

910

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA CIRÚRGICA

**SARCOMAS DE PARTES MOLES: UM ESTUDO DA PROGRESSÃO
PARA FENOTIPOS MAIS AGRESSIVOS NA RECIDIVA LOCAL**

DANTON SPOHR CORRÊA

PROF. ORIENTADOR
JUSOÉ LOPES DE SOUZA

Florianópolis, maio de 1.995

PROF. ORIENTADOR JUSOÉ LOPES DE SOUZA

AGRADECIMENTOS

Florianópolis:

Ao Prof. Jusóé Lopes de Souza, por sua orientação, empenho, estímulo e confiança. Acima de tudo, por sua grande amizade.

À Dra. Elizabeth Menezes, pela orientação, estímulo, amizade e pela gentileza de sempre colocar seu laboratório à disposição.

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, em especial ao Dr. Horácio Chikota, pelo empréstimo do material.

Aos funcionários do SAME e do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, pela localização do material em arquivo. Em especial, o Sr. Alvonir José de Souza.

São Paulo:

Ao Dr. Jorge Sabbaga, por proporcionar-me a oportunidade de conhecer e aprender nos laboratórios do Instituto Ludwig.

Ao Dr. Humberto Torloni, pela aula, atenção, fotografias e oportunidade de realizar o estudo Imuno-histoquímico dos casos deste trabalho.

À Dra. Angela Flávia Logullo, por gentilmente ter realizado a revisão histopatológica dos casos.

À Dra. Solange Sanches pela amizade, atenção e interpretação das lâminas de Imuno-histoquímica.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, por seu amor e patrocínio.

A Anne Claudine Castanheira, companheira incansável, por seu carinho, estímulo, compreensão e compilação do manuscrito.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	7
1 - OBJETIVO	11
2 - MÉTODO	12
3 - RESULTADOS.....	17
4 - DISCUSSÃO	30
CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
RESUMO	40
ABSTRACT	42
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I.....	18
Tabela II.....	19
Tabela III.....	20
Tabela IV.....	21
Tabela V.....	28
Tabela VI.....	29

INTRODUÇÃO

Os sarcomas de partes moles são neoplasias raras e potencialmente fatais que podem originar-se em qualquer parte do corpo (6). O termo "partes moles" aplica-se por convenção aos músculos esqueléticos e lisos e aos tecidos gordurosos e fibrosos, em conjunto com os vasos e nervos que se destinam a estas estruturas. De acordo com a célula que dá origem ao tumor, por volta de vinte tipos diferentes foram descritos (16).

Compreendendo menos de 5% de todos os tumores malignos, metade é encontrada nas extremidades inferiores, 33% em tronco e retroperitônio e 13% em extremidades superiores (17).

Embora o tecido a partir do qual o tumor se desenvolve tenha

influência em seu comportamento biológico, a gradação histológica tem sido amplamente aceita como o mais importante indicador de sua agressividade. A classificação dos sarcomas mais comumente utilizada é feita através de um sistema que os divide em grau baixo, intermediário ou alto dependendo de certos critérios, incluindo: índice mitótico, morfologia nuclear, grau de celularidade, anaplasia, presença de necrose, quantidade de estroma e vascularização (7).

Cerca de um terço (1/3) dessas neoplasias são de baixo grau apresentando invasão local e baixo índice de emissão de metástases. Em contraste, as de alto grau além da agressividade local, metastatizam com muito mais freqüência (7).

Alterações na expressão genética tumoral também têm sido descritas como tendo significado prognóstico (1) (8) (19). Mutações no gen p53, localizado no cromossomo 17, podem ser encontradas em alguns sarcomas (1). A expressão exagerada deste gen é uma resposta fisiológica normal que permite uma lentificação no ciclo celular durante a fase G1 para reparo de DNA danificado. Uma falha no processo estaria provavelmente implicada na iniciação ou progressão tumoral. Recente

estudo sugere que mutações no gen p53 desempenham um importante papel no potencial maligno dos sarcomas, estando associadas com uma pior sobrevida (1) (8) (19).

Um maior conhecimento a respeito da história natural dos sarcomas , sua biologia e sua resposta à terapia adjuvante tem facilitado os avanços no seu manejo cirúrgico. No passado, a excisão local com pouca ou nenhuma margem foi amplamente preconizada (10). Os sarcomas tendem a não serem encapsulados; ao contrário possuem uma pseudo-cápsula composta de células malignas comprimidas contra células normais. A excisão local com frequência apenas desencapsula o tumor deixando um perímetro de células malignas. Portanto a simples enucleação deve ser evitada porque esta aumenta a chance de disseminação e diminui a chance de cura (5) (6) (10) (17). Uma ampla excisão é essencial devido a tendência dos sarcomas em disseminar-se por infiltração ao longo dos planos musculares e faciais. Tumores recorrentes tendem a comportar-se clinicamente de forma mais virulenta que os primários, justificando o uso de radioterapia e quimioterapia adjuvantes, atingindo com isso um melhor controle local (10). Isto também se aplica nos casos de tumores primários de alto grau,

embora a sobrevida a longo termo não se altere (3).

A proposta deste trabalho é obter um melhor entendimento do comportamento dos sarcomas de partes moles em sua recidiva local. Com este objetivo, buscaremos através da análise da gradação histológica e da expressão alterada do gen p53 mostrar que seu quadro clínico não só aumenta em agressividade por ter invadido estruturas nobres da região mas porque geneticamente este progrediu para um fenotipo mais avançado.

1 - OBJETIVO

Comprovar que o aumento da agressividade dos sarcomas de partes moles em sua recidiva local está relacionado com sua progressão para fenotipos mais avançados.

2 - MÉTODO

Nos anos de 1.986 a 1.994 foram operados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina 32 casos de sarcomas de partes moles em 25 pacientes. Desses pacientes, 6 apresentaram pelo menos uma recidiva local reoperada neste hospital. Dos pacientes que tiveram recidiva, 3 eram localizadas em membro inferior e 4 em abdôme-retroperitônio. Foram selecionados para análise 4 pacientes com base na disponibilidade de material anatomo-patológico. Esta constituiu em revisão dos casos clínicos, revisão histológica incluindo gradação e imuno-histoquímica para proteína p53, tanto no tumor primário como na sua recidiva.

A- REVISÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Foi realizado um levantamento dos prontuários dos 4 pacientes com objetivo de se obter dados que fornecessem informações a respeito da agressividade clínica dos tumores, tanto primários como recidiva, para posterior comparação. Os dados coletados foram os seguintes:

- Idade do paciente
- Localização
- Tamanho
- Estruturas invadidas
- Apresentação
- Tempo decorrido entre o tumor primário e a recidiva
- Cirurgia realizada
- Tratamento adjuvante
- Evidência de metástase.

A agressividade do tumor primário foi comparada com a sua recidiva com base nos seguintes critérios da literatura, identificados como previsores destas características: idade acima de 50 anos,

localização em outros sítios que não a coxa, tamanho maior de 10 cm, invasão de estruturas vitais, recidiva em menos de 2 anos, apresentação como recorrência local, cirurgia com as margens inadequadas (menos de 3 cm), utilização de terapia radioativa adjuvante e evidência de metástase.

