



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

RUI DE FREITAS MENDONÇA CORREIA DA SILVA

***LIPOSSARCOMA: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO APARELHO
LOCOMOTOR***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE ORTOPEDIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ CASANOVA

MARÇO 2012

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------|----|
| RESUMO | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. MATERIAL E MÉTODOS | 7 |
| 3. RESULTADOS | 8 |
| 4. DISCUSSÃO | 23 |
| 5. CONCLUSÃO | 26 |
| 6. AGRADECIMENTOS | 27 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 28 |

Lipossarcoma: Experiência de um Serviço de Referência em Oncologia do Aparelho Locomotor

¹Rui F. Silva, ²José M. Casanova

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE,
Portugal

*Endereço do autor (*e-mail*): ruifreitassilva@gmail.com

RESUMO:

Introdução: O Lipossarcoma é um tumor de tecidos moles raro, que atinge todas as faixas etárias em ambos os sexos e cujos factores prognósticos identificados nas diferentes séries são bastante variados. A cirurgia constitui o tratamento gold-standard em Lipossarcomas que acometem as extremidades. **Objectivos:** Analisar as características clínico-patológicas em doentes com Lipossarcoma e identificação de factores de prognóstico estatisticamente significativos na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença no grupo estudado. **Material e Métodos:** Este estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com Lipossarcoma confirmado histologicamente, que foram admitidos e tratados na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor do Hospital da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 1989 e Setembro de 2011. A análise estatística foi efectuada no programa SPSS versão 19.0. **Resultados:** 50 doentes eram do sexo masculino e 35 do sexo feminino. A idade mediana dos doentes foi de 53 anos. O tumor primário localizou-se nas extremidades em 62 pacientes e em situação axial em 23 pacientes. O maior diâmetro do tumor foi ≥ 5 cm em 76 casos. A maior parte dos doentes apresentava doença em estadio II. Apenas 1 doente apresentava doença metastática na altura do diagnóstico. Relativamente ao tipo histológico a variante mais frequente foi o lipossarcoma mixóide, seguida do lipossarcoma bem diferenciado e lipossarcoma pleomófico. O *follow-up* mediano foi de 61 meses. O tempo livre de doença mediano foi de 27 meses. As taxas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foram 82% e 71%, respectivamente. As taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 e 10 anos foram 59% e 55%, respectivamente. **Conclusões:** A localização do tumor primário, realização de radioterapia e o estadiamento da AJCC foram factores estatisticamente significativos com impacto na sobrevivência livre de doença em doentes com Lipossarcoma. O estadiamento da AJCC e intervalo livre de doença ≤ 11 meses foram factores estatisticamente significativos afectando negativamente a sobrevivência global dos doentes estudados. No entanto, estudos prospectivos multi-institucionais, de larga escala, serão necessários para confirmar estes resultados.

Palavras-chave: Lipossarcoma, Sarcomas do tecido adiposo, Sarcoma de tecidos moles, Sarcomas,

Tumores músculo-esqueléticos.

ABSTRACT

Introduction: The liposarcoma is a rare tumor of soft tissue, which affects all age groups in both sexes and whose prognostic factors identified in the different series are quite different. Surgery is the gold standard treatment for liposarcomas affecting the extremities. **Objectives:** To analyze the clinical and pathological characteristics in patients with liposarcoma and identification of statistically significant prognostic factors on overall survival and disease-free survival in this group. **Material and Methods:** This study was a retrospective analysis of patients with histologically confirmed liposarcoma, who were admitted and treated at the Unit of Tumors of the Locomotor in Coimbra University Hospitals between January 1989 and September 2011. Statistical analysis was performed using SPSS version 19.0. **Results:** 50 patients were male and 35 female. The median age of patients was 53 years. The primary tumor was located in the extremities in 62 patients and axial position in 23 patients. The largest diameter of the tumor was ≥ 5 cm in 76 cases. Most patients had Stage II disease. Only one patient had metastatic disease at diagnosis. The most frequent histological variant was myxoid liposarcoma, followed by well differentiated liposarcoma and pleomófic liposarcoma. The median *follow-up* was 61 months. The median disease-free time was 27 months. The overall survival rates at 5 and 10 years were 82% and 71% respectively. The rates of disease-free survival at 5 and 10 years were 59% and 55% respectively. **Conclusion:** The location of primary tumor, radiotherapy treatment and AJCC stagement were statistically significant factors with impact on disease-free survival in patients with liposarcoma. The AJCC stagement and disease-free interval < 11 months were significant factors negatively affecting overall survival of patients. However, prospective multi-institutional, large-scale, are needed to confirm these results.

Key-words: Lipossarcoma, Fat Tissue Sarcoma, Soft Tissue Sarcomas, Sarcomas, Muscle-skeletal tumors.

1. INTRODUÇÃO

O lipossarcoma define-se por ser um tumor mesenquimatoso maligno constituído por lipoblastos e constitui um dos tipos mais frequentes de sarcomas de tecidos moles variando entre 16-25% de todos os casos^{1,2,4,5,6,7,11,21,24}. Os sarcomas de tecidos moles são um grupo diverso de tumores malignos constituindo aproximadamente 1% dos mesmos^{3,8,10,11,15,18}. Os lipossarcomas podem ocorrer em qualquer parte do corpo, no entanto, são mais frequentemente encontrados nos membros ou no retroperitoneu^{10,15,16,20}. Estão descritos vários tipos de lipossarcomas, variando desde lesões quase completamente constituídas por tecido adiposo maduro até tumores onde os elementos adiposos são escassos¹. De acordo com as *guidelines* de 2002 da OMS os lipossarcomas, comportando 5 tipos histológicos diferentes, podem ser divididos em 3 grupos biológicos: 1) Bem diferenciado/desdiferenciado, 2) Mixóide/Células redondas, 3) Pleomórfico⁸.

Segundo vários autores^{1,2,4,6,10} o Lipossarcoma Bem-Diferenciado constitui a variante mais comum (47-53%) e tende a surgir nos membros e no retroperitoneu em pacientes com idade avançada. Esta variante histológica, por ser um tumor lipomatoso de baixo grau, tem um potencial de metastização baixo, no entanto, é conhecida a sua propensão pela recidiva local^{8,9}. O Lipossarcoma Desdiferenciado, por sua vez, é definido como um Lipossarcoma Bem-Diferenciado que sofre uma transição abrupta para sarcoma não-lipomatoso sendo classificado como uma lesão de alto grau pouco frequente. O Lipossarcoma Mixóide é a segunda variante mais frequente (17 a 23%) e tendencialmente surge nos membros inferiores de adultos na quarta/quinta década de vida, sendo considerado uma lesão de grau intermédio^{4,17}. Trata-se de um tumor de matriz mixóide onde pode constar uma percentagem variável de células redondas. Quando essa percentagem é superior a 5% o tumor é designado por Lipossarcoma de Células Redondas e é considerada uma lesão de alto grau¹⁷. O Lipossarcoma Pleomórfico é o subtipo menos comum, constituindo cerca de 5% de todos os casos. Tendencialmente afecta doentes de idade mais avançada e constitui uma lesão de alto grau^{8,9,17}.

Quando o tumor ocorre nas extremidades, a cirurgia de salvação-de-membro constitui o tratamento gold-standard^{1,8,9,10,15,18}. Em relação aos tumores retroperitoneais, o objectivo é obter margens de segurança tentando ressecar o mínimo possível de tecidos/órgãos envolventes¹⁹. Em ambos os casos o tratamento pode ser potenciado por Quimioterapia e/ou Radioterapia adjuvante ou neo-adjuvante^{6,9,20,21,24}. Dado que estes doentes apresentam um risco considerável de recorrência recomenda-se a realização de follow-up clínico e imagiológico durante o máximo de tempo possível¹⁸. Neste estudo é apresentada a experiência de tratamento de Lipossarcomas na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor nos Hospitais Universitários de Coimbra.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo pretende realizar uma análise retrospectiva de doentes com diagnóstico histológico de Lipossarcoma e que foram admitidos na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Janeiro de 1989 e Setembro de 2011. Os casos clínicos foram seleccionados através de uma pesquisa na base de dados informatizada do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os processos considerados incompletos foram excluídos do estudo. A população presente neste estudo consiste num total de 85 casos, sendo que a colheita de dados incluiu: sexo, idade, localização anatómica, tipo histológico, estadiamento, tratamento prévio noutra instituição, modalidade de tratamento, tipo de cirurgia, margens cirúrgicas, realização ou não de quimioterapia/radioterapia, complicações do tratamento, resposta ao tratamento, recidivas, status e data de *follow-up*. O estadiamento dos tumores foi realizado de acordo com o sistema AJCC^{6,15,24} para estadiamento de tumores de tecidos moles. A avaliação do impacto funcional não foi considerada neste estudo. A definição de sobrevivência global consistiu no tempo (em meses) entre a data do diagnóstico e a data da última consulta do paciente ou data de óbito. A sobrevivência livre de doença, por sua vez, consistiu no período de tempo (em meses) durante o qual o doente não apresentou indícios de doença após a

terapêutica curativa inicial. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS® v.19. Na análise descritiva foram determinadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude inter-quartil) para as variáveis quantitativas, bem como frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

A normalidade da distribuição destas variáveis foi avaliada com recurso ao teste de Shapiro-Wilk para grupos com dimensão inferior ou igual a 30 e utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov no caso contrário. Como as variáveis quantitativas analisadas não mostraram uma distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney para a comparação dessas variáveis entre duas amostras independentes.

A análise de sobrevivência foi realizada com recurso a curvas de Kaplan-Meier, a partir das quais foram determinadas a mediana de sobrevivência (quando possível) e a sobrevivência aos 60 meses. Foram avaliadas a sobrevivência global e o intervalo livre de doença. A comparação de curvas de sobrevivência entre grupos foi realizada com recurso ao teste log-rank.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS

Entre Janeiro de 1989 a Setembro de 2011 foram tratados na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra um total de 85 doentes com diagnóstico histológico de lipossarcoma. O período de *follow-up* variou de 0 a 254 meses, com valor mediano de 61 meses.

Características clinico-patológicas do lipossarcoma

De um total de 85 doentes, 50 (59%) eram do sexo masculino e 35 (41%) eram do sexo feminino. A idade mediana dos pacientes foi de 53 anos com idade mínima de 17 e máxima de 83 anos. Destes, 69 (81%) realizaram o primeiro tratamento na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra enquanto que 16 (19%) já tinham sido tratados previamente noutra instituição. O tumor primário tinha localização axial em 23 (27%) dos pacientes e localização nas extremidades em 62 (73%) dos pacientes. Relativamente à localização específica do tumor primário 41 (48%) tiveram lugar na coxa, 10 (12%) no retroperitoneu, 6 (8%) na perna, 5 (6%) no ombro, 4 (5%) no pé e os restantes 19 (21%) tiveram localizações diversas tais como braço, antebraço, região poplíteia, nádega ou região cervical. O tamanho do tumor primário foi < 5cm em 9 (11%) dos doentes. De acordo com o estadiamento da doença feito através do “American Joint Comitee on Cancer” 3 (3%) doentes encontravam-se no estadio IA, 23 (27%) no estadio IB, 4 (5%) no estadio IIA, 33 (39%) no estadio IIB, 21 (25%) no estadio III e 1 (1%) no estadio IV. Um doente apresentava doença metastática à altura do diagnóstico. O subtipo histológico mais frequente foi o lipossarcoma mixóide ocorrendo em 35 (41%) dos doentes. Em relação aos restantes subtipos 26 (31%) tiveram lipossarcoma bem-diferenciado, 5 (6%) lipossarcoma desdiferenciado, 7 (8%) lipossarcoma de células redondas, 9 (11%) lipossarcoma pleomórfico, 2 (2%) lipossarcoma de características mistas e 1 (1%) subtipo indefinido. Na tabela I são resumidas as características clinico-patológicas dos pacientes com lipossarcoma:

Tabela I – Características clínico-patológicas dos doentes com lipossarcoma:

| Parâmetro | Número (%) |
|------------------|-------------------|
| | n=85 |
| Género | |
| Feminino | 35 (41%) |
| Masculino | 50 (59%) |

Idade

| | |
|-----------|-------|
| Mediana | 53 |
| Intervalo | 17-83 |

Tratamento prévio noutra instituição

(n=85)

| | |
|-----|----------|
| Não | 69 (81%) |
| Sim | 16 (19%) |

Localização

(n=85)

| | |
|-------------|----------|
| Axial | 23 (27%) |
| Extremidade | 62 (73%) |

Localização específica

(n=85)

| | |
|-----------------|----------|
| Retroperitoneu | 10 (12%) |
| Coxa | 41 (48%) |
| Perna | 6 (8%) |
| Pé | 4 (5%) |
| Ombro | 5 (6%) |
| Braço | 3 (3%) |
| Antebraço | 3 (3%) |
| Região poplítea | 3 (3%) |
| Outras* | 10 (12%) |

Histologia

(n=85)

| | |
|------------------|----------|
| Bem-diferenciado | 26 (31%) |
| Desdiferenciado | 5 (6%) |
| Mixóide | 35 (41%) |
| Células Redondas | 7 (8%) |

| | |
|-------------|---------|
| Pleomórfico | 9 (11%) |
| Misto | 2 (2%) |
| Indefinido | 1 (1%) |

| | |
|----------------------------|----------|
| Estadiamento AJCC** | (n=85) |
| IA | 3 (3%) |
| IB | 23 (27%) |
| IIA | 4 (5%) |
| IIB | 33 (39%) |
| III | 21 (25%) |
| IV | 1 (1%) |

*Outros: mão, mediastino, região dorsal, nádega, mama, tibiotársica, região inguinal, região cervical, axila.

**Estadiamento segundo AJCC^{6,15,24}: IA = tumor \leq 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 1; IB = tumor $>$ 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 1; IIA - tumor \leq 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 2 ou 3; IIB - tumor $>$ 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 2; III - tumor $>$ 5 cm de maior diâmetro, sem metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de grau histológico 3 ou tumor de qualquer diâmetro, com metástases ganglionares regionais, sem metástases à distância, de qualquer grau histológico (1, 2 ou 3); IV – tumor de qualquer diâmetro, com ou sem metástases ganglionares regionais, com metástases à distância, de qualquer tipo histológico (1,2 ou 3).

Modalidades de tratamento do tumor primário

Do total de doentes estudados com diagnóstico histológico de lipossarcoma admitidos na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra 82 (96%) realizaram cirurgia do tumor primário. Os restantes 3 (4%) dos doentes apenas realizaram radioterapia e/ou quimioterapia. A cirurgia foi utilizada como único método de tratamento em 42 (49%) dos casos e associada à radioterapia em 20 (24%) dos doentes. As restantes modalidades incluíram ainda cirurgia associada a radioterapia com ou sem associação de esquemas de

quimioterapia. A cirurgia conservadora de membro foi utilizada na maioria dos casos (82%) sendo que a cirurgia abdominal foi opção nos 12% que representam os lipossarcomas abdominais. A amputação foi utilizada em 2 casos e a desarticulação de membro em 3. As margens cirúrgicas foram alargadas focalmente marginais em 65 (79%) dos doentes, alargadas com margem de segurança > 3cm em 14 (17%) e radicais em 3 (4%). Foram submetidos a radioterapia 35 doentes; 22 doentes receberam tratamentos de quimioterapia. A quimioterapia, neo-adjuvante, adjuvante ou paliativa consistiu em esquemas de combinações de vários fármacos entre os quais: ifosfamida, doxorrubicina, paclitaxel, metotrexato, adriamicina e gemcitabina. O único doente que na altura do diagnóstico apresentava metastização à distância (coluna vertebral) necessitou de radioterapia por síndrome de compressão medular. Não se verificou mortalidade operatória. Em 23 (27%) dos doentes verificaram-se algum tipo de complicações pós-cirúrgicas sendo que a maioria se deveu a deiscência ou infecção da sutura, o que está de acordo com os resultados de outros estudos⁶. Complicações major relacionadas com a quimioterapia incluíram 4 casos de aplasia medular. O tratamento dos lipossarcomas está resumido na Tabela II.

Tabela II – Tratamento dos pacientes com lipossarcoma – tumor primário

| Parâmetro | Número (%) |
|------------------------------------|-------------------|
| Tratamento – tumor primário | |
| Cirurgia | 82 (94%) |
| Quimioterapia | 22 (26%) |
| Radioterapia | 35 (41%) |
| Modalidade de tratamento | (n=85) |
| Nenhuma | 1 (1%) |
| Cirurgia | 42 (49%) |
| QTNA+Cir | 1 (1%) |
| Cir+RT | 20 (24%) |

| | |
|-----------------|--------|
| Cir+QTA | 5 (6%) |
| RT+QTA | 2 (2%) |
| QTNA+Cir+RT | 3 (4%) |
| QTNA+Cir+QTA | 1 (1%) |
| Cir+RT+QTA | 3 (4%) |
| QTNA+Cir+RT+QTA | 7 (8%) |

| | |
|-------------------------|----------|
| Tipo de cirurgia | (n=82) |
| Conservadora | 67 (82%) |
| Amputação | 2 (2%) |
| Desarticulação | 3 (4%) |
| Abdominal | 10 (12%) |

| | |
|------------------------------|----------|
| Margens cirúrgicas | (n=82) |
| Alargada focalmente marginal | 65 (79%) |
| Alargada | 14 (17%) |
| Radical | 3 (4%) |

Abreviaturas: Cir – cirurgia, RT – radioterapia, QTNA – quimioterapia neo-adjuvante, QTA – quimioterapia adjuvante.

Outcome

O período mediano de *follow-up* dos pacientes com lipossarcoma foi de 61 meses, variando entre 0 e 264 meses. O tempo livre de doença mediano foi de 27 meses, com um mínimo de 0 e um máximo de 251 meses. Em relação à resposta ao tratamento inicial houve 64 (75%) casos de resposta completa, 2 (2%) de resposta parcial e 19 (23%) de doença progressiva. Do total de pacientes tratados 28 (33%) apresentaram recidiva local da doença. 6 (22%) dos doentes com recidiva apresentaram tumor no retroperitoneu, 4 (14%) na coxa, 3 (11%) no pé e os restantes em variadas localizações coincidentes com o local do tumor primário. 4 (5%) dos doentes apresentaram metástases pulmonares. O número máximo de recorrência de doença verificada num doente foi de 7

e aconteceu apenas em um caso. Não se verificou diferença no prognóstico dos doentes que fizeram tratamento prévio noutra instituição. O *outcome* resumido dos pacientes com lipossarcoma está resumido na Tabela III.

Tabela III – *Outcome* dos pacientes com lipossarcoma (n=85)

| | |
|--|----------------------------|
| <i>Follow-up</i> (meses) | Mediana (intervalo) |
| | 61 (0 - 264) |
| Tempo livre de doença (meses) | Mediana (intervalo) |
| | 27 (0-251) |
| Resposta ao tratamento inicial* | Número (%) |
| RC | 64 (75%) |
| RP | 2 (2%) |
| DP | 19 (23%) |
| Recidiva local | (n=85) |
| Não | 57 (67%) |
| Sim | 28 (33%) |
| Local da 1ª recidiva | (n=28) |
| Retroperitoneu | 6 (22%) |
| Coxa | 4 (14%) |
| Pé | 3 (11%) |
| Braço | 2 (7%) |
| Antebraço | 2 (7%) |
| Outros** | 11 (39%) |
| Metastização à distância (pulmão) | (n=85) |
| Não | 81 (95%) |
| Sim | 4 (5%) |

| | |
|---|-----------|
| Tratamento da recidiva/metástase | (n=32) |
| QT | 4 (12.5%) |
| Cirurgia | 8 (25%) |
| QTNA+Cir | 8 (25%) |
| Cir+RT | 8 (25%) |
| QTNA+Cir+RT | 4 (12.5%) |

| | |
|---|----------|
| Tipo de cirurgia da 1ª recorrência | (n=28) |
| Conservadora | 19 (68%) |
| Amputação | 2 (7%) |
| Desarticulação | 2 (7%) |
| Abdominal | 5 (18%) |

| | |
|------------------|----------|
| Status*** | (n=85) |
| CDF | 48 (56%) |
| NED-RL | 11 (13%) |
| NED-met | 3 (4%) |
| AWD | 2 (2%) |
| DOD | 17 (20%) |
| DOC | 4 (5%) |

| | |
|----------------------|----------|
| Vivo/falecido | (n=85) |
| Falecido | 21 (25%) |
| Vivo | 64 (75%) |

*Resposta: RC – resposta completa; RP – resposta parcial; DP – doença progressiva

**Outros: perna, ombro, região dorsal, região poplíteia, mama, região inguinal, região cervical, axila, coto de amputação, coluna vertebral, músculo ilíaco.

***Status: CDF – continuously disease free; NED-RL – no evidence of disease (após recidiva local) ;NED-met – no evidence of disease (após surgimento de metástases); AWD - ; DOD – dead of disease; DOC – dead of other cause.

O tempo mediano de *follow-up* foi de 61 meses. Não foi possível calcular a sobrevivência global mediana, uma vez que não foi atingida a sobrevivência cumulativa de 50%. O tempo livre de doença mediano foi de 27 meses. As taxas de sobrevivência global aos 5 e 10 anos foram 82% e 71% respectivamente. As taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 e 10 anos foram de 59% e 55%, respectivamente. As curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença são apresentadas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

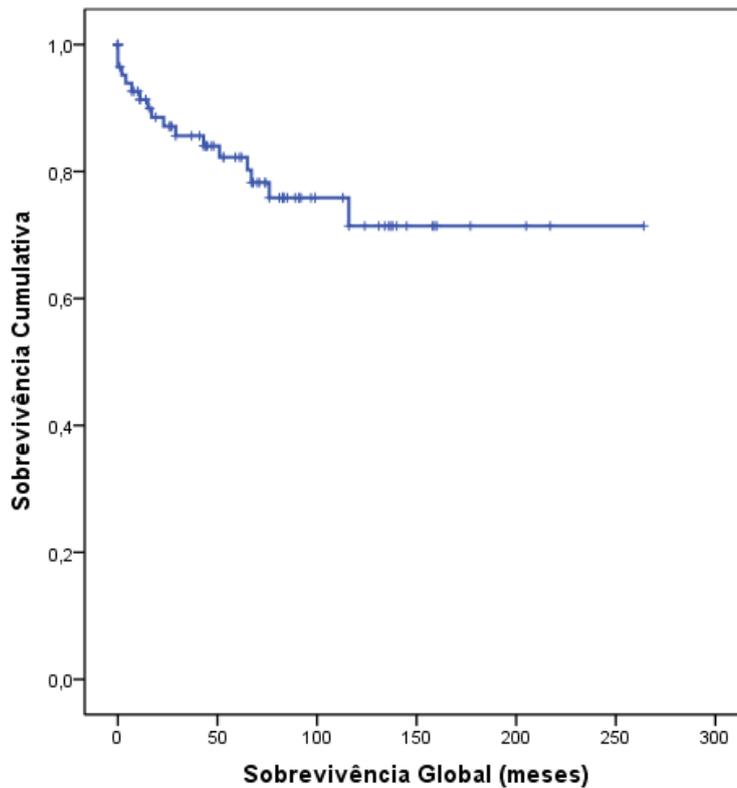


Figura 1 – Sobrevivência global dos pacientes com lipossarcoma

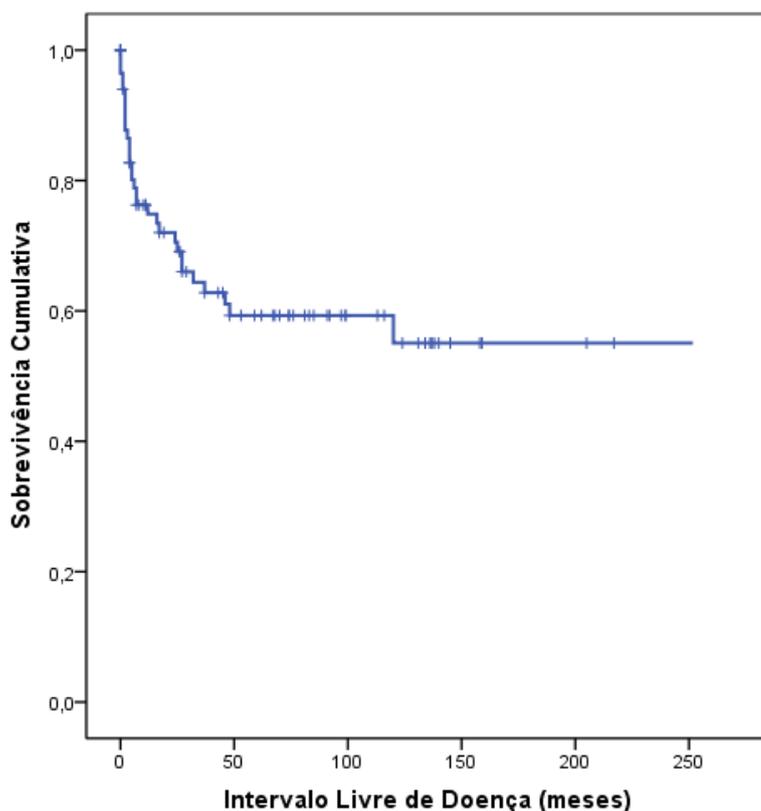


Figura 2 – Sobrevivência livre de doença dos pacientes com lipossarcoma.

No universo de doentes em análise (n=85) foi estudado o impacto estatístico de vários parâmetros na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença. Estes foram: género, idade, localização, tipo histológico, estadiamento de acordo com a AJCC, margens cirúrgicas e realização de radioterapia. Neste estudo, os parâmetros clinico-patológicos que tiveram impacto estatístico significativo no intervalo livre de doença foram a localização axial/extremidade ($p < 0,001$), realização de radioterapia ($p < 0,001$) e estadiamento de acordo com a AJCC ($p = 0,005$). Relativamente à sobrevivência global, os parâmetros que tiveram impacto estatístico foram o estadiamento de acordo com a AJCC ($p = 0,028$) e tempo livre de doença ($p < 0,001$). Neste último parâmetro foram formados dois grupos utilizado o *cut-off* de 11 meses, determinado pelo cálculo do índice de Youden a partir de análise de curvas ROC (AUC = 0,86; $p < 0,001$). A análise univariada dos factores clinico-patológicos no intervalo livre de doença dos pacientes com lipossarcoma está resumida na Tabela IV e nas Figuras 3, 4 e 5. A mesma análise respeitante à sobrevivência global dos doentes está disposta na Tabela V e nas Figuras 6 e 7.

Tabela IV – Análise univariada dos parâmetros clinico-patológicos no intervalo livre de doença em doentes com lipossarcoma.

| Parâmetro | Intervalo livre de doença (meses)^a | <i>p</i> - value |
|---------------------|--|-------------------------|
| Género | | |
| Feminino | b | <i>p</i> = 0,453 |
| Masculino | 120 | |
| Localização | | |
| Axial | 27 | <i>p</i> < 0.001 |
| Extremidade | b | |
| Estadiamento | | |
| I | b | <i>p</i> = 0.005 |
| II | b | |
| III | 17 | |
| Histologia | | |
| Bem-Diferenciado | b | <i>p</i> = 0,555 |
| Mixóide | b | |
| Margens | | |
| Marginal | 120 | <i>p</i> = 0,058 |
| Alargada | b | |
| Radioterapia | | |
| Não | 32 | <i>p</i> < 0,001 |
| Sim | b | |

^a mediana

^b não foi atingida a sobrevivência cumulativa de 50%

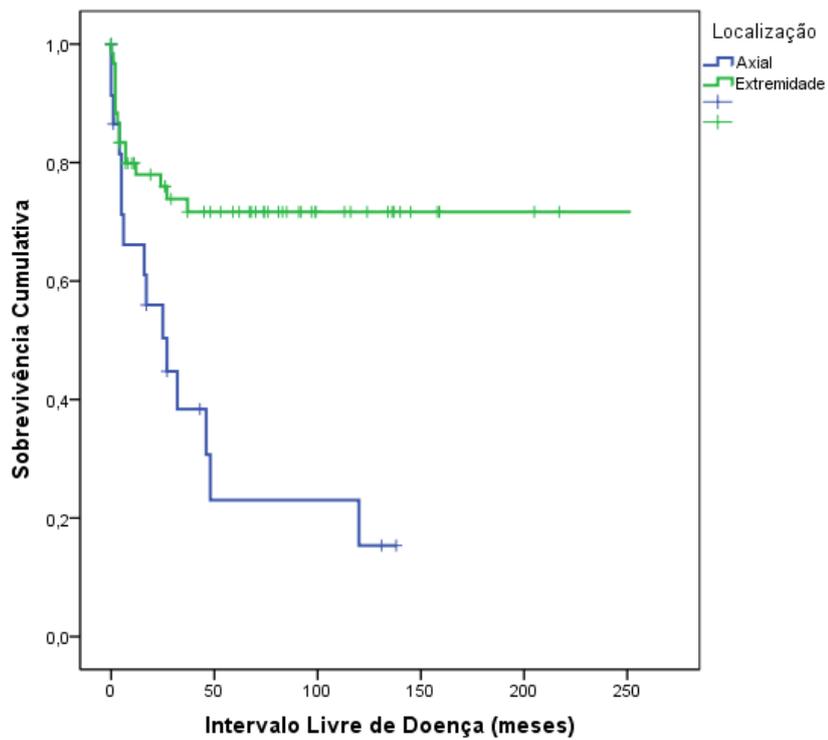


Figura 3 – Curvas de intervalo livre de doença de Kaplan-Meier de doentes com lipossarcoma axial ou das extremidades.

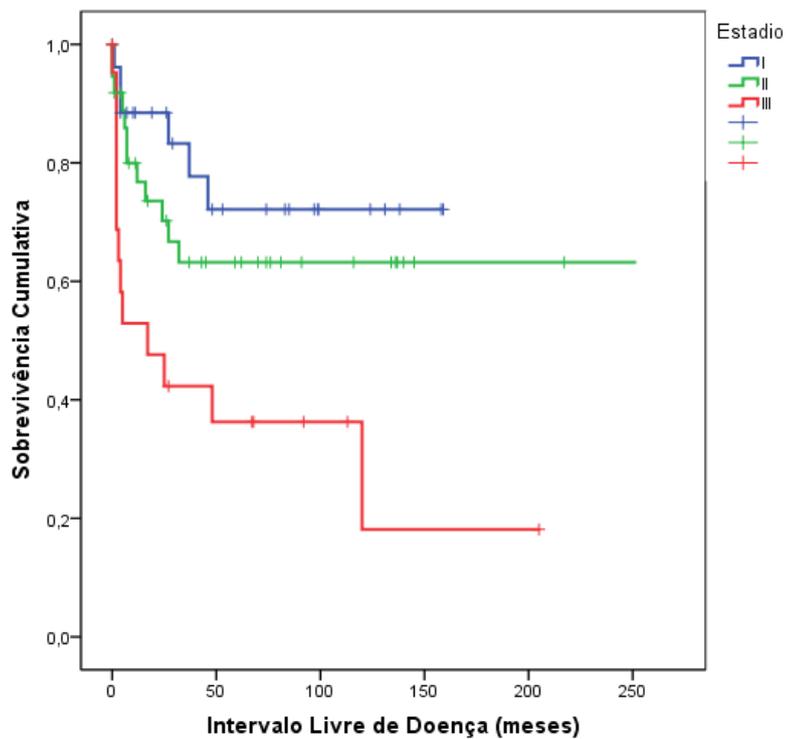


Figura 4 - Curvas de sobrevivência livre de doença Kaplan-Meier de doentes nos estádios I, II ou III da AJCC.

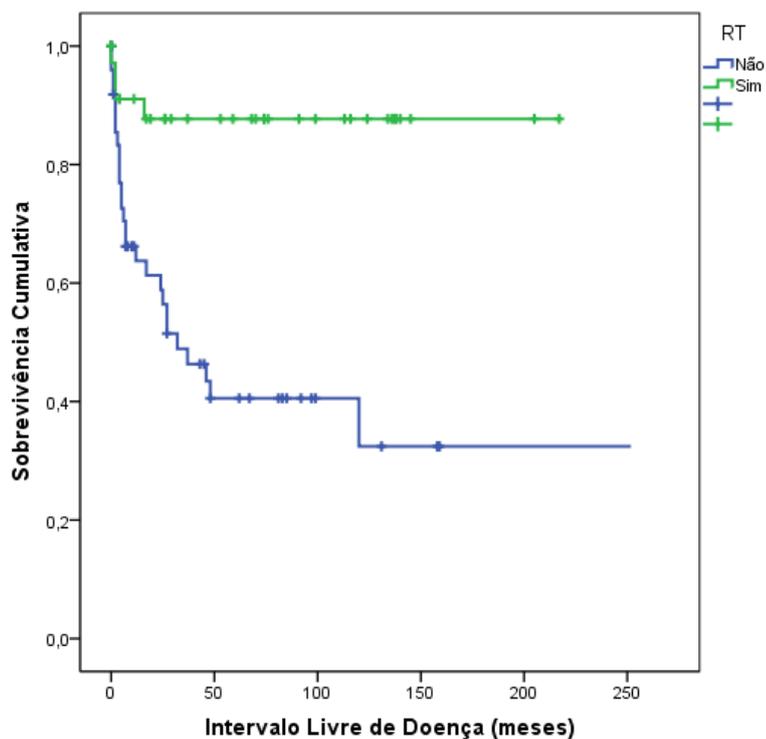


Figura 5 - Curvas de sobrevivência livre de doença de Kaplan-Meier de doentes com lipossarcoma que realizaram ou não radioterapia.

Tabela V – Análise univariada dos parâmetros clínico-patológicos e o seu impacto na sobrevivência global em doentes com lipossarcoma..

| Parâmetro | Sobrevivência mediana (meses) ^a | <i>p</i> - value |
|---------------------|--|------------------|
| Género | | |
| Feminino | b | <i>p</i> = 0,082 |
| Masculino | b | |
| Localização | | |
| Axial | b | <i>p</i> = 0.149 |
| Extremidade | b | |
| Estadiamento | | |
| I | b | <i>p</i> = 0,028 |
| II | b | |
| III | b | |

Histologia

| | | |
|------------------|---|-------------|
| Bem-Diferenciado | b | $p = 0,099$ |
| Mixóide | b | |

Margens

| | | |
|----------|---|-------------|
| Marginal | b | $p = 0,211$ |
| Alargada | b | |

Idade

| | | |
|----------------|---|-------------|
| ≤ 40 anos | b | $p = 0,304$ |
| > 40 anos | b | |

Radioterapia

| | | |
|-----|---|-------------|
| Não | b | $p = 0,921$ |
| Sim | b | |

Intervalo livre de doença

| | | |
|-----------------|----|-------------|
| ≤ 11 meses | 65 | $p < 0,001$ |
| > 11 meses | b | |

^a mediana

^b não foi atingida a sobrevivência cumulativa de 50%

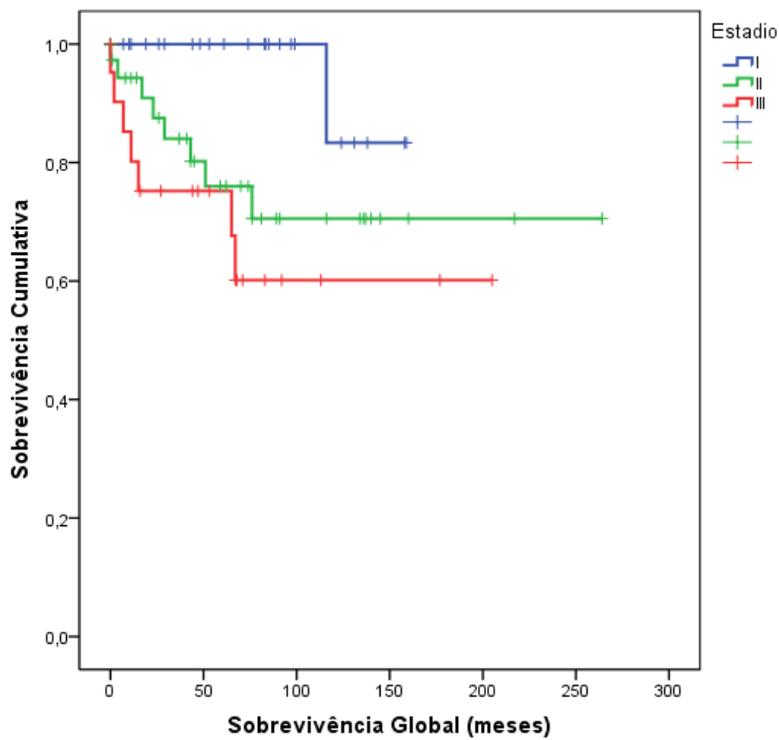


Figura 6 – Curva da sobrevivência global de Kaplan-Meier em doentes com lipossarcoma nos estadios I, II e III do estadiamento da AJCC.

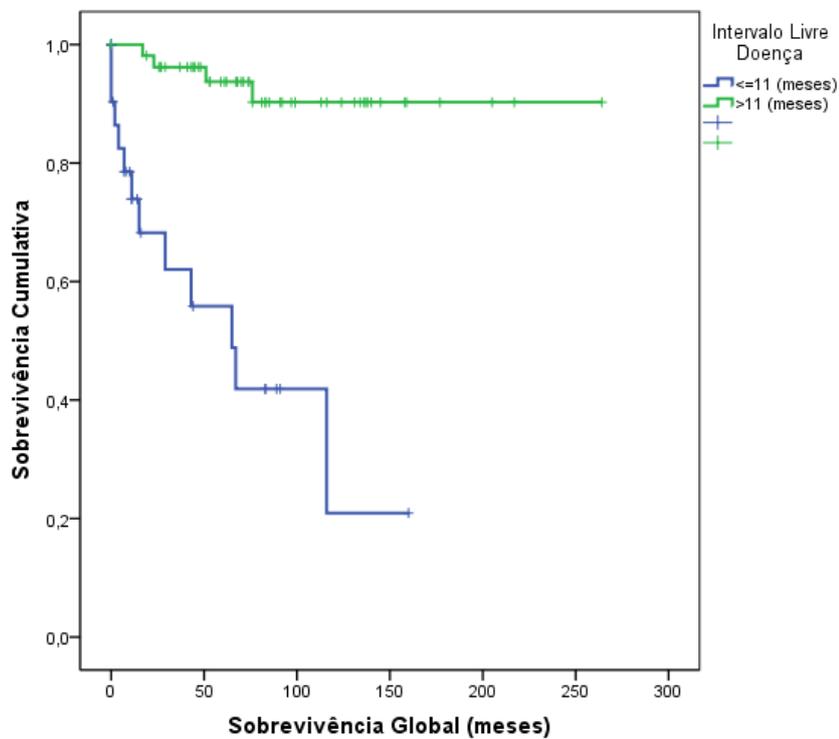


Figura 7 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de doentes com lipossarcoma com intervalo livre de doença ≤ 11 meses ou > 11 meses.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo consistiu numa análise retrospectiva de 85 pacientes com lipossarcoma tratados na Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por uma equipa multidisciplinar, durante um tempo mediano de 61 meses, variando entre 0 e 264 meses.

O lipossarcoma é um tumor mesenquimatoso que representa cerca de 16-25% dos tumores de tecidos moles^{1,2,4,5,6,7,1,21,24}.

Na análise efectuada, a localização primária do tumor, estadiamento segundo a AJCC e realização de radioterapia foram factores estatisticamente significativos com impacto na sobrevivência livre de doença, como já tinha sido avançado em alguns estudos^{6,10,15,20,21,24}. O estadiamento da AJCC e tempo livre de doença < 11 meses foram factores estatisticamente significativos afectando negativamente a sobrevivência global.

Segundo Clark et al¹⁵ cerca de 30% dos pacientes tratados por lipossarcoma acabam por sofrer recidiva da doença. Este facto está de acordo com os 28 (33%) doentes do estudo que apresentaram recidiva local. Quatro doentes apresentaram metástases nos pulmões, local onde metastização à distância é mais frequente³. Destes, todos fizeram tratamento com quimioterapia e apenas um foi sujeito a metastasectomia. Ainda relativamente a estes doentes, 3 apresentavam tumor primário na coxa e 1 no retroperitoneu.

Tal como em estudos anteriores^{1,6,8,9,10,15,18}, nesta análise a cirurgia foi a modalidade de tratamento mais utilizada, não sendo realizada apenas em 3 pacientes, essencialmente por falta de condições operatórias. A cirurgia foi conservadora em 67 (82%) dos doentes, sendo as margens alargadas em 14 (17%) e alargadas focalmente marginais em 65 (79%). Alguns autores^{6,15,18} referem nos seus estudos que as dificuldades técnicas inerentes à cirurgia nas extremidades corporais dificultam a obtenção de margens cirúrgicas totalmente alargadas. A proximidade de estruturas vaso-nervosas cuja preservação é importante na cirurgia conservadora de membro e a dificuldade de distinguir macroscopicamente os limites do tumor rodeado de tecido adiposo foram apontadas

como possíveis razões para o sucedido^{6,15,18}. A elevada percentagem de doentes sujeita apenas a cirurgia (49%) e cirurgia associada a radioterapia (24%) atesta estas modalidades terapêuticas como o tratamento preferencialmente utilizado nestes tumores, reservando-se a quimioterapia para casos de doença avançada ou subtipos histológicos de alto grau, tal como é preconizado em outras séries^{1,8,9,10,15,26}.

Alguns estudos^{1,2,4,6,10} referem que o subtipo histológico mais frequentemente encontrado é o lipossarcoma Bem-Diferenciado (47% a 53%) seguido do lipossarcoma mixóide (18% a 23%) o que diverge dos resultados deste estudo.

A percentagem de doentes submetidos a radioterapia (41%) está de acordo com o constatado em outros estudos^{10,20}. A realização de radioterapia mostrou-se estatisticamente relevante no que toca à sobrevivência livre de doença neste grupo de doentes com lipossarcoma. Neste serviço de referência, de acordo com as normas recentes para a terapêutica de sarcomas de tecidos moles^{6,15}, a radioterapia constitui um tratamento adjuvante importante, nomeadamente nos casos em que a análise histopatológica revela invasão focal e microscópica das margens da cirurgia.

Nos pacientes sujeitos a quimioterapia foram utilizados esquemas contendo essencialmente ifosfamida e doxorrubicina, fármacos que já mostraram benefícios em outros estudos^{6,15,18}.

Alguns autores, nos seus estudos, indicaram outros factores prognósticos tais como: género^{21,24}, idade^{20,21,24}, raça²¹, localização da doença primária^{6,10,20,21}, tipo histológico^{6,10,20,21}, tamanho do tumor^{6,10,24,25}, estadiamento^{15,21}, margens cirúrgicas^{6,10} e status²⁰.

Embora o lipossarcoma seja um tumor raro e talvez por isso a quantidade de estudos realizados até ao momento não seja elevada, algumas séries relataram taxas de sobrevivência global aos 5 anos que variam de 36% a 93%^{6,9,10,21}. Esta variação poderá dever-se às diferenças de prognóstico em relação aos diferentes tipos histológicos e tratamentos utilizados. Na literatura não se encontraram muitas referências à sobrevivência livre de doença. No entanto, uma série refere sobrevivência livre de doença no final do primeiro ano de 44% a 83% dependendo do grau histológico do tumor. Na análise realizada, os resultados demonstraram uma taxa de sobrevivência

global aos 5 anos de 82% e taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 59%. É importante referir que estas taxas se referem à globalidade dos subtipos histológicos e a várias modalidades de tratamento utilizadas. Na amostra em estudo apenas 1 doente tinha idade < 18 anos na altura do diagnóstico o que poderá contribuir para menores valores de sobrevivência uma vez que este tipo de tumores é raro nesta faixa etária e segundo alguns autores^{1,4} estará associado a melhor prognóstico.

A inclusão de doentes com lipossarcoma retroperitoneal e a elevada percentagem de tumores > 5 cm de maior diâmetro pode ter contribuído para um menor intervalo livre de doença uma vez que ambos foram apontados em várias séries como sendo especialmente propensos à recorrência^{1,6,10,20,21}. Um factor que pode ter contribuído para a elevada taxa de sobrevivência global da doença é o facto de os tipos histológicos mais frequentemente diagnosticados serem o lipossarcoma bem-diferenciado e mixóide por sua vez associados a melhor prognóstico^{1,6,10,20,21,24}.

O *follow-up* de rotina com TAC torácica e abdomino-pélvica é essencial para o acompanhamento dos doentes, devendo ser realizada de acordo com as características específicas de cada caso. As últimas recomendações são o seguimento a cada 3 meses durante 3 anos e depois semestralmente até aos 5 anos nos doentes de alto grau. Nas lesões de baixo grau o seguimento é trimestral até fim do 2º ano altura em que passa a ser semestral.

Limitações

O reduzido tamanho da amostra associada a uma notável assimetria da localização primária e subtipo histológico do tumor, bem como a natureza retrospectiva deste estudo constituem limitações significativas. No entanto, tendo em conta que o lipossarcoma é um tumor raro, a análise retrospectiva de dados obtidos numa única instituição de referência é importante não só no âmbito da documentação dos parâmetros clinico-patológicos, abordagem terapêutica e outcome da doença mas também na identificação de eventuais factores prognósticos para estes doentes.

5. CONCLUSÃO

O estadiamento de acordo com a AJCC, a realização de radioterapia e a localização do tumor primário foram factores estatisticamente significativos na sobrevivência livre de doença dos pacientes estudados. O estadiamento da AJCC e um intervalo livre de doença ≤ 11 meses foram factores com impacto prognóstico na sobrevivência global dos doentes com lipossarcoma.

No entanto, são necessários estudos prospectivos multi-institucionais, de larga escala para sustentar os resultados obtidos. Tendo em conta a grande heterogeneidade deste tipo de tumores, quer a nível de localização quer a nível histológico, é necessário coordenar esforços no sentido de melhor conhecer o curso da doença. Os novos avanços no campo da imagiologia, biologia molecular e técnicas cirúrgicas, bem como optimização de tratamentos adjuvantes de quimioterapia e radioterapia prometem trazer novidades no tratamento destes doentes.

Os autores negam qualquer conflito de interesses.

6. AGRADECIMENTOS

Aos Exmos. Senhores,

Professor Doutor José Casanova

Dr. Paulo Tavares

Dr. João Casalta

o meu agradecimento pela cooperação e ensinamentos prestados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1** – Peterson J, Kransdorf M, Bancroft L, O'Connor M (2003) Malignant fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance and treatment. *Skeletal Radiol*; 32:493-503.
- 2** – O'Regan K, Jagannathan J, Krajewski K, Zukotynski K, Souza F, Wagner A et al (2011) Imaging of Liposarcoma: Classification, Patterns of Tumor Recurrence, and Response to Treatment. *AJR*, 197:w37-w43
- 3** – Illuminati G, Ceccanei G, Pacilé M, Calio F, Migliano F, Mercurio V, et al (2010) Surgical Outcomes for Liposarcoma of the Lower Limbs With Synchronous Pulmonary Metastases. *Journal of Surgical Oncology*, 102:827-831.
- 4** – Ouni F, Jemni H, Trabelsi A, Maitig M, Arifa N, Rhouma K, et al (2010) Liposarcoma of the extremities: MR imaging features and their correlation with pathologic data. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 96:876-883.
- 5** – Shaerf D, Mann B, Alorjani M, Aston W, Saifuddin A (2011) High-grade intra-articular liposarcoma of the knee. *Skeletal Radiol* 40:363-365.
- 6** – Dalal K, Antonescu C, Singer S (2008) Diagnosis and Management of Lipomatous Tumors. *Journal of Surgery and Oncology* 97:298-313.
- 7** - Coindre J, Pédeutour F, Aurias A (2010) Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch* 456:167-179.
- 8** – Hoffman A, Lazar A, Pollock R, Lev D (2011) New frontiers in the treatment of liposarcoma, a therapeutically resistant malignant cohort. *Drug Resistance Updates* 14:52-66.
- 9** – Tan H, Ng S (2009) Liposarcoma of the extremities: a review of the cases seen and managed in a major tertiary hospital in Singapore. *Singapore Medical Journal* 50:857-851.
- 10** – Kim H, Lee J, Yi S, Jun H, Yoon C, Ahn G, et al (2009) Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. *BMC Cancer* 9:205-213.
- 11** – Toro J, Travis L, Wu H, Zhu K, Fletcher C, Devesa S (2006) Incidence patterns of soft tissue

sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *International Journal of Cancer* 119:2922-2930.

12 – Gronchi A, Casali P, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Vullo S, et al (2005) Status of Surgical Margins and Prognosis in Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: A Series of Patients Treated at a Single Institution. *Journal of Clinical Oncology* 23:96-104.

13 – Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueiredo A, Ghert M (2008) A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. *Wiley InterScience* 10:573-581.

14 – Cesne A, Blay J, Judson I, Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al (2005) Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 23:576-584.

15 – Clark M, Fisher C, Path F, Judson I, Thomas J (2005) Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *The New England Journal of Medicine* 353:701-711.

16 – Gutierrez J, Perez E, Moffat F, Livingstone A, Franceschi D, Koniaris L (2007) Should Soft Tissue Sarcomas Be Treated at High-Volume Centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surgery* 245:952-958.

17 – Coindre J (2006) Grading of Soft Tissue Sarcomas. *Arch Pathol Lab Med – Vol 130*, pp.1448-1453.

18 – Casali P, Jost L, Sleijfer S, Verweik J, Blay J (2008) Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 19:89-93.

19 – Mendenhall W, Zlotecki R, Hochwald S, Hemming A, Grobmyer S, Cance W (2005) Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Wiley InterScience* 10:669-675.

20 – Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya A, Bekele B, Lazar A (2008) New Perspectives for Staging and Prognosis in Soft Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology* 15:2739-2748.

21- Gutierrez J, Perez E, Franceschi D, Moffat F, Livingstone A, Koniaris L (2007) Outcomes for Soft-Tissue Sarcoma in 8249 Cases From a Large State Cancer Registry. *Journal of Surgical Research* 141:10-114.

- 22** – Maki R, Wathen J, Patel S, Prebiat D, Okuno S, Samuels B, et al (2007) Randomized Phase III Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcomas Alliance for Research Through Collaboration Study. *Journal of Clinical Oncology* 25:2755-2763.
- 23** – Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein S, Petersen I, Haddock M (2011) RTOG Sarcoma Radiation Oncologists Reach Consensus on Gross Tumor Volume and Clinical Target Volume on Computed Tomographic Images for Preoperative Radiotherapy of Primary Soft Tissue Sarcoma of Extremity in Radiation Therapy Oncology Group Studies. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol.81, No. 4; pp.525-528
- 24** - Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, Randall RL, Shrieve DC, Wong JY (2011) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 81, No. 2, pp. 498-505.
- 25** – Schuetze S, Rubin B, Vernon C, Hawkins D, Bruckner J, Conrad E (2004) Use of Positron Emission Tomography in Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Wiley InterScience* 10:339-347.
- 26** – Davis A, O’Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P (2005) Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and Oncology* 75:48-53.