

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

MEDICINA

O impacto das margens cirúrgicas na recidiva local e prognóstico vital dos sarcomas de tecidos moles musculoesqueléticos

Hugo Miguel Miranda de Sousa

M

2019



O IMPACTO DAS MARGENS DE RESSEÇÃO CIRÚRGICAS NA RECIDIVA LOCAL E PROGNÓSTICO VITAL DOS SARCOMAS DE TECIDOS MOLES MUSCULO-ESQUELÉTICOS

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Hugo Miguel Miranda de Sousa

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto
Endereço eletrónico: hugomiguelmiranda1@gmail.com

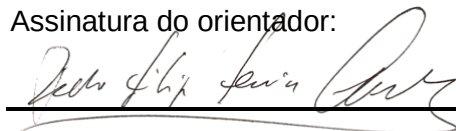
Assinatura:



Orientador: Prof. Dr. Pedro Filipe Ferreira Cardoso

Assistente hospitalar graduado do Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE - Hospital de Santo António
Assistente convidado de Ortofisiatria do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Serviço de Ortopedia do Centro Hospitalar do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Assinatura do orientador:



Coorientador: Dr. Manuel Joaquim Freitas Magalhães

Assistente hospitalar do Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE - Hospital de Santo António
Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto.
Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Assinatura do coorientador:



Agradecimentos

Agradeço à minha família e amigos por todo o apoio prestado na execução deste e doutros trabalhos. Um agradecimento especial ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Cardoso, ao meu coorientador, Dr. Manuel Magalhães, à Dr.^a Paula Fidalgo e à Prof.^a Doutora Carolina Lemos pela brilhante colaboração que prestaram.

“(…)

E aqueles, que por obras valerosas
Se vão da lei da morte libertando;
Cantando espalharei por toda parte,
Se a tanto me ajudar o engenho e arte.”

- Luís Vaz de Camões
“Os Lusíadas”, Canto I, 2^a estrofe

Índice

Lista de abreviaturas	iv
Lista de figuras	iv
Lista de tabelas	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Introdução	1
Material e Métodos	5
Resultados	6
Discussão	8
Conclusão	11
Bibliografia	12

Lista de abreviaturas

AJCC – American Joint Comitee on Cancer;
UICC – Union for International Cancer Control;
GIST – Gastrointestinal Stromal Tumour;
SOE – Sem outra especificação;
RMN – Ressonância Magnética Nuclear;
TC – Tomografia Computorizada;
PET – Tomografia de emissão de positrões;
OMS – Organização Mundial de Saúde;
FNCLCC - Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer;
RT – Radioterapia;
QT – Quimioterapia;
SPI – Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado;
TFSM – Tumor Fibroso Solitário Maligno;
BNP – Baínhas Nervosas Periféricas;

Lista de Figuras

Figura 1: Diagrama de fluxo do estudo para a seleção da coorte;
Figura 2: Histograma da idade ao diagnóstico;
Figura 3: Histograma do tempo de follow-up;
Figura 4: Distribuição dos diferentes subtipos histológicos na amostra;
Figura 5: Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre o grau histológico e o recurso a radioterapia adjuvante;
Figura 6: Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre as margens cirúrgicas e o recurso a radioterapia adjuvante.
Figura 7: Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre o tamanho tumoral e o recurso a radioterapia adjuvante;
Figura 8: Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre a margem cirúrgica e o tamanho tumoral;
Figura 9: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência global, incluindo doentes com e sem progressão metastática;
Figura 10: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência global, incluindo apenas os doentes sem progressão metastática;
Figura 11: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência livre de recidiva local, incluindo doentes com e sem progressão metastática;
Figura 12: Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência global;
Figura 13: Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência global, separado tendo em conta as diferentes margens cirúrgicas obtidas;
Figura 14: Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência livre de recidiva local;
Figura 15: Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência livre de recidiva local, separado tendo em conta as diferentes margens cirúrgicas obtidas.

