

# Sarcomas de tecidos moles: a propósito de 6 casos de leiomiossarcoma.

Soft tissue sarcomas  
Six case reports of leiomyosarcommas

Goulão Sargento I.\*, Almeida M. A.\*\*, Nogueira M.\*\*\*, Carvalho C.\*\*\*\*, Silva S\*\*\*\*\*, Dutschmann L.\*\*\*\*\*

## Resumo

Os sarcomas são tumores malignos que se desenvolvem nos tecidos conjuntivos esqueléticos e extra-esqueléticos. Incluem um vasto e diverso tipo de elementos celulares e podem envolver diferentes estruturas anatómicas. Contudo, a origem embrionária comum é a mesoderme.

A história natural dos sarcomas é muito variável. Tendo em conta esta variação, bem como padrões de resposta à terapêutica, são considerados como entidades individuais os sarcomas pediátricos versus os sarcomas dos adultos e os sarcomas de tecidos moles versus os osteossarcomas.

O objectivo deste artigo é rever os aspectos clínicos dos sarcomas dos tecidos moles, incidindo sobre o subtipo histológico dos leiomiossarcomas, tendo em conta a sua enorme variabilidade face à extensa distribuição de células musculares lisas no corpo humano. São descritos 6 casos de leiomiossarcomas em doentes seguidos no Serviço de Medicina II e no Hospital-de-Dia de Oncologia do Hospital Fernando Fonseca, entre Agosto de 1996 e Agosto de 1998.

Concluimos que os 6 casos se comportaram de forma muito distinta, sendo difícil correlacionar factores de prognóstico devido ao número limitado de doentes. Os leiomiossarcomas são um grupo

heterogéneo de tumores de alta mortalidade. A apresentação clínica e comportamento são muito variáveis, dependendo acima de tudo da localização.

Palavras chave: sarcomas de tecidos moles, leiomiossarcoma, grau histológico, índice mitótico.

## Abstract

Sarcomas are malignant tumours, which develop from skeletal and extra-skeletal connective tissue. They include a large and diverse type of cellular elements and may involve different anatomic structures. However, the mesoderm is the common embryological origin.

The natural history of sarcomas and their variable response to therapy, allows us to consider paediatric and adult sarcomas, as well as soft tissue and osteosarcomas, as individual entities,

The aim of the present study is to review clinical aspects of soft tissue sarcomas, with special attention towards leiomyosarcoma (LMS), bearing in mind their great variability and the wide distribution of smooth muscle cells in the human body. Six cases of LMS, seen in our Infirmary and Ambulatory Clinic between August 1996 and August 1998, are reviewed.

We conclude that these 6 LMS behaved differently. It is difficult to correlate the prognostic factors due to the limited number of patients involved in the study. Leiomyosarcomas are a heterogeneous group of tumours with high mortality rates. Their clinical presentation and behaviour depends mostly on tumour localisation.

Key words: soft tissue sarcomas, leiomyosarcoma, histologic grade, mitotic index.

## Introdução

Os Sarcomas de Tecidos Moles (STM) são relativamente pouco frequentes. Correspondem a cerca de 1% de todas as neoplasias diagnosticadas anualmente nos Estados Unidos<sup>1-3</sup>. A grande diversidade na apresentação histopatológica, distribuição anatómica e comportamento biológico têm dificultado a compreensão dos STM<sup>2</sup>. Têm sido descritos numerosos factores implicados na etiopatogenia destes tumores, como a radiação ionizante, nomeadamente radioterapia externa, a exposição a alguns herbicidas, o Torotrast e produtos contendo arsénico<sup>1,2</sup>. O linfangiossarcoma tem sido associado ao linfedema crónico do membro superior pós-mastectomia e radioterapia (síndrome de Stewart-Treves)<sup>1,3</sup>. Factores genéticos, como a neurofibromatose tipo I (von Recklinghausen), predispõem ao desenvolvimento de STM, nomeadamente neurofibrosarcoma<sup>1-3</sup>.

\*Interna de Oncologia Médica

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

\*\*\*\* Responsável do Hospital-de-Dia de Oncologia

\*\*\*\*\*Director do Serviço de Anatomia Patológica

\*\*\*\*\*Director do Serviço de Medicina II

(1) Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca, Amadora

(2) Serviço de Anatomia Patológica, HFF

(3) Hospital-de-Dia, HFF

Recebido para publicação a 17.3.00

Um comportamento clínico e patológico comum a todos os sarcomas é a invasão local. O padrão de metastização é prioritariamente hematogéneo, à excepção de sarcomas de células claras, sarcomas epitelióides e rabiomiiossarcomas, que podem também apresentar metástases ganglionares<sup>1,3</sup>.

Os tumores do tecido conjuntivo podem ter comportamento benigno ou maligno, existindo grande número de lesões intermédias. Muitas vezes torna-se difícil definir, por critérios exclusivamente histopatológicos, o carácter maligno do tumor. O grau histológico parece ser o factor patológico mais importante e pode ser mais relevante do ponto de vista terapêutico e prognóstico do que o próprio subtipo histológico<sup>2,5</sup>. Infelizmente os critérios para classificar o grau histológico não estão suficientemente padronizados, o que dificulta comparação de resultados terapêuticos entre diferentes instituições<sup>2</sup>. A actividade mitótica, avaliada como o número de mitoses por 10 campos a alta ampliação, pode ser o factor histológico mais sensível e reprodutível para prever a malignidade do tumor. Outros factores utilizados aparentemente com menor importância são: tamanho do tumor, celularidade, extensão e grau de necrose<sup>2,6</sup>. A biologia molecular pode, num futuro próximo, auxiliar-nos na classificação do grau de malignidade dos STM. A mutação do p53 e o índice de proliferação avaliado pelo Ki-67 são os marcadores do grau de malignidade já reconhecidos, havendo ainda alguma controvérsia relativamente a serem ou não factores de prognóstico independentes<sup>1,3,7-10</sup>.

O aparecimento duma massa de tecidos moles impõe o diagnóstico diferencial entre lesão benigna e maligna. Clinicamente um STM das extremidades é uma massa de crescimento rápido que pode atingir grandes dimensões (maior que 5cm), indolor e, frequentemente, é associado pelo doente a um episódio traumático<sup>1</sup>. O objectivo inicial é diagnosticar a natureza e malignidade do tumor e avaliar o envolvimento de estruturas vizinhas. A invasão de órgãos ou de elementos musculares ou neurovasculares podem condicionar decisivamente o tipo de intervenção terapêutica.

Os primeiros meios auxiliares de diagnóstico a serem usados devem ser os não invasivos, nomeadamente radiografia, TAC e eventualmente RMN<sup>1,3</sup>. Este último é muito útil no estudo da integridade dos tecidos moles.

Na suspeita de STM é importante procurar a existência de metástases à distância. Quando o tumor se localiza nas extremidades as metástases são maioritariamente pulmonares. Nos leiomiiossarcomas (LMS) viscerais e retroperitoneais são frequentes as metástases hepáticas<sup>3</sup>.

A biopsia da massa é necessária para confirmação histopatológica e para avaliar o grau de malignidade. Se o tumor for inferior a 5 cm e superficial, deve fazer-se biopsia excisional<sup>1,3</sup>. A biopsia deve ser suficientemente representativa da lesão, para avaliação histopatológica, imuno-histo-

química e, onde for possível, para microscopia electrónica e marcadores moleculares<sup>1,3</sup>.

A citologia aspirativa com agulha fina tem vindo a ser cada vez mais utilizada para diagnóstico diferencial de tumores de tecidos moles de tamanho superior a 5 cm e profundos<sup>11,12</sup>. Esta técnica diminui o risco de invasão local do tumor<sup>1</sup>, evitando a necessidade de radioterapia adjuvante (após biopsia a céu aberto) e diminuindo a extensão da cirurgia<sup>1,11</sup>. As vantagens da citologia aspirativa são: (1) rápida execução, sendo possível obter o diagnóstico em menos de 48 horas, (2) possibilidade de avaliar a morfologia celular e características arquitectónicas do tumor (com a técnica de *cell-block*) e (3) capacidade de utilizar as mesmas colorações citoquímicas e imuno-histoquímicas que se utilizam nas biopsias. As desvantagens são: (1) dificuldade em saber se o material colhido é ou não representativo do tumor e (2) ser impossível determinar o índice mitótico.

Tendo em conta estes factores, há certos autores que defendem que todos os tumores de tamanho superior a 5 cm e profundos devem ser referenciados a um centro, para realização de citologia aspirativa antes da cirurgia. A biopsia a céu aberto é realizada apenas quando o diagnóstico de sarcoma é incerto e o tratamento cirúrgico adequado implica grave impotência funcional<sup>11</sup>.

O tumor maligno do músculo liso é o terceiro subtipo histológico mais frequente dos STM. Pode-se localizar em múltiplas zonas anatómicas devido à grande distribuição de células musculares lisas no corpo humano<sup>1,3</sup>.

Os LMS dos tecidos moles podem-se dividir em 3 grupos topográficos: *tecido mole profundo*, que são aqueles que se localizam para dentro da aponevrose do membro ou os retroperitoneais, *superficial*, ou seja os LMS cutâneos e subcutâneos, e *leiomiiossarcomas de origem vascular*, que são relativamente raros e têm origem nas veias de médio calibre<sup>2,5,6,13,14</sup>. Os LMS viscerais mais frequentes são os uterinos (que correspondem a 4,5% de todos os tumores malignos uterinos), intestino delgado (11 a 20 % dos tumores malignos desta zona intestinal) e gástricos (<1% dos tumores malignos do estômago)<sup>1,13,22</sup>.

O presente estudo teve como objectivo principal rever a apresentação clínica e evolução de 6 LMS com diferentes localizações e avaliar os factores de prognóstico da doença.

## Material e métodos

Foram identificados seis casos de LMS no Hospital Fernando Fonseca, durante os dois anos deste estudo. A relação homens - mulheres é 1:1, e as idades compreendem-se entre os 40 e os 80 anos (média = 60 anos  $\pm$  15,9). As localizações da doença foram: cego e íleo, tecido subcutâneo, útero e um caso de metástases ganglionares de origem desconhecida.

Foram revistos os processos dos 6 doentes e registados

os sintomas de apresentação da doença, a cirurgia efectuada, a positividade das margens cirúrgicas, tamanho tumoral, grau histológico e índice mitótico. A doença foi estadiada como localizada quando se limitava ao órgão (no caso dos LMS viscerais) ou na ausência de metástases à distância (no caso dos LMS dos tecidos moles). Esta foi a

classificação escolhida por ser mais funcional relativamente à classificação TNM.

Foram registadas as terapêuticas adjuvantes e, no caso de progressão da doença, foi classificada a recidiva como local ou à distância. Foram avaliados os seguintes parâmetros: intervalo livre de doença e sobrevida total.

## Resultados

**Tabela 1**

Caso clínico	1	2	3	4	5	6
Sexo	M	M	M	F	F	F
Idade	44 anos	60 anos	72 anos	80 anos	40 anos	64 anos
Sintomas apresent.	Dores abdominais	Nódulo face ant. Torax	Adenopatias inguinais dt	?	Dismenorreia	Dores pélvicas
Local	Cego+íleo	Subcutâneo	MOD	Útero	Útero	Útero
Cirurgia	Hemicolectomia dt	Biopsia excisional	Biopsia incisional	Histerect. t. anexect. bilateral	Histerect.. t. anexect. esquerda	Histerect. t. anexect. bilateral
Margens cirúrgicas	Negativas	Negativas	Positivas	Negativas	Negativas	?
Tamanho	>8 cm	<5 cm	?	?	10 cm	?
Grau histológico		Moderado/diferenciado	Moderado/diferenciado	Bem diferenciado		
Índice mitótico		5/10 HPF	16/10 HPF	?	10/10 HPF	10/10 HPF
Extensão	Localizado	Localizado	Distância	Localizado	Localizado	Localizado

Identificação e apresentação clínica dos 6 doentes.

**Chave:** M- masculino; F- feminino; apresent.- apresentação; ant.- anterior; MOD- metástases de origem desconhecida; dt- direita; ã- não; histerect.- histerectomia; t.- total; anexect.- anexectomia; moderada/- moderadamente; HPF- high power field (campos a alta ampliação).

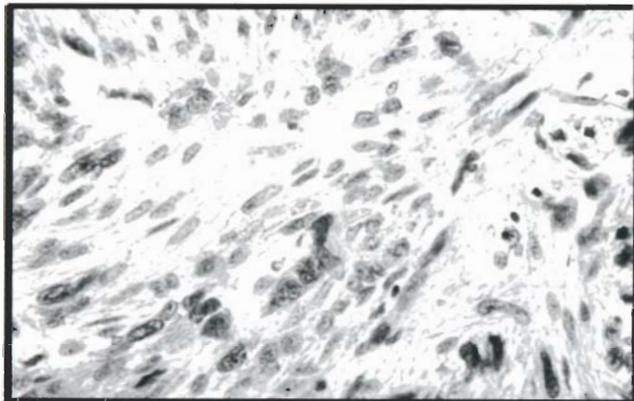
**Tabela 2**

Caso clínico	1	2	3	4	5	6
Tratamento adjuvante	Doxo-Ifosfamida	0	0	RT	RT+Doxo+Tamoxifeno	Tamoxifeno
1ª recidiva	Distância	0	Local	Distância	0	Distância
Local	Fígado		Ganglionar	Coração		Fígado
Intervalo livre	6 meses		8 meses	32 meses		2 meses
Follow-up	Progressão à distância PS 0-1	Óbito (metástases hepáticas adc)	Óbito (progressão à distância)	Óbito (progressão à distância)	Sem evidência de doença PS 0	Progressão local PS 0-1 (derme+intestino)
Intervalo livre			51 meses			21 meses
Sobrevida total	Vivo	?	72 meses	56 meses	Viva	Viva

Follow-up dos 6 doentes.

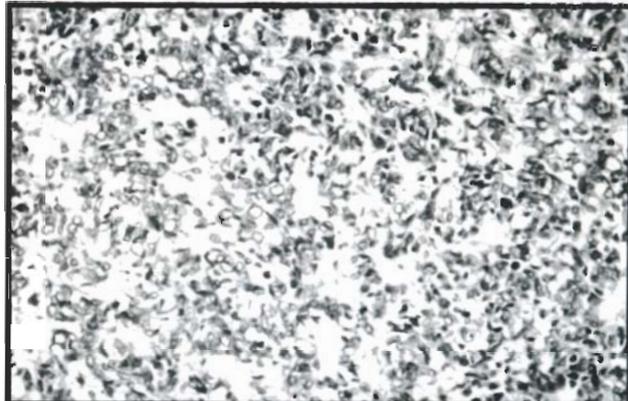
**Chave:** Doxo- doxorubicina; RT- radioterapia; PS- performance status; adc- adenocarcinoma.

**Figura 1**



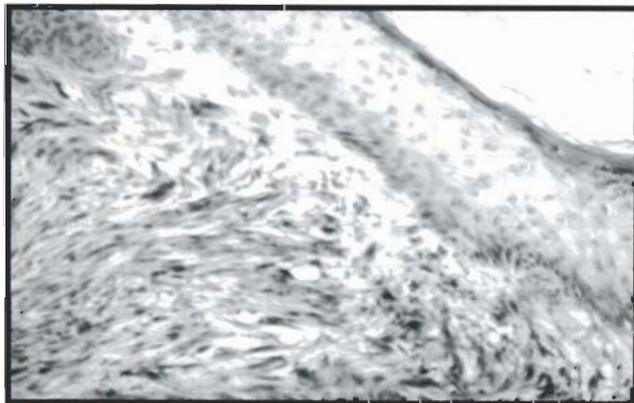
Baixa ampliação de LMS uterino bem diferenciado. Índice mitótico 10/10 HPF (caso clínico 5).

**Figura 2**



Baixa ampliação de LMS uterino pouco diferenciado. Índice mitótico 10/10 HPF (caso clínico 6).

**Figura 3**



Baixa ampliação de LMS subcutâneo moderadamente diferenciado. Índice mitótico 5/10 HPF (caso clínico 2).

**Figura 4**



Baixa ampliação de LMS do íleo moderadamente diferenciado (caso clínico 1).

## Discussão

Os seis casos incluídos neste estudo tiveram comportamentos muito diferentes. Este resultado era previsível, uma vez que as localizações eram também diversas. A localização mais frequente foi a uterina, o que confirma o descrito noutros estudos<sup>15-24</sup>. Este subtipo histológico corresponde a 45% de todas as neoplasias malignas uterinas não epiteliais<sup>15,16,18</sup>. Das 3 doentes com LMS uterino, a única que não se encontra viva no fim do estudo é a mais velha (80 anos), e aquela que não tem evidência de doença ao fim do estudo é a mais jovem (40 anos). Estes dados estão de acordo com o descrito na literatura relativamente à importância da idade como factor prognóstico no LMS uterino<sup>15,16</sup>.

As mulheres com LMS uterino têm uma média de idade inferior à das mulheres com sarcomas uterinos de outro subtipo histológico<sup>16,18</sup>. A sobrevivência aos 5 anos é su-

perior em mulheres pré-menopáusicas (75%) relativamente a mulheres pós-menopáusicas (37%)<sup>15,16,18,24</sup>. Outros factores de mau prognóstico nos LMS uterinos são as margens cirúrgicas, o grau histológico e o estágio<sup>13,16,24</sup>. Cerca de um terço a metade das doentes têm extensão extra-uterina na altura do diagnóstico. Nestas doentes a sobrevivência aos 5 anos é de apenas 15%<sup>15</sup>. Na doente do caso clínico 6, as margens cirúrgicas foram de difícil avaliação, sendo possível que o tumor não se limite ao útero. Este dado, juntamente com o grau histológico e a idade, são factores de mau prognóstico. A doente do caso clínico 4 (falecida no fim do estudo) fez apenas radioterapia após hysterectomia (devido à idade avançada). A primeira recidiva foi à distância e teve uma localização invulgar — o coração.

O doente com LMS intestinal encontra-se vivo no fim do estudo, embora com metástases à distância (fígado). A

sobrevivência aos 5 anos de doentes com LMS do intestino delgado é entre 20 a 50%, dependendo grandemente do tamanho tumoral e grau histológico<sup>19,20,22</sup>. A maioria das recidivas ocorre nos primeiros 2 anos. Neste doente a metástase à distância foi hepática, o que está de acordo com o descrito na literatura<sup>1,19,20,22</sup>.

A forma de apresentação da doença no caso clínico 3 (metástases ganglionares de origem desconhecida) é muito invulgar. Os sarcomas têm padrão de metastização prioritariamente hematogéneo (à excepção dos sarcomas de células claras, sarcomas epitelióides e rabiomiossarcomas, que podem apresentar metástases ganglionares)<sup>1,3</sup>. Existem vários factores que nos impedem de avaliar o comportamento deste tumor, que foi o único LMS profundo. O primeiro factor é o desconhecimento da origem do tumor e o outro é a forma irregular como o doente cumpriu a terapêutica, tendo inicialmente recusado a cirurgia e, numa fase mais avançada (recidiva local), aceitado a quimioterapia e a radioterapia. Contudo, podemos concluir que este doente teve uma sobrevida total bastante superior àquilo que seria de esperar tendo em conta a forma de apresentação (margens cirúrgicas positivas, alto índice mitótico e extensão da doença à distância)<sup>13</sup>. No entanto, a primeira recidiva local foi bastante precoce (8 meses após apresentação da doença). Os factores de mau prognóstico para recidivas locais nos STM profundos são: idade superior a 50 anos, doença recidivante na apresentação e margens cirúrgicas positivas<sup>4,6,13,24</sup>. Os factores de mau prognóstico para metástases à distância são: tamanho do tumor, alto grau histológico e subtipo histológico<sup>4</sup>. A taxa de sobrevivência aos 5 anos depende principalmente do tamanho tumoral<sup>13</sup>.

Os LMS superficiais são raros (2-3% de todos os STM superficiais)<sup>1,2,21,23</sup>. O doente incluído neste estudo (caso clínico 2) tinha um LMS subcutâneo de pequenas dimensões (<5 cm), moderadamente diferenciado, com baixo ín-

dice mitótico (5/10 HPF) e com margens cirúrgicas negativas. Era portanto uma doença com bom prognóstico. Contudo, o facto de ter falecido por causas alheias à doença (adenocarcinoma hepático) não nos permite tirar conclusões relativamente à história natural da doença. Todos os STM localizados nos tecidos superficiais são tumores pouco agressivos e estão associados a uma taxa de mortalidade baixa<sup>2,23</sup>. Por serem lesões potencialmente curáveis, devem fazer-se todos os esforços para erradicar o tumor inicialmente, com excisão completa<sup>2,21,23</sup>.

## Conclusão

As conclusões que podem ser tiradas deste estudo são limitadas pelo número de doentes (seis) e pelas localizações serem muito diversas (viscerais, profundas e superficiais).

Relativamente aos LMS uterinos conclui-se que os factores de prognóstico são: idade, margens cirúrgicas, grau histológico e estágio.

Os LMS são um grupo heterogéneo de tumores de alta mortalidade. A apresentação clínica e comportamento são muito variáveis, dependendo acima de tudo da localização.

## Agradecimentos

Agradecemos às Secretárias de Unidade do Hospital-de-dia (Telma e Cremilde) e à Enfermeira Chefe (Enfermeira Matos) pelo auxílio na consulta dos processos antigos dos doentes. Ao Dr. Aparício e à Dra. Rosário Fernandes (Assistentes Hospitalares de Anatomia Patológica) pela ajuda na recolha das lâminas antigas e pela interpretação de dados relativos a citologia aspirativa. À Dra. Margarida Ferreira (Assistente Hospitalar de Oncologia Médica no IPO-FG) e à Dra. Idalina Pires Miranda (Assistente Hospitalar de Oncologia Médica no HFF) pelo aconselhamento bibliográfico e auxílio na realização deste trabalho.

## Bibliografia

- DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven, 1997, 5<sup>th</sup> edition.
- Enzinger FM., Weiss SW. Soft Tissue Tumors. The C. V. Mosby Company, 1993, 3<sup>rd</sup> edition.
- Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504-514.
- Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-1689.
- Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. *Cancer* 1986; 57: 2077-2088.
- Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM. Leiomyosarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 48: 1022-1032.
- O'Reilly PE, Raab SS, Niemann TH, Rodgers JR, Robinson RA. p53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 expression in extrauterine leiomyosarcomas. *Mod Pathol* 1997; 10 (2): 91-97.
- Wurl P, Taugert H, Bache M, Kroll J, Meye A, Berger D, Siermann A, Holzhausen H, Hinze R, Schmidt, Rath F. Frequent occurrence of p53 in rhabdomyosarcoma and leiomyosarcoma. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1996; 69: 317-323.
- Palazzo JP, Mercer WE, Kovatich AJ, McHugh M. Immunohistochemical localization of p21 in normal, hyperplastic and neoplastic uterine tissues. *Hum Pathol* 1997; 27: 60-66.
- Konomoto T, Fukuda T, Hayashi K, Kumazawa J, Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma in soft tissue. *Hum Pathol* 1998; 29: 74-81.
- Rydholm A. Soft tissue lesions in adults: Biopsy - yes or no? *Ann Oncol* 1992; 3 (suppl 2): S57-S58.
- Kindblom L. Light and electron microscopic examination of embedded fine-needle aspiration biopsy specimens in pre operative diagnosis of soft tissue and bone tumors. *Cancer* 1983; 51: 2264-2277.
- Nakanishi H, Tomita Y, Ohsawa M, Naka N, Araki N, Ochi T, Aozasa K. Tumor size as a prognostic indicator of soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 183-187.
- Neugut AI, Sordillo PP. Leiomyosarcomas of the extremities. *J Surg Oncol* 1989; 40: 65-67.

15. Coppleson M, Monagha JM, Morrow CP, Tattersall MHN. Gynecologic Oncology. Churchill Livingstone, 1992, 2<sup>nd</sup> edition.
16. Blom R, Guerieri C, Stal O, Malmstrom H, Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus. Gynec Oncol 1998; 68: 54-61.
17. Kessler KJ, Kerlakian GM, Welling RE. Perineal and perirectal sarcomas. Dis Colon Rectum 1996; 39: 468-472.
18. Prayson RA, Goldblum JR, Hart WR. Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. Am J Surg Pathol 1997; 21(4): 383-391.
19. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behaviour. Am J Surg 1997; 173: 390-394.
20. Chou F, Eng H, Chen SS. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. Surgery 1996; 119: 171-177.
21. Spencer JM, Amonette RA. Tumors with smooth muscle differentiation. Dermatol Surg 1996; 22: 761-768.
22. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE. Textbook of Gastroenterology. J. B. Lippincott Company, 1995, 2<sup>nd</sup> edition.
23. Berstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Dermatol Surg 1996; 22: 631-635.
24. Hill MA, Mera R, Levine EA. Leiomyosarcoma: a 45 year review at Charity Hospital, New Orleans. Am. Surg. 1998; 64: 53-61.