B - REVISÃO HISTOLÓGICA / GRADAÇÃO:

As lâminas com cortes de tecidos corados por hematoxilina-eosina em arquivo dos 4 pacientes foram analisadas para confirmação do diagnóstico histológico e nova gradação. A revisão foi feita por um único patologista com experiência em sarcomas de partes moles que não sabia do resultado da imuno-histoquímica para proteína p53. Os tumores foram classificados em grau baixo, intermediário ou alto de acordo com os seguintes critérios: índice mitótico, morfologia nuclear, grau de celularidade, anaplasia, presença de necrose, quantidade de estroma e vascularização.

C - IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA PROTEÍNA P53

A imuno-histoquímica é um método bastante sensível e específico que permite a identificação e localização de antígenos celulares previamente indetectáveis, utilizando complexos antígeno-anticorpo. Anticorpos conjugados a uma enzima direcionados ao antígeno de interesse são aplicados ao corte de tecido. Após a ligação do anticorpo ao antígeno, é fornecido o substrato da enzima conjugada. A reação resultante provoca a formação de moléculas coloridas, permitindo a detecção e localização do antígeno no tecido.

Neste estudo, o antígeno de interesse é a proteína p53, que torna-se estável e acumula-se no núcleo de células que sofreram mutação no gen que a codifica, permitindo sua detecção (2)(8). A técnica utilizada foi a da Imunoperoxidase. Foram selecionados pelo patologista 2 blocos em arquivo, tanto do tumor primário como da recidiva dos 4 pacientes, que correspondessem a área mais representativa da neoplasia em cada caso. Esta seleção foi feita através das lâminas com cortes histológicos corados em hematoxilina-eosina disponíveis.

Após a desparafinização (xylol) e re-hidratação (etanol em concentrações decrescentes) dos cortes do tecido (4 μ m) montados em lâminas de vidro, estes sofreram inativação de qualquer atividade enzimática que ainda estivesse presente (peroxidase 3% em etanol) que pudesse diminuir a especificidade da reação. Também neste sentido os sítios com afinidade inespecífica por anticorpos, como o colágeno e tecido conectivo, foram preenchidos com anticorpos não direcionados a p53.

Depois deste preparo, o tecido foi exposto ao anticorpo monoclonal para p53 (DAKO CORPORATION - 1: 10.000) sendo conjugado, após o tempo necessário para formação dos complexos (overnight - 4° C), com a enzima peroxidase (método avidina - biotina). O substrato foi então adicionado (peróxido de hidrogênio 3% em etanol + 3,3 diaminobenzidina como doador de elétrons) resultando a reação na formação do pigmento marrom característico nas áreas positivas. Os tecidos foram contra-corados com hematoxilina e controles positivo e negativo foram realizados. Os casos foram considerados p53 + se mais de 5% das células tumorais manifestassem coloração nuclear definida.

3 - RESULTADOS

1 - REVISÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Os dados coletados nos prontuários dos quatro pacientes tanto do tumor primário como da recidiva assim como os critérios de literatura identificados como previsores de agressividade e recidiva local são descritos nas tabelas a seguir. O resultado da comparação é também apresentado.

TABELA I - CASO 1

CARACTERÍSTICAS	PREVISORES DE AGRESSIVIDADE	CIRURGIA 1	CIRURGIA 2
idade	+ 50 anos	64 anos	67 anos
local	outro sítio que não a coxa	membro inferior (coxa)	parede abdominal adjacente à coxa
tamanho	> 10 cm	30 X 25 X 12 cm	9 X 6 X 6 cm
estrutura invadida	vitais / profundas	sartório, reto anterior e fáscia lata	parede abdominal
apresentação	recorrência local	7 recidivas anteriores	-
tempo entre cir. 1 e 2	- 2 anos	3 anos	-
terapia adjuvante	radioativa	não realizada	não realizada
evidência de metástase	presente	ausente	ausente

A idade do paciente, o tamanho e a natureza recidivante desta neoplasia demonstram a sua agressividade clínica. A descrição da peça cirúrgica (presença de áreas do tumor envolvendo e recobrando tecido muscular e tendinoso normal) sugere margens inadequadas. O tempo relativamente longo entre a 1ª e a 2ª cirurgia reflete a baixa velocidade de crescimento da neoplasia, característica em sarcomas de baixo grau. A nova recidiva mostra invasão de musculatura adjacente ao leito do tumor anterior, mostrando sua progressão para estruturas vizinhas. A

ausência de metástase caracteriza a sua agressividade iminente local.

Conclusão: O comportamento mais virulento na recidiva é sugerido apenas por invasão de estruturas adjacentes ao leito primário.

TABELA II - CASO 2

CARACTERÍSTICAS	PREVISORES DE AGRESSIVIDADE RECIDIVA	CIRURGIA 1	CIRURGIA 2
idade	+ 50 anos	46 anos	49 anos
local	outro sítio que não a coxa	retroperitônio	pelvis
tamanho	> 10 cm	8 X 10 cm	10 X 10 X 14 cm
estrutura invadida	vitais / profundas	mesentério	bexiga e reto
apresentação	recorrência local	tumor primário	-
tempo entre cir. 1 e 2	- 2 anos	2½ anos	-
cirurgia	margens inadequadas	margens inadequadas	margens inadequadas
terapia adjuvante	radioativa	não	radioativa
evidência de metástase	presente	ausente	ausente

O tamanho do tumor e a localização em retroperitônio indicam sua agressividade e tendência à recidiva. A peça cirúrgica é descrita como recoberta apenas parcialmente por cápsula, sugerindo margens inadequadas. O tempo entre as duas cirurgias demonstra uma baixa

velocidade de crescimento da neoplasia, comum em sarcomas de baixo grau. A recorrência da neoplasia em região pélvica adjacente ao leito primário, com invasão de reto e bexiga denota um caráter mais agressivo, sendo utilizada terapia radioativa adjuvante. A ausência de metástases distantes indica a agressividade exclusivamente local.

Conclusão: O comportamento mais virulento na recidiva é sugerido por invasão de região adjacente ao leito primário (pelves) assim como suas estruturas (reto e bexiga).

TABELA III - CASO 3

CARACTERÍSTICAS	PREVISORES DE AGRESSIVIDADE RECIDIVA	CIRURGIA 1	CIRURGIA 2
idade	+ 50 anos	68 anos	69 anos
local	outro sítio que não a coxa	membro inferior (coxa)	membro inferior (coxa)
tamanho	> 10 cm	20 X 9 X 6 cm	9 X 12 X 9 cm
estrutura invadida	vitais / profundas	vasto medial	musculatura da coxa esquerda
apresentação	recorrência local	primário	-
tempo entre cir. 1 e 2	- 2 anos	6 meses	-
cirurgia	margens inadequadas	margens inadequadas	margens inadequadas
terapia adjuvante	radioativa	não realizada	não realizada
evidência de metástase	presente	ausente	presente : pulmonar

A idade do paciente assim como o tamanho do tumor sugerem a sua agressividade. A descrição da peça cirúrgica sugere margens adequadas. O tempo decorrido entre as duas cirurgias demonstra uma rápida velocidade de crescimento da neoplasia, típica em sarcomas de alto grau. A recidiva ocorreu no leito primário do tumor, invadindo musculatura subjacente. Presença de nódulo pulmonar isolado concomitantemente com a recidiva, confirmado como metástase.

Conclusão: A maior virulência da recidiva é sugerida principalmente pela metástase distante.

TABELA IV - CASO 4

CARACTERÍSTICAS	PREVISORES DE AGRESSIVIDADE RECIDIVA	CIRURGIA 1	CIRURGIA 2
idade	+ 50 anos	30 anos	32 anos
local	outro sítio que não a coxa	membro inferior (dorso do pé)	membro inferior (dorso do pé)
tamanho	> 10 cm	6 X 4 X 1 cm	biópsia: 1 X 0,9 X 0,5 cm
estrutura invadida	vitais/profundas	tendões de terceiro e quarto pododáctilo	planos profundos do pé esquerdo
apresentação	recorrência local	primário	—
tempo entre cir. 1 e 2	- 2 anos	1 ano e 5 meses	—
cirurgia	margens inadequadas	margens inadequadas	não realizada
terapia adjuvante	radioativa	radioativa	não realizada
evidência de metástase	presente	ausente	ausente

Paciente jovem com tumoração de pequeno tamanho, tendo como único sinal de agressividade à invasão de tendões de terceiro e quarto pododáctilo. A descrição da peça cirúrgica sugere margem comprometida, com presença de tumor englobando os tendões ressecados. Foi realizada radioterapia entre a primeira cirurgia e a detecção de recidiva por biópsia, com o tempo decorrente entre estas sugerindo uma rápida velocidade de crescimento da neoplasia, típica de sarcomas de alto grau. Não foi realizada nova cirurgia, com a descrição do exame físico sugerindo invasão de estruturas mais profundas do pé.

Conclusão: Maior agressividade da recidiva com relação ao tumor primário sugerida com base somente em invasão de estruturas mais profundas do pé.

B - REVISÃO HISTOLÓGICA E GRADAÇÃO

A descrição da microscopia óptica das lâminas com cortes de tecido corado por hematoxilina-eosina assim como os resultados da

análise histológica tanto do tumor primário como da recidiva dos 4 pacientes, são apresentados a seguir:

CASO 1

CIRURGIA 1

MICROSCOPIA: Cortes de músculo estriado esquelético apresentando neoplasia mesenquimal na forma de nódulo circunscrito, constituído de células alongadas ou arredondadas de citoplasma acidófilo, núcleos ovalados e pleomórficos e cromatina homogênea ou densa. Banhando as células há abundante substância fundamental amorfa, granular.

Diagnóstico: Lipossarcoma bem diferenciado de baixo grau.

CIRURGIA 2

MICROSCOPIA: Neoplasia mesenquimal originada na proliferação de células adiposas em vários estágios de diferenciação, incluindo desde as tipicamente adultas até aquelas com citoplasma acidófilo, pouco abundante e com pequenos prolongamentos, em meio a estroma frouxo com características mixóides. Há abundante rede vascular no estroma neoplásico, congestão e hemorragia, além de freqüentes espaços císticos

preenchidos por material amorfo eosinofílico, de tamanhos e formas variadas, muitas vezes separados, uns dos outros, apenas por finos septos estromais. Observam-se ainda áreas de necrose. A neoplasia referida invade, comprime e substitui tecidos muscular e gorduroso locais.

Diagnóstico: Lipossarcoma bem diferenciado de baixo grau.

CASO 2

CIRURGIA 1

MICROSCOPIA: Neoplasia mesenquimal caracterizada pela proliferação de células de citoplasma vacuolizado, de núcleos pleomórficos, hipercoreados, e bizarros, constituindo maciços permeados por estroma ora mais, ora menos denso bem vascularizado. Frequentemente as células neoplásicas adquirem aspecto fusiforme, núcleos relativamente picnóticos, distribuindo-se em feixes em vários sentidos, assemelhando-se, em áreas, ao padrão "*storiform*". Outras áreas revelam células estreladas em meio a estroma mixóide. Células multinucleadas de citoplasma amplo microvacuolizado, são também notadas. Há além disso, extensas áreas de necrose e hemorragia.

Diagnóstico: Lipossarcoma intra-abdominal de grau intermediário e componente fibromatoso.

CIRURGIA 2

MICROSCOPIA: Cortes de neoplasia mesenquimal formada por células fusiformes, núcleos alongados, pleomórficos e cromatina grumosa. Por vezes há células bizarras de núcleo gigante, lobulado e de cromatina grumosa. As células formam feixes frouxos multidirecionais, havendo entre eles pequenos focos de diferenciação adiposa. Observam-se figuras de mitose atípicas, áreas de hemorragia e áreas de necrose coagulativa. A neoplasia é bastante celular havendo pouco colágeno entre as células. Ao redor dos vasos sangüíneos há discreto infiltrado inflamatório linfoplasmocitário.

Diagnóstico: Lipossarcoma intra-abdominal de grau intermediário e componente fibromatoso.

CASO 3

CIRURGIA 1

MICROSCOPIA: Cortes histológicos de músculo estriado esquelético apresentando neoplasia mesenquimal delimitada por faixa fibrosa. A neoplasia constitui-se de população de células bastante pleomórficas. Notam-se células fusiformes de citoplasma granular ou homogêneo. Os núcleos pleomórficos possuem cromatina em grumos e nucléolo por vezes, proeminente. Algumas células são multinucleadas com núcleos bizarros, outras lembram a forma de raquete. Observam-se diversas mitoses atípicas e extensas áreas de necrose coagulativa.

Diagnóstico: Rabdomiossarcoma de grau intermediário e extensas áreas de pleomorfismo.

CIRURGIA 2

MICROSCOPIA: Cortes de tecido muscular estriado esquelético em áreas substituído por neoplasia mesenquimal formada por células de variados tamanhos, arredondadas ou alongadas semelhantes à raquete, citoplasma acidófilo fibrilar, núcleos com acentuado pleomorfismo, alguns lobulados com cromatina grumosa. Observam-se grande número

de mitoses atípicas, células bizarras, células fusiformes multinucleares, extensas áreas de necrose e hemorragia. A neoplasia em áreas está delimitada por fina faixa de tecido conjuntivo fibroso.

Diagnóstico: Rabdomiossarcoma de grau intermediário e extensas áreas de pleomorfismo.

CASO 4

CIRURGIA 1

MICROSCOPIA: Cortes histológicos de neoplasia mesenquimal constituída por células pleomórficas, por vezes agrupadas em feixes curtos multidirecionais, com citoplasma acidófilo fibrilar, núcleos acentuadamente pleomórficos, muitas vezes bizarros de cromatina heterogênea e nucléolos proeminentes. O estroma é fibrilar com inúmeros vasos de paredes espessadas. A neoplasia infiltra extensamente tecido fibroadiposo e está presente nas margens cirúrgicas.

Diagnóstico: rabdomiossarcoma de alto grau, com extensas áreas de pleomorfismo.

CIRURGIA 2

MICROSCOPIA: Cortes de tecido fibroso apresentando neoplasia mesenquimal constituída de lençóis de células arredondadas, bordas nítidas, citoplasma acinzentado homogêneo, núcleos moderadamente pleomórficos, cromatina densa e nucléolo evidente. Vimos algumas mitoses e áreas de necrose.

Diagnóstico: rabdomiossarcoma de alto grau, com extensas áreas de pleomorfismo.

Conclusão

O diagnóstico histológico previamente estabelecido foi confirmado. Não houve mudanças na gradação histológica da recidiva em relação ao tumor primário (*fotos 1, 2, 3 e 4*). Os dados são comparados na tabela a seguir.

Tabela V

	TIPO HISTOLÓGICO	GRAU HISTOPATOLÓGICO DO TUMOR PRIMÁRIO	GRAU HISTOPATOLÓGICO DA RECIDIVA
Caso 1	lipossarcoma bem diferenciado	baixo	baixo
Caso 2	lipossarcoma bem diferenciado	baixo	baixo
Caso 3	rabdomiossarcoma pleomórfico	intermediário	intermediário
Caso 4	rabdomiossarcoma pleomórfico	alto	alto

C - IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA PROTEÍNA P53

Os resultados da pesquisa de proteína p53 variante através da imuno-histoquímica, tanto no tumor primário como na recidiva dos 4 pacientes, são mostrados na tabela a seguir:

Tabela VI

POSITIVIDADE PARA P53		
CASO 1	- / -	- / -
CASO 2	- / -	++ / +++
CASO 3	++++ / +++	+++ / +++++
CASO 4	- / -	- / -

Conclusão

Dois casos foram positivos para proteína p53. Em apenas um caso (*fotos 5, 6, 7*) a proteína não era presente nas amostras do tumor primário, passando a ser na recidiva, sugerindo progressão para fenotipo geneticamente diferente, possivelmente mais agressivo.

4 - DISCUSSÃO

Os sarcomas de partes moles são neoplasias agressivas com tendência a recidivar localmente e a metastatizar para sítios distantes, principalmente pulmão (14). Critérios tanto clínicos como anátomo-patológicos têm sido descritos como previsores de seu comportamento biológico (5) (6) (14) (17).

A idade do paciente acima de 53 anos, a apresentação como recidiva local, margens cirúrgicas inadequadas, invasão de estruturas vitais, alto grau histológico e tipos histológicos específicos (rabdomiossarcoma embrionário, angiossarcoma, neurofibrossarcoma) foram identificados por BRENNAN em dois estudos envolvendo pacientes com sarcomas de extremidades (108 e 315 pacientes - índice de

recidiva 33,3% em ambos os estudos) como previsores de recidiva local e conseqüente agressividade (5) (6).

STOTTER correlacionou tumores de alto grau e com tamanho maior que 10 cm com um pior prognóstico em 175 pacientes com sarcomas de extremidades. Neste mesmo estudo, terapia radioativa também teve influência negativa na sobrevida em 5 anos mas somente tumores de alto grau foram irradiados, sugerindo interdependência entre os dois fatores (17).

STENER, em um estudo envolvendo 97 pacientes com sarcomas de partes moles de localização variada, caracterizou como principais previsores de recidiva e conseqüente agressividade local, margens cirúrgicas inadequadas e o alto grau histológico. Pacientes com tumores localizados na coxa tiveram um índice de recidiva menor que em outros sítios. Os mesmos fatores relacionados com a recidiva local também tiveram influência negativa na sobrevida em 5 anos, somando-se a estes um tempo menor que dois anos entre a operação inicial e recorrência (sobrevida em 5 anos: 59,3%) (14).

Entre todas as características descritas, ROSENBERG em um estudo envolvendo 163 pacientes descreve a gradação como sendo o mais importante previsor do comportamento biológico dos sarcomas. Neoplasias de baixo grau têm um tempo de crescimento mais lento e sua agressividade é principalmente local, enquanto as de alto grau crescem rapidamente e metastatizam com freqüência (7).

No presente estudo, levando-se em conta a tendência dos sarcomas recidivantes comportarem-se de forma mais agressiva que os primários (10), buscou-se fazer uma comparação entre os mesmos nos 4 pacientes usando-se os critérios clínicos e histopatológicos descritos na literatura. Em todos os casos, pelo menos um dos critérios previsores da recidiva e agressividade local foi preenchido pelo tumor primário, com a recorrência tumoral confirmando a tendência. O tempo entre a primeira e a segunda cirurgia correlacionou-se bem com o grau do tumor. Aparentemente, a agressividade local (casos 1, 2 e 4) foi maior na recidiva, assim como o aparecimento de metástase (caso 3), possivelmente comprovando a suposição inicial. Apesar desta possível maior agressividade, o grau histopatológico não se alterou na recidiva tumoral em nenhum dos quatro pacientes.

COINDRE estudou a reprodutibilidade do sistema de gradação histopatológica de sarcomas de partes moles em adultos. Dificuldades em estabelecer o grau e inconsistências entre sistemas de gradação de certa forma enfraquecem o valor prognóstico deste parâmetro (4).

Investigações preliminares em sarcomas suportam o uso da imunohistoquímica para proteína p53 como parâmetro prognóstico (1), (8), (19). Devido ao seu papel fundamental no reparo de DNA através da lentificação do ciclo celular na fase G1, o gen p53 tem sido chamado o “*guardião do genoma*” (8). Alterações nesta proteína refletindo mutações no gen que lhe deu origem estão implicadas com uma progressão para fenótipos mais agressivos (1) (8) (19).

Uma ampla variedade de proteínas p53 variantes têm sido achadas em tumores humanos e a maioria destas mutações, que se originam de uma substituição de pares de base “*missense*”, tem características em comum: a conformação é diferente da proteína normal e sua meia-vida é aumentada em minutos à horas. Os níveis relativamente baixos de proteína p53 em células normais são indetectáveis quando examinados

por imuno-histoquímica, enquanto em células neoplásicas a presença da proteína p53 é facilmente demonstrável (8).

Neste estudo, a presença de proteína p53 variante detectada por imuno-histoquímica foi pesquisada tanto no tumor primário como na recidiva, nos quatro pacientes para posterior comparação. Em dois casos a proteína variante foi detectada. No caso 3 a positividade tanto no tumor primário como na recidiva, com a mesma intensidade, sugere uma maior agressividade por este parâmetro desde o início da progressão tumoral. No caso 2 a positividade presente somente na recidiva sugere que uma mutação "*missense*" ocorreu mais tarde no processo de evolução da doença caracterizando-se possivelmente um fenotipo mais agressivo que o inicial. É importante notar que existem sugestões de que a imunorreatividade para p53 não correlaciona-se com mutações em alguns casos. Seria interessante o uso de amplificação do gen p53 por reação em cadeia de polimerase e subsequente seqüenciamento para esta confirmação.

CONCLUSÕES

1. O comportamento agressivo do tumor primário aparentemente correlacionou-se nos 4 casos com os critérios clínico-histopatológicos de literatura previsores de recidiva e agressividade.
2. A velocidade de crescimento tumoral teve boa correlação com a gradação histopatológica nos quatro casos.
3. Aparentemente a agressividade da recidiva foi maior que a do tumor primário utilizando-se os mesmos critérios clínicos e histopatológicos.
4. Apesar de maior agressividade clínica, a gradação histopatológica não se alterou na recidiva com relação ao tumor primário.

5. A imunorreatividade para p53 tornou-se positiva apenas na recidiva em um caso, sugerindo uma possível progressão para um fenotipo mais agressivo que o inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREASSEN Å, Øyjord T, Hovig. P53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. Cancer res. 1993; 53: 468 - 71.
2. BATTIFORA, H. P53 Immunohistochemistry: a word of caution. Human Patology 25 (5): 435 - 436, 1994.
3. BRENNAN, M. F.; CASPER, E. S.; HARRISON, L. B.; SHIU, M. H.; GAYNOR, J.; HADJU, S. I. The hole of multimodality therapy in soft tissue sarcoma. Ann Surg 214: 328 - 338, 1991.
4. COINDRE, J. M.; TROJANI, M.; CONTESSO, G; DAVID, M.; ROUESSE, J.; BUI, N. B.;BODARERT, A.; MASCAREL de I; MASCAREL de A; GOUSSOT J. F.: Reproductibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. Cancer 58: 306 - 309, 1986.
5. COLLIN, C; HADJU S. I.; GODBOLD, J.; SHIU, M. H.; HILARIS, B. I., BRENNAM, M. F.: Localized, operable soft tissue sarcoma of the low extremity. Arch Surg 121: 1425 - 1433, 1986.
6. COLLIN, C; HADJU S. I.; GODBOLD, J.; FRIEDRICH, C.; BRENNAN, M. F.: Localized, operable soft tissue sarcoma of the upper extremity - Presentation, managment, and factors affeting local recurrence in 108 patients. Arch Surg 205 (4): 331 - 339, 1982.

7. COSTA J.; WESLEY, R. A. ; GLATSTEIN, E.;ROSENBERG, S. A.: The grading of soft tissue sarcomas: Result of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 53: 530 - 541, 1984.
8. CURTIS, C. Harris; HOLLSTEIN, Monica.: Clinical implications of the p53 tumor depressor gene. The Nero England Journal of Medicine. 1318 - 1327, 1993.
9. GEER, R. J. ; WOODRUFF. J.; CASPAR, E. S.; BRENNAN, M. F. : Management of adult primary small soft tissue sarcomas at the extremity. Arch Surg 127, 1285 - 1289, 1992.
10. GIULIANO, A. E.; EILBER, F. R.; MORTON, D. L. : The management of locally recurent soft-tissue sarcoma. Ann Surg, 196: 87, 1982.
11. L. C. D., Wijnaendts; J. C., Van der Liden; P. I., Van Diest, A. J. M., Van Unnik; J. F. M., Delemarre; P. A. Voûte; C. J. L. M., Meijer: Prognostic importance of DNA flow cytometric variables in rhabdomyosarcomas. Journal of Clinical Pathology. 46, 948 - 952, 1993.
12. LODA, M.: Polymerasechain reaction - Based methods for the detection of mutations in oncogenes and tumor supressor genes. Human Patology, 25: 564 - 571, 1994.
13. MARK, M. Zalupski; RYAN, James R.; ENSLEY, Jonh F.; MACIOROWSKY, Zosia; PIETRASZKIEWICZ, Haline; HUSSEIN, Mohamed E.; KUKURUGA, Mark; SUNDARESON, Alistair S.; BAKER, Laurence H. : Development and optimization of tissue preparative methodology for DNA content analysis of soft tissue neoplasms. Cytrometry. 14: 922 - 930. 1993.
14. MARKHED, G.; ANGERVALL, L.; STENER, B.;; A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft tissue tumors. Cancer. 49: 1721 - 1733, 1982.
15. SHIBATA, D.: Extraction of DNA from paraffin embedded tissue for analysis by polymerase chain reaction: New tricks from an old friend. Human Patology. 25: 561 - 563, 1994.

16. SREEKANTIAH, C.; LADANYI M.; RODRIGUEZ, E.; CHAGANTI, R. S. K. : Cromosomal Aberrations in soft tissue tumors - Relevance to diagnosis, classification and molecular mechanisms. American Journal of Pathology. 144 (6), 1121 - 1134, 1994.
17. STOTTER, A. T.; A'HERN, R. P.; FISCHER, C.; MOTT, A. F., FALOWFIELD, M. E.; WESTBURY, G.: The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. Cancer. (65): 1119 - 1129, 1990.
18. TOGUCHIDA, J.; YAMAGUCHI, T.; DAYTON, S. H.; BEAUCHAMP, R. L.; HERRERA, G. E.; ISHIZAKI, K.; YAMAMURO, T.; MEYERS, P. A.; LITTLE, J. B.; SASAKI, M. S.; WEICHSELBAUM, R. R.; YANDELL, D. W. : Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. The New England Journal of Medicine. 326 (20): 1301 - 1308, 1992.
19. YUMI, Oshiro; FUKUDA, Toshiro; TSUNEYOSHI, Masazumi.: Fibrosarcoma versus fibromatoses and cellular nodular Fasciitis. The American Journal of Surgical Pathology. 18, 712 - 719, 1994.

RESUMO

Os sarcomas de partes moles são neoplasias raras, agressivas, com tendência a recidivar localmente e a metastatizar para sítios distantes. Quando de sua recidiva local, os sarcomas tendem a comportar-se mais agressivamente. Neste estudo, quatro casos de sarcomas de partes moles primários foram analisados, assim como suas respectivas recidivas, em busca de uma correlação histopatológica e genética que explicasse este comportamento. Os tumores primários foram comparados com suas recidivas, com base em critérios clínicos identificados como previsores de recidiva e agressividade local na literatura, gradação histopatológica e imunorreatividade para proteína p53. O comportamento dos tumores aparentemente correlacionou-se bem com os parâmetros clínicos, recidivando possivelmente com mais agressividade. Apesar disso, não houve mudança em seu grau histopatológico. A imunorreatividade para proteína p53 tornou-se positiva apenas na recidiva de um dos casos,

sugerindo sua progressão para um fenotipo mais agressivo. Mais estudos são necessários para corroborar este dado.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas are aggressive neoplasms with a tendency to local recurrence and to distant spread. Recurrent tumors behave in a more virulent manner than primary ones. In this study, 4 cases of primary soft tissue sarcomas were analysed, as well as their recurrences, in order to find an appropriate histopathological and genetic correlation that could explain this behavior. The primary tumors were compared to their recurrences using clinical criteria already identified as predictors of local recurrence and aggressivity, as well as histopathological grade and p53 Immunostaining. The behavior of the tumors apparently had a good correlation with the clinical parameters, possibly with the recurrent tumor being more aggressive than the primary one. In spite of that, no change was identified in their histopathological grade. The p53 Immunostaining was positive only in the recurrence in one of the cases,

suggesting its progression to a more aggressive phenotype. It will be necessary more studies to corroborate this data.

ANEXOS

FOTO 1: LIPOSSARCOMA BEM DIFERENCIADO DE BAIXO GRAU - TUMOR PRIMÁRIO (CASO 2) - LÂMINA CORADA EM HEMATOXILINA E EOSINA

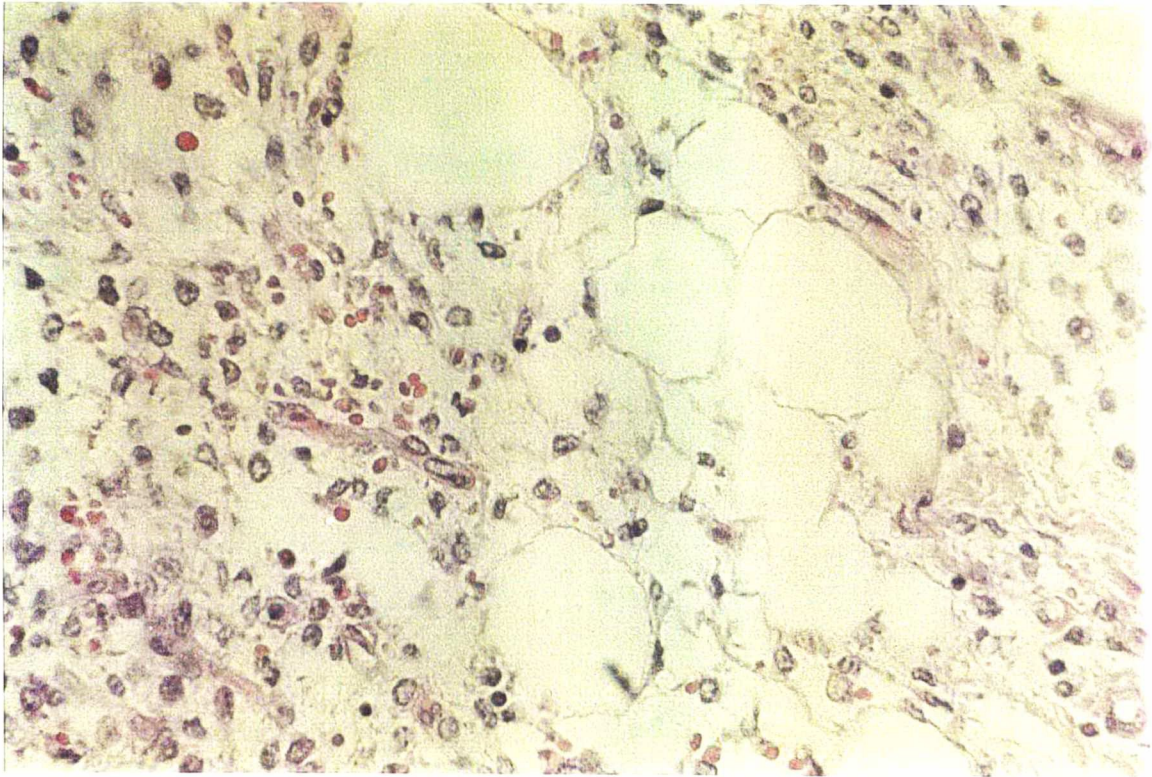


FOTO 2: LIPOSSARCOMA BEM DIFERENCIADO DE BAIXO GRAU - RECIDIVA (CASO 2) - LÂMINA CORADA EM HEMATOXILINA E EOSINA

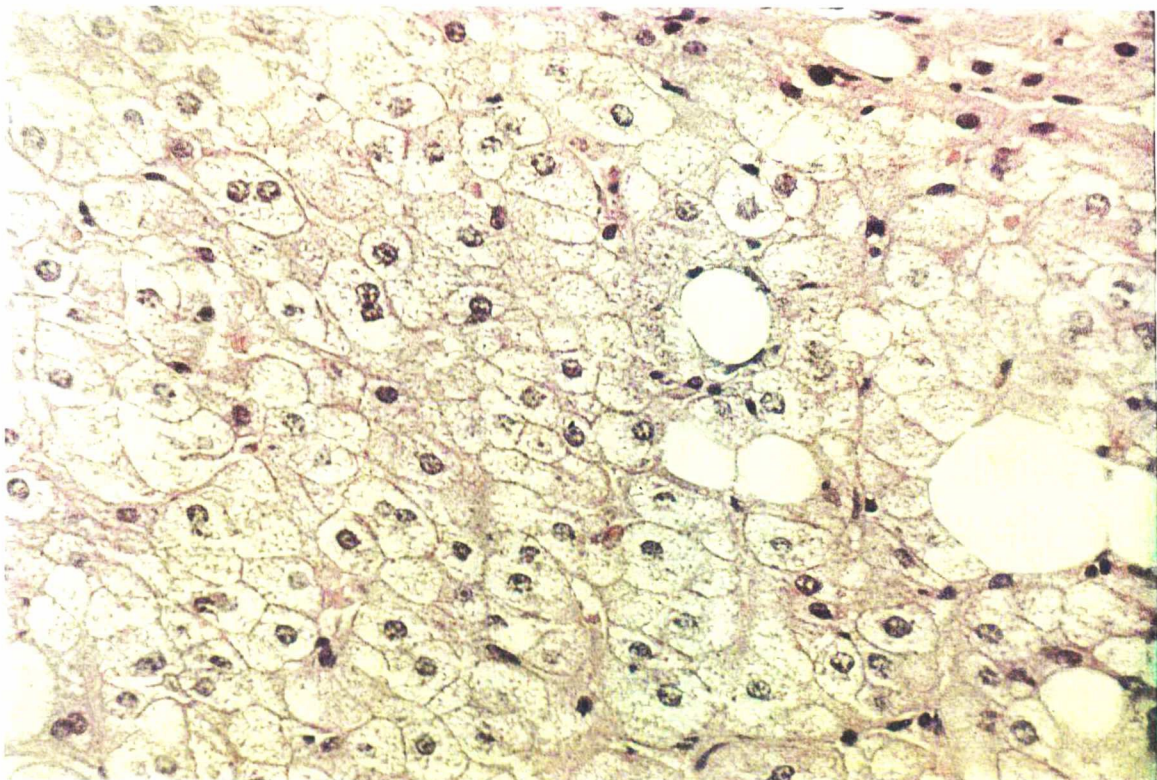


FOTO 3: RABDOMIOSSARCOMA PLEOMÓRFICO DE GRAU INTERMEDIÁRIO - TUMOR PRIMÁRIO - (CASO 3) - LÂMINA CORADA EM HEMATOXILINA E EOSINA

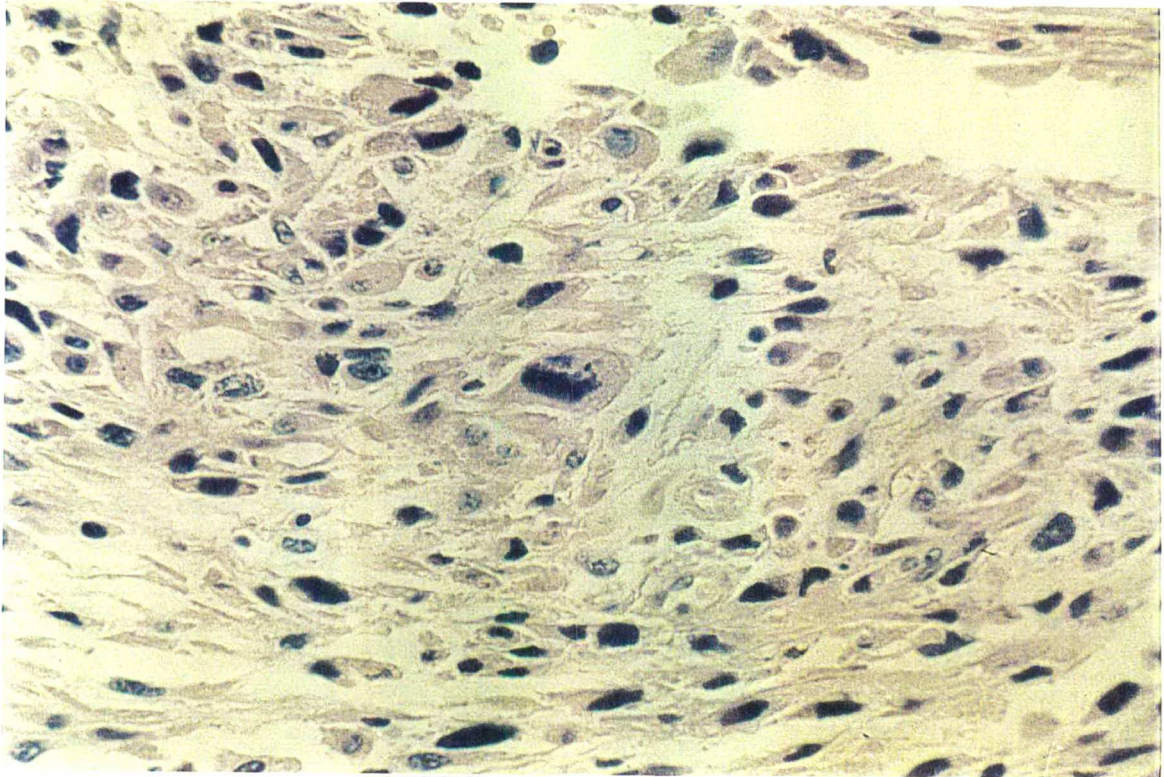


FOTO 4: RABDOMIOSSARCOMA PLEOMÓRFICO DE GRAU INTERMEDIÁRIO - RECIDIVA - (CASO 3) - LÂMINA CORADA EM HEMATOXILINA E EOSINA. NOTE TUMOR INVADINDO A PAREDE DE UMA VEIA, POSSIVELMENTE EMITINDO UMA METÁSTASE.

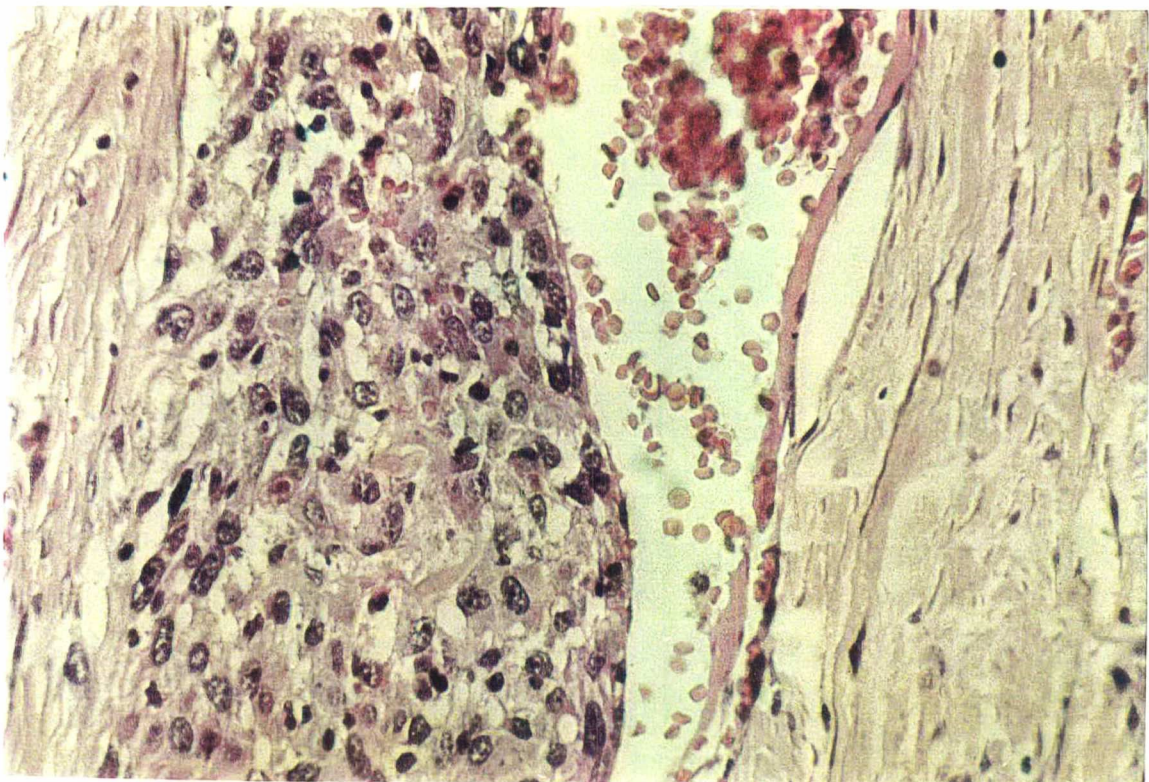


FOTO 5: CONTROLE DE POSITIVIDADE DE IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA PROTEÍNA P53

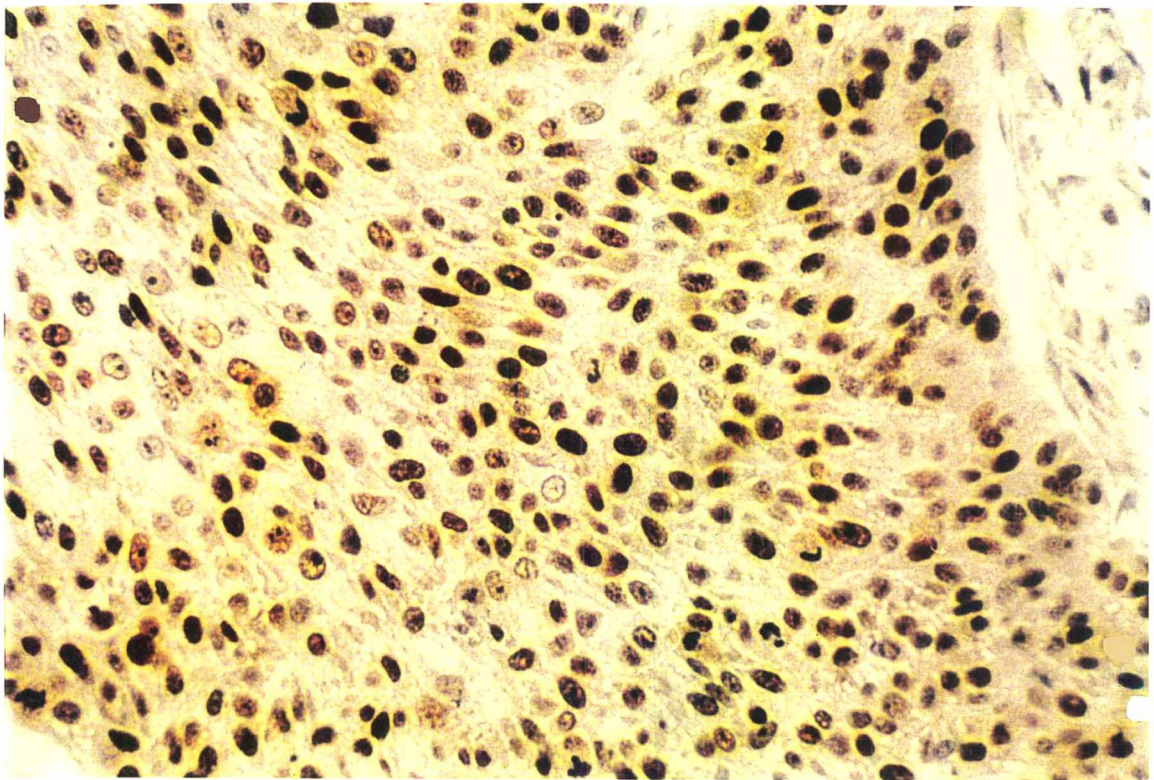


FOTO 6: IMUNO-HISTOQUÍMICA - LEIOMIOSSARCOMA - BAIXO GRAU - TUMOR PRIMÁRIO (CASO 3) - NEGATIVO PARA PROTEÍNA P53

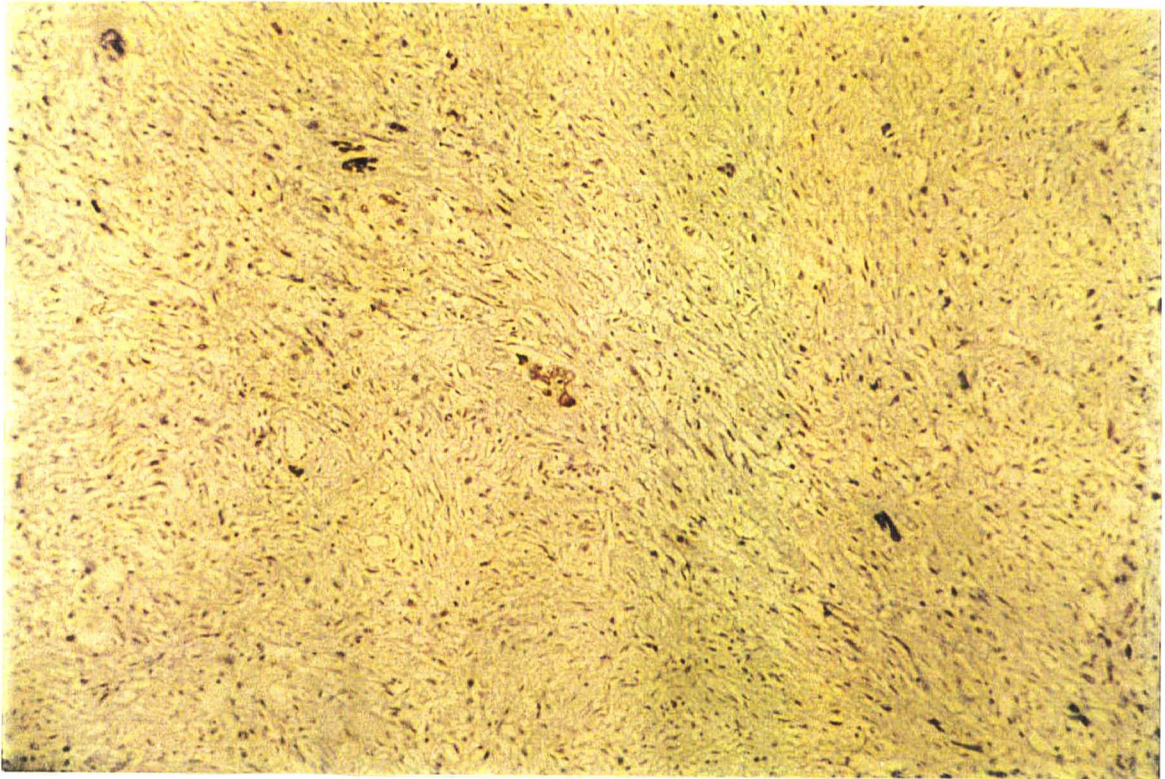
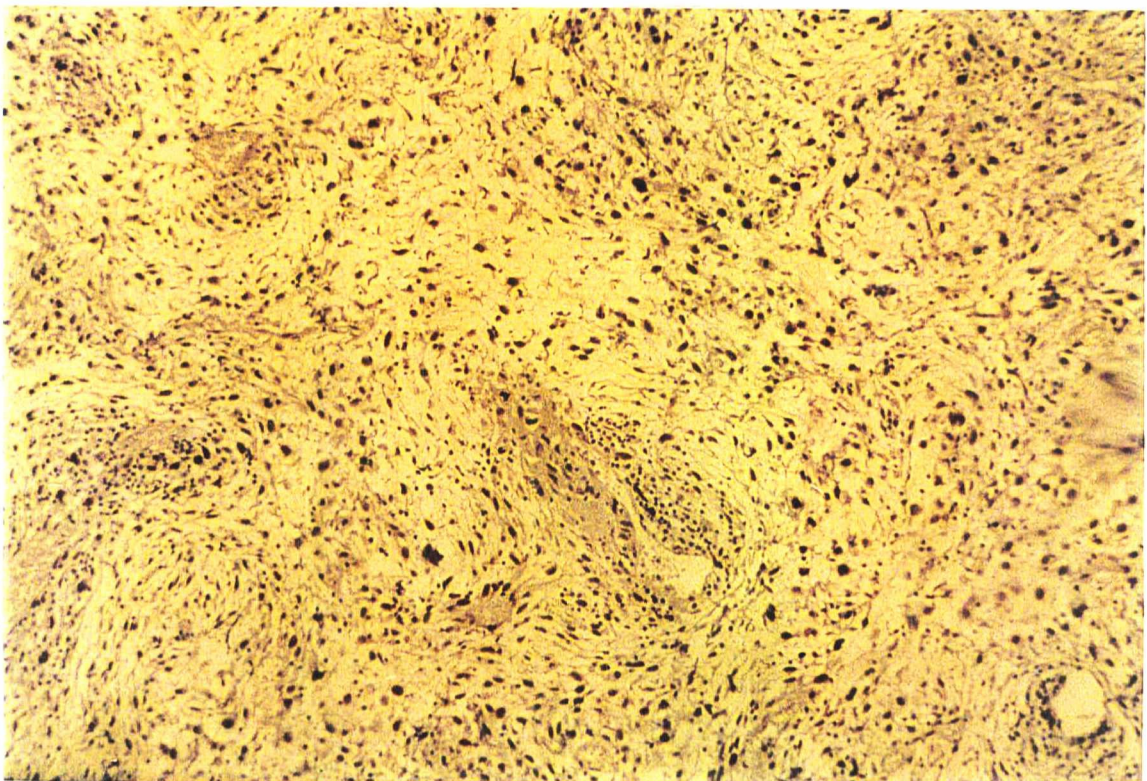


FOTO 7: IMUNO-HISTOQUÍMICA - LEIOMIOSSARCOMA - BAIXO GRAU - RECIDIVA (CASO 3) - POSITIVO PARA PROTEÍNA P53



"A HISTÓRIA NÃO FALA DOS COVARDES"

Daniel Homem de Carvalho

**TCC
UFSC
CC
0319**

N.Cham. TCC UFSC CC 0319

Autor: Corrêa, Danton Spo

Título: Sarcomas de partes moles : um e



972813284

Ac. 253141

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM