagnosis. The staging of the soft tissue sarcomas is based on the tumor size (T), lymph nodes (N), metastasis (M) and grade (G). Before 1970, surgery was the only treatment available for this kind of tumor; but during the last years, with the multidisciplinary approach using radiotherapy and chemotherapy, the rates of local control and limb sparing procedures were very high, but the systemic control remains the highest problem for the oncologist.

Referências bibliográficas

- 1 - ABBATUCCI, J. S. et al. - Local control and survival in soft tissue sarcomas of the limbs, trunk walls and head and neck: a study of 113 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12:579-86, 1986.
- 2 - ANTMAN, K. et al. - Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: lack of apparent difference between treatment groups. *J Clin Oncol*, 2:601-8, 1984.
- 3 - BARKLEY, H. T. et al. - Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:639-99, 1988.
- 4 - BROWN, R. et al. - Mechanism of activation of an N-ras gene in the human fibrosarcoma cell line HT1080. *EMBO J*, 3:1321-6, 1984.
- 5 - SILVERBERG, E.; BORING, C. C. & SQUIRES, T. S. - Cancer statistics, 1990. *CA*, 40:9-26, 1990.
- 6 - CHARDIN, P. et al. - N-ras gene activation in the RD human rhabdomyosarcoma cell line. *Int J Cancer*, 35:647-52, 1985.
- 7 - DRYJA, T. P. et al. - Chromosome 13 homozygosity in osteosarcoma without retinoblastoma. *Am J Hum Genet*, 38:59-66, 1986.
- 8 - EILBER, F. R. et al. - Neoadjuvant chemotherapy, radiation, and limited surgery for high grade soft tissue sarcoma of the extremity. In: RYAN, J. R. & BAKER, L. H. Recents concepts in sarcoma treatment. Netherlands, Kluwer Academic, 1988, p. 115-22. (Proceedings of International Symposium on Sarcomas, Tarpon Springs, Florida, 1987).
- 9 - EILBER, F. R. et al. - Limb salvage for high grade soft tissue sarcomas of

- the extremity: experience at the University of California. *Cancer Treat Symposia*, 3:49-58, 1985.
- 10 - EILBER, F. R. et al. - Is amputation necessary in sarcomas? a seven years experience with limb salvage. *Ann Surg*, 192:431-7, 1980.
 - 11 - ENNEKING, W. F. & MACAULIFFE, J. A. - Adjunctive preoperative radiation therapy in treatment on soft tissue sarcomas: a preliminary report. *Cancer Treat. Symposia*, 3:37-42, 1985.
 - 12 - FRIEND, S. H. et al. - Deletions of DNA sequence in retinoblastomas and mesenchymal tumors: organization of the sequence and its encoded protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84:9059-63, 1987.
 - 13 - JENSEN, R. D. & MILLER, R. W. - Retinoblastoma: epidemiologic characteristics. *New Engl J Med*, 285:307-11, 1971.
 - 14 - KARAKOUSIS, C. Pet al. - Fearibility of limb salvage and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer*, 56:484-91, 1986.
 - 15 - LAWRENCE, T. S. & LECHTER, A. - Soft tissue sarcomas (excludind retroperitoneum) - In: PEREZ, A. & LUTHER, W. - Principles and pratice of radiation oncology, 2 ed, Philadelphia, J B Lippincott, 1992, p. 1399-1412.
 - 16 - LEIBEL, S. A. et al. - Soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer*, 50:1076-83, 1982.
 - 17 - LEYVRAZ, S. & COSTA, J. - Histological diagnosis and grading of soft tissue sarcomas. *Sem Surg Oncol*, 4:3-6, 1988.
 - 18 - LIMA, C. P. et al. - Sarcomas de partes moles: estudo de 628 casos. *Bol Oncol*, 62:19-83, 1972.
 - 19 - LINDBERG, R. D. et al. - Conservative surgery and post-operative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas. *Cancer*, 47:2391-7, 1981.
 - 20 - LOPES, A. - Sarcomas de partes moles. *Âmbito Hospitalar*, 45:3-12, 1992.
 - 21 - LOPES, A. et al. - Quimioterapia intra-arterial, radioterapia e cirurgia na preservação do membro inferior, em sarcomas de partes moles de alto grau. *Rev Col Bras Cir*, 19:160-3, 1992.
 - 22 - MCADAM, W. A. F. & GOLIGHER, J. C. - The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg*, 57:618-31, 1970.
 - 23 - MIRRA, J. M. - Pathology of soft tissue sarcomas. In: EILBER, F. R.; MORTON, D. L.; & SONDAK, V. K. (eds) - *The soft tissue sarcomas*. Orlando, Grune & Stratton, 1987, p. 11.
 - 24 - POTTER, D. A. et al. - High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer*, 58:190-205, 1986.
 - 25 - SHIU, M. H. et al. - Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg*, 182:597-602, 1975.
 - 26 - SUIT, H. D. - Patterns of failure after treatment of sarcoma of soft tissue by radical surgery or conservative surgery and radiation. *Cancer Treat Symposia*, 2:241-50, 1983.
 - 27 - SUIT, H. D. et al. - Limited surgery and external irradiation in soft tissue sarcomas. In: RYAN, J. R.; & BAKER, L. H. - *Recent concepts in sarcoma treatment*. Netherlands, Kluwer Academic, 1988, p.115-22. (Proceedings of International Symposium on Sarcomas, Tarpon Springs, Florida, 1987).
 - 28 - TONOGIAN, W. H. et al. - Soft tissue sarcoma: initial characteristics and prognosis factors in patients with and without metastasis disease. *Sem Surg Oncol*, 4:13-17, 1988.
 - 29 - TURC-CAREL, C. et al. - Translocation X; 18 in synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 22:293-300, 1986.
 - 30 - TURC-CAREL, C. et al. - Cytogenetic studies of adipose tissue tumors: II, recurrent reciprocal translocation t(12;16) (q13; p11) in myxoid liposarcomas. *Cancer Genet Cytogenet*, 23:291-300, 1986.
 - 31 - WEINGRAND, D. N. & ROSENBERG, S. A. - Early lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcomas. *Surgery*, 84:231-40, 1987.