Lista de Tabelas

Tabela I: Análise descritiva da amostra;
Tabela II: Tabela com os resultados da análise multivariável com regressão de Cox relativos à sobrevivência global;
Tabela III: Tabela com os resultados da análise multivariável com regressão de Cox relativos à sobrevivência livre de recidiva local.

Resumo

Os sarcomas de tecidos moles são um neoplasias com origem mesenquimatosa que podem ocorrer em qualquer região anatômica. As margens cirúrgicas são consideradas um importante fator preditivo de recidiva local e de prognóstico vital.

É objetivo deste trabalho avaliar o impacto que as margens cirúrgicas tiveram na sobrevida global e na recidiva local nestes doentes.

Foram identificados 162 sarcomas de tecidos moles tratados numa única instituição entre 2003 e 2018. Destes, 145 foram sujeitos a cirurgia de excisão do tumor primário: 111 localizavam-se no tronco e membros (musculo-esqueléticos), 19 eram retroperitoneais e os restantes 12 eram viscerais ou da cabeça e do pescoço. Dos 111 sarcomas musculo-esqueléticos, 8 encontravam-se metastizados à apresentação e foram excluídos da análise. Assim, foram analisados 103 casos. A amostra incluiu 26 lipossarcomas, 22 sarcomas sinoviais, 12 mixofibrossarcomas, 10 sarcomas pleomórficos indiferenciados, 9 leiomiossarcomas, 7 sarcomas sem outra especificação, 6 tumores malignos das bainhas nervosas periféricas e seis outros tipos histológicos em que se incluíam os restantes 11 sarcomas. Verificaram-se margens negativas em 74,8%, 4,9% eram R1 e 20,4% eram positivas.

Os resultados da análise univariada (com recurso a curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, significância estatística avaliada com log-rank, $p < 0,05$ considerado significativo) destes sarcomas mostraram que não existem diferenças estatisticamente significativas na sobrevida livre de recidiva local ($p = 0,126$) e na sobrevida global ($p = 0,214$). Na análise multivariável com regressão de Cox, a idade ($HR = 1,050$; $p = 0,001$), a presença de recidiva local ($HR = 3,391$; $p = 0,011$) e metastática ($HR = 4,151$; $p = 0,010$), tumores maiores que 15cm ($HR = 5,459$; $p = 0,030$) e alguns subtipos histológicos mostraram influenciar a sobrevida global. No que toca à sobrevida livre de recidiva local, as margens cirúrgicas ($p = 0,012$), em particular as R2 ($HR = 5,095$; $p = 0,003$), o subtipo histológico ($p = 0,026$), em particular os mesmos subtipos histológicos, e o recurso a quimioterapia adjuvante ($HR = 3,877$; $p = 0,028$) mostraram ser os únicos fatores que tiveram influência.

Com os resultados obtidos, não se conseguiu comprovar que a as margens cirúrgicas livres de doença são fator preditivo independente quer de sobrevida global, quer de sobrevida livre de recidiva local. No entanto, os resultados da análise multivariada evidenciaram que, em conjunto com outros fatores, a obtenção de margens alargadas é um importante cofator de bom prognóstico.

Palavras-chave: Sarcomas de tecidos moles; prognóstico; sobrevivência global; sobrevivência livre de recidiva local; margens cirúrgicas;

Abstract

Soft tissue sarcomas are neoplasms with a mesenchymal origin that may occur in any anatomical location. Surgical margins are considered to be an important predictive cofactor of local relapse and vital prognosis.

The aim of this work is to assess the impact the surgical margins have had on the overall survival and on the local relapse-free survival in these patients.

A total of 162 cases of soft tissue sarcomas treated in a single institution between 2003 and 2018 were identified. 145 of those were submitted to excision of the primary tumor: 111 were musculo-skeletal, 7 were primary head and neck tumors, 20 were retroperitoneal and 7 were visceral sarcomas. From the 111 cases of musculo-skeletal soft tissue sarcomas, 8 were already metastasized at presentation and were excluded from the analysis. Therefore, a total of 103 cases were analyzed. The sample included 26 liposarcomas, 22 synovial sarcomas, 12 myxofibrosarcomas, 10 undifferentiated pleomorphic sarcomas, 9 leiomyosarcomas, 7 sarcomas *not-otherwise specified*, 6 malignant tumours of the peripheral nerve sheaths and six other histological subtypes in which were included the remaining 11 sarcomas. Negative margins were obtained in 74,8%, 4,9% were R1 and 20,4% were positive.

The results of the univariate analysis (with Kaplan-Meier survival curves, statistical significance assessed with log-rank, $p < 0,05$ was deemed significant) of these sarcomas showed no statistically significant differences in local relapse-free survival ($p = 0,126$) and overall survival ($p = 0,214$). In the multivariate analysis with Cox regression, age ($HR = 1,050$; $p = 0,001$), the presence of local ($HR = 3,391$; $p = 0,011$) and metastatic relapse ($HR = 4,151$; $p = 0,010$), tumours bigger than 15cm ($HR = 5,459$; $p = 0,030$) and some histological subtypes have shown to influence the overall survival. In what concerns the local relapse-free survival, surgical margins ($p = 0,012$), in particular R2 margins ($HR = 5,095$; $p = 0,003$), histological subtype ($p = 0,026$), in particular the same histological subtypes, and the use of adjuvant chemotherapy ($HR = 3,877$; $p = 0,028$) have shown to be the only factors with such influence.

With this results it was not possible to prove that surgical margins free of disease were an independent predictive factor of overall survival or local relapse-free survival. However, the results of the multivariate analysis have put in evidence that, together with other factors, disease-free surgical margins are an important cofactor of good prognosis.

Keywords: Soft tissue sarcomas; prognosis; overall survival; local relapse-free survival; surgical margins

Introdução

Os sarcomas de tecidos moles são um grupo heterogêneo de neoplasias com origem mesenquimatosa que podem ocorrer em qualquer região anatômica. São tumores malignos raros que correspondem a menos de 1% de todas as neoplasias.¹⁻³ A American Joint Comitee on Cancer (AJCC) e a Union for International Cancer Control (UICC) dividem os sarcomas de tecidos moles em 4 grandes grupos, de acordo com o seu local anatômico: do tronco e extremidades (também chamados de sarcomas de tecidos moles músculo-esqueléticos), da cabeça e do pescoço, retroperitoneais e viscerais. Classicamente, os sarcomas de tecidos moles são estadiados tendo em conta, para além da localização anatômica primária, o grau histológico, o tamanho tumoral (T), presença de invasão ganglionar (N) e presença de metastização à distância (M). A divisão entre tumores superficiais e profundos bem como a presença de invasão neurovascular caíram em desuso, não sendo atualmente fatores utilizados para o estadiamento dos sarcomas de tecidos moles.^{4, 5}

Existem diversos tipos de sarcomas de tecidos moles, que podem ser divididos genericamente em adipocíticos (que inclui os lipossarcomas), fibroblásticos/miofibroblásticos (mixofibrossarcomas, fibrossarcomas, tumores fibrosos solitários malignos), fibrohistiocíticos, musculares lisos (leiomiossarcomas) e musculares estriados (rabdomiossarcomas), das bainhas nervosas (tumores malignos das bainhas nervosas periféricas), vasculares (hemangiossarcomas), condro-ósseos (condrossarcomas extra-esqueléticos), de diferenciação incerta (que inclui, entre outras entidades, os sarcomas epitelióides e os sarcomas sinoviais) e os indiferenciados/inclassificáveis (por exemplo, os sarcomas pleomórfico indiferenciados). Cada uma destes grupos possui ainda diversas subclasses histológicas além das já descritas, perfazendo um total de 61 subtipos histológicos malignos ou com grau de malignidade intermédio, excluindo tumores estromais gastrointestinais (GIST).⁶

Alguns dos subtipos mais comuns podem ainda ser subdivididos: no caso do lipossarcoma, o relatório anátomo-patológico deve incluir se estamos perante um lipossarcoma bem-diferenciado, dediferenciado, mixóide ou pleomórfico, já que isto tem importância prognóstica.⁷ De todos, o subtipo histológico mais comum é o leiomiossarcoma, correspondendo a 20% de todos os sarcomas de tecidos moles independentemente da sua localização. É seguido pelos sarcomas sem outra especificação (sarcoma SOE), que correspondem a 18%, e pelos lipossarcomas, com uma prevalência de 10%.⁸ Determinados subtipos têm características particulares: no caso dos mixofibrossarcomas, devido ao seu crescimento infiltrativo, torna-se difícil obter margens cirúrgicas livres de doença, pelo que têm comumente recidiva local, não sendo as margens cirúrgicas

preditivas de recorrência local ou de sobrevivência global.⁹ Nestes casos o recurso a quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante, para além da abordagem terapêutica-padrão, deve ser considerada.¹⁰

Os sarcomas requerem uma abordagem multidisciplinar que envolva profissionais médicos de anatomia patológica, radioncologia, de oncologia médica e de especialidades cirúrgicas como a cirurgia geral, ortopedia ou cirurgia maxilo-facial, que estejam integrados em centros de referência, possibilitando deste modo o melhor tratamento possível, bem como a investigação clínica e científica nestas patologias raras.¹¹

No que se refere ao diagnóstico e seguimento de sarcomas de tecidos moles, a ressonância magnética nuclear (RMN) é o método de imagem de eleição. Após a avaliação imagiológica inicial de uma suspeita, o passo seguinte na abordagem diagnóstica consiste em fazer uma biópsia com agulha grossa, atendendo a que, caso as lesões sejam superficiais e pequenas, seja possível partir logo para excisão da lesão. As biópsias por agulha grossa, no entanto, podem não determinar com exatidão o grau de malignidade destes tumores. Como tal, quando se pondera a utilização de terapêutica neoadjuvante, há indicação para a realização de tomografia de emissão de positrões (PET) para, em conjunto com as informações histopatológicas, ajudar a determinar o seu grau de malignidade e atuar em conformidade.¹²⁻¹⁴ Todos os doentes devem ser estadiados para doença à distância logo após a biópsia, com recurso a tomografia computadorizada (TC) torácica para a generalidade dos tipos histológicos, podendo ser utilizadas outras modalidades imagiológicas, como cintigrafia ou PET, consoante as características tumorais encontradas na biópsia original. Após excisão total do tumor, deve-se fazer um exame histopatológico da peça, determinando o tamanho tumoral com maior exatidão, as margens cirúrgicas, o tipo histológico de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e, caso o doente não tenha sido sujeito a terapêutica neoadjuvante, o grau histológico de acordo com a Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).¹⁵

Apesar de a terapêutica neoadjuvante não ser terapêutica-padrão nos sarcomas de tecidos moles, algumas séries de casos têm demonstrado que esta aumenta a sobrevivência livre de recidiva local, a sobrevivência livre de metástases e a sobrevivência global, quando as recomendações são seguidas.¹⁶ A avaliação das margens cirúrgicas é de especial importância nos sarcomas de tecidos moles musculo-esqueléticos, já que estas têm importância prognóstica.¹⁷ É igualmente essencial que no relatório anatomopatológico venha descrito o grau histológico, uma vez que este é preditivo de recidiva local¹⁸ e de metastização à distância¹⁹ possuindo também importância na decisão terapêutica de tumores excisados com margens positivas.²⁰

A decisão de executar radioterapia adjuvante deve sempre ser decidida em consulta de grupo multidisciplinar, embora esteja quase sempre indicada nos tumores de alto grau (G2-G3) que são profundos e que têm mais de 5 cm²¹⁻²³. O uso de radioterapia adjuvante provou em diversos estudos aumentar a sobrevivência livre de recidiva local em sarcomas de tecidos moles retroperitoneais²⁴ e musculo-esqueléticos^{23, 25}, embora apenas em doentes selecionados.²² Há também estudos que apontam o uso de radioterapia intraoperatória seguida de radioterapia adjuvante como sendo superior à utilização de unicamente radioterapia adjuvante em sarcomas de tecidos moles musculo-esqueléticos.²⁶

Frequentemente os doentes com sarcomas de tecidos moles são seguidos em hospitais não-especializados para este tipo de neoplasias, pelo que muitas vezes acabam por ser submetidos a cirurgias de excisão de massas que só *a posteriori* se vêm a provar ser sarcomas, podendo o cirurgião não ter tido o cuidado de remover a massa com margens negativas.^{27, 28} Quando tal acontece deve-se proceder a cirurgias de revisão, que irão reduzir as taxas de recidiva local¹⁸, principalmente se for feita radioterapia neoadjuvante ou se as margens de revisão forem negativas.²⁹

As margens cirúrgicas, apesar de não fazerem parte do estadiamento dos sarcomas de tecidos moles, são consideradas um importante fator preditivo de prognóstico vital e de recidiva local em sarcomas não-metastizados^{20, 30-32}, sendo isto verdade para sarcomas músculo-esqueléticos³³⁻³⁵, retroperitoneais³⁶⁻³⁸; e da cabeça e pescoço.³⁹

Muitas vezes, para a obtenção de margens cirúrgicas negativas é necessário recorrer à amputação de membros, no caso dos sarcomas músculo-esqueléticos. Isto acresce morbilidade aos doentes e pode não trazer benefício na sobrevivência^{40, 41}, pelo que há já algumas técnicas, como a perfusão de membro, que podem trazer vantagens em casos mais complexos.^{42, 43}

Como tal, o objetivo primário deste estudo é avaliar qual o impacto que as margens cirúrgicas tiveram na sobrevivência global e na recidiva local dos doentes com diagnóstico de sarcoma de tecidos moles submetidos a cirurgia num único centro de referência no tratamento destas neoplasias. Como objetivo secundário do estudo, pretende-se também avaliar que outros fatores influenciam a sobrevivência global e a sobrevivência livre de recidiva local.

Material e Métodos

Foi feito um estudo de sobrevivência observacional e retrospectivo no Centro Hospitalar Universitário do Porto de doentes com diagnóstico de sarcoma de tecidos moles. Após aprovação pela comissão de ética para a saúde da instituição (N/ REF.^a 2018.225(195-DEFI/194-CES), foram identificados 162 casos de sarcomas de tecidos moles cujo diagnóstico havia sido feito entre os anos de 2003 e 2018, dos quais 145 foram submetidos a cirurgia. Destes, 111 eram tumores primários do tronco e extremidades, 7 da cabeça e do pescoço, 20 retroperitoneais e os restantes 7 viscerais. Foram excluídos da análise os doentes com sarcomas primários retroperitoneais, viscerais e da cabeça e do pescoço devido ao reduzido número de casos na amostra. Outro critério de exclusão foi a presença de doença metastática à apresentação, que foi encontrada em 8 dos casos de sarcomas de tecidos moles do tronco e membros previamente selecionados. Portanto, foram incluídos na análise 103 casos de sarcomas musculoesqueléticos não-metastizados à apresentação e submetidos a cirurgia de ressecção do tumor primário. O diagrama de fluxo com o desenho do estudo está esquematizado na **Figura 1**.

Os doentes foram avaliados tendo em conta variáveis descritivas: sexo, idade, recurso a quimioterapia neoadjuvante, radioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e radioterapia adjuvante. Recorrendo aos relatórios anatomopatológicos das peças cirúrgicas foram codificadas as seguintes variáveis: tamanho tumoral, grau histológico, margem cirúrgica e tipo histológico. Relativamente ao tamanho tumoral, a variável foi codificada como: T1 (tumor primário menor que 5cm), T2 (tumor primário com um tamanho entre 5 e 10cm), T3 (tumor primário com um tamanho entre 10 e 15cm) ou T4 (tumor primário com um tamanho >15cm). O grau histológico foi codificado como G1 (tumor de baixo grau de malignidade), G2 (tumor de grau intermédio de malignidade) ou G3 (tumor de alto grau de malignidade). A margem cirúrgica codificada como R0 (tumor com margem cirúrgica macro- e microscopicamente negativa), R1 (tumor com margem cirúrgica microscopicamente positiva) ou R2 (tumor com margem cirúrgica macroscopicamente positiva). Foram codificados ao todo 13 subtipos histológicos diferentes, a saber: lipossarcoma, sarcoma sinovial, mixofibrossarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado, leiomiossarcoma, sarcoma sem outra especificação (SOE), tumor maligno das bainhas nervosas periféricas, rabdomiossarcoma, fibrossarcoma, condrossarcoma mesenquimatoso, sarcoma epitelióide, tumor fibroso solitário maligno e angiossarcoma, correspondentes à totalidade dos subtipos encontrados na amostra. Por último foram avaliadas variáveis relativas à sobrevivência, tais como a sobrevivência global, a sobrevivência livre de doença, a sobrevivência livre de recidiva local e a sobrevivência livre de metástases.

A análise estatística foi realizada utilizando o IBM Statistics Package for the Social Sciences (SPSS), versão 24. Para avaliar a presença de distribuição normal das variáveis contínuas recorreu-se a testes não-paramétricos. De seguida procedeu-se à análise descritiva da amostra, com o cálculo da mediana das variáveis contínuas e contagem e percentagens das variáveis discretas nominais e ordinais. Fizeram-se tabulações cruzadas recorrendo ao teste de Qui-quadrado entre a utilização de radioterapia adjuvante e grau, tamanho e margem, e uma última tabulação comparando o tamanho e a margem.

Como forma de avaliar o impacto que as margens tinham quer na sobrevivência global, quer na sobrevivência livre de recidiva local, fez-se uma análise univariada em que se utilizaram curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, tendo sido utilizado o teste de log-rank para comparação entre as curvas de sobrevivência.

Por fim, procedeu-se a uma análise multivariada com regressão de Cox, como forma de identificar fatores associados a piores prognósticos no que toca à recidiva local e à sobrevivência global. Considerou-se um $p < 0,05$ como estatisticamente significativo para todas as análises.

Resultados

Identificaram-se 103 casos de sarcomas de tecidos moles musculo-esqueléticos submetidos a cirurgia e não metastizados à apresentação, sendo 54,4% dos doentes do sexo masculino. A idade dos casos (**Figura 2**) apresentava uma mediana de 61,7 anos (intervalo interquartis 47,8-72,3). O tempo de follow-up (**Figura 3**) teve uma mediana de 3,22 anos (intervalo interquartis 1,49-6,28). Quanto às características tumorais, a maioria dos tumores foram classificados como T2 (em 36,9%) e como de alto grau (em 64,1%). No total foram identificados 13 subtipos histológicos diferentes (**Figura 4**), sendo o mais frequente nesta amostra o lipossarcoma (25,2%).

Apenas 3 doentes (2,9%) foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante e nenhum foi submetido a radioterapia pré-operatória. No entanto, 19 doentes (18,4%) foram submetidos a quimioterapia adjuvante e 61 (59,2%) a radioterapia adjuvante. A **Tabela I** resume a análise descritiva da amostra.

A **Figura 5** reporta os gráficos de barras agrupados obtidos da tabulação cruzada entre o grau histológico e o recurso a radioterapia adjuvante: dos 81 doentes com tumores de grau intermédio/alto 61,7% fizeram RT adjuvante e dos 22 com baixo grau apenas 50% foram a tal submetidos. Não foram encontradas diferenças significativas entre estes dois grupos ($p=0,366$).

Na **Figura 6** observa-se que nos doentes cujos tumores tiveram margens cirúrgicas positivas (R1 ou R2), 73,1% foram sujeitos a RT adjuvante, enquanto que apenas 54,5% dos doentes com margens cirúrgicas livres o foram. Mais uma vez, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,236$).

Também se observou que com o aumento do tamanho tumoral mais doentes foram submetidos a radioterapia pós-operatória: 46,4% dos T1; 55,3% dos T2; 75,0% dos T3 e 70,6% dos T4 ($p=0,164$); a **Figura 7** demonstra essa tendência.

Na **Figura 8**, observa-se que, dos doentes com margens cirúrgicas livres de doença, 22,1% eram T1, 41,6% eram T2, 22,1% eram T3 e 14,3% eram T4 ($p=0,163$).

A doença progrediu em 36 doentes (35,0%): 23 (22,3%) tiveram recidiva local e 17 (16,5%) tiveram progressão metastática. 28 (27,2%) doentes vieram a falecer durante o período de follow-up.

Na análise univariada relativa à sobrevivência global foram feitas duas análises: numa foi analisada a totalidade da amostra e na outra foram excluídos da análise os doentes que tiveram progressão metastática durante o *follow-up*. Na primeira análise, observou-se que as margens cirúrgicas não estavam associadas a pior prognóstico vital ($p=0,819$), tal como patente na **Figura 9**. O mesmo se verificou aquando da análise exclusivamente dos

doentes que não tiveram progressão metastática da doença ($p=0,214$), cujas curvas estão presentes na **Figura 10**.

Quanto à análise univariada da curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência livre de recidiva local presentes na **Figura 11**, também não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre as curvas representativas das margens cirúrgicas ($p=0,126$).

Na análise multivariada da amostra relativamente à sobrevivência global foram incluídas como co-variáveis: o sexo, a idade, os subtipos histológicos (tendo como referência o tipo histológico mais prevalente na amostra, o lipossarcoma), o grau histológico, o estadiamento T, as margens cirúrgicas, a realização de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, a realização de radioterapia adjuvante e a presença de progressão da doença a nível local ou metastático. A **Tabela II** resume os resultados desta análise. Observou-se que a idade ($HR=1,050$; $p=0,001$), alguns subtipos histológicos como tumor maligno das bainhas nervosas periféricas ($HR=4,796$; $p=0,016$), sarcoma epitelióide ($HR=18,177$; $p=0,013$) e angiossarcoma ($HR=12,121$; $p=0,026$), um tamanho tumoral maior que 15 cm ($HR=5,459$; $p=0,030$), a presença de progressão metastática ($HR=4,151$; $p=0,010$) e a presença de recidiva local ($HR=3,391$; $p=0,011$) estavam associados a um pior prognóstico vital. A **Figura 12** mostra o gráfico de função de sobrevivência relativo à sobrevivência global no seu conjunto e a **Figura 13**, o mesmo gráfico, mas separado tendo em conta as diferentes margens cirúrgicas.

Na análise multivariada executada para a sobrevivência livre de recidiva local foram as seguintes co-variáveis: sexo, idade, tipo histológico (também tendo como referência o subtipo histológico lipossarcoma), grau histológico, tamanho tumoral, e a realização de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e a realização de radioterapia adjuvante. A **Tabela III** demonstra os resultados obtidos. Verificou-se que as variáveis associadas a menor sobrevivência livre de recidiva local eram: o subtipo histológico ($p=0,024$), em particular os subtipos tumor maligno das bainhas nervosas periféricas ($HR=4,568$; $p=0,040$), sarcoma epitelióide ($HR=52,607$; $p<0,001$) e angiossarcoma ($HR=12,190$; $p=0,027$); a margem cirúrgica ($p=0,012$), em particular margens R2 ($HR=5,095$; $p=0,003$) e o recurso a quimioterapia adjuvante ($HR=3,877$; $p=0,028$). A **Figura 14** e a **Figura 15** mostram, respetivamente, os gráficos de função de sobrevivência relativos à sobrevivência livre de recidiva local no seu conjunto e separados tendo em conta a margem cirúrgica.

Discussão

Apesar de ser expectável que, devido a maiores dificuldades técnicas, os tumores com maiores dimensões estivessem associados a maiores taxas de margens positivas, isto não se verificou tal como demonstrado na **Figura 8**.

De um modo geral, observou-se que na análise univariada a obtenção de margens cirúrgicas negativas não tinha impacto prognóstico quer na sobrevivência global de doentes sem progressão metastática durante o *follow-up* ($p=0,214$), quer na sobrevivência livre de recidiva local ($p=0,126$). Ao fazer uma análise mais aprofundada do gráfico é possível observar que as curvas não seguem a disposição que é suposta, com margens R0 tendo melhor prognóstico que as R1 e estas, consequentemente, que as R2: verificou-se quer na análise da sobrevivência global, quer na de sobrevivência livre de recidiva local que as curvas correspondentes a R1 apresentavam melhores *outcomes* que R0. Há portanto que fazer a ressalva de que os doentes cuja margem cirúrgica foi microscopicamente positiva (R1) estavam muito sub-representados na totalidade da amostra, com apenas 5 casos. Esta discrepância teve repercussões nos resultados obtidos já que neste grupo de doentes apenas um recidivou e veio a falecer. Em suma, pode-se concluir que, nesta amostra, a margem cirúrgica não era fator preditivo independente de menor sobrevivência global ou de menor sobrevivência livre de recidiva local.

Porém, na análise multivariável, com a combinação de outros fatores que potencialmente afetam os *outcomes* pretendidos, conseguiu verificar-se que, de facto, a obtenção de margens cirúrgicas macroscopicamente positivas (R2) estava associada a um maior risco de recidiva local (HR=5,095; $p=0,003$). Ademais se verificou que, em combinação com todas as outras co-variáveis, a margem cirúrgica era globalmente um fator preditor de recidiva local ($p=0,012$). No entanto, tal como verificado na análise univariada, a presença de margens R1 associava-se a melhores *outcomes* no que diz respeito à sobrevivência global, quando comparadas com as margens R0, embora este efeito não tenha significância estatística (HR=0,918; $p=0,944$).

O mesmo efeito, no entanto, não se verificou na avaliação da sobrevivência global: pese embora também haja uma tendência para que doentes cuja excisão foi feita com margens positivas R2 tenham piores sobrevivências globais do que aqueles cuja excisão foi completa (R0), os resultados não foram estatisticamente significativos (HR=2,485; $p=0,145$). Também aqui a presença de margens R1 se associou a melhor prognóstico vital do que as margens R0 (HR=0,513; $p=0,615$), pelas mesmas razões previamente descritas. O facto de as margens cirúrgicas positivas estarem associadas a menores tempos de sobrevivência livre de recidiva local é um facto que, apesar de estar consagrado na literatura científica ⁴⁴, vê a sua relevância ainda alvo de discepção. ⁴⁵ Este estudo vem,

de certa forma, reforçar um pouco a controvérsia gerada sobre esta questão no sentido em que as margens cirúrgicas tiveram impacto na sobrevivência livre de recidiva local, mas esse efeito não se repercutiu na sobrevivência global.

Relativamente ao impacto que os subtipos histológicos apresentaram nos outcomes, observou-se que os que apresentavam correlação estatisticamente significativa eram os tumores malignos das bainhas nervosas periféricas, os angiossarcomas e os sarcomas epitelióides. Estes subtipos estavam, porém, bastante sub-representados na amostra, o que pode ter contribuído para algum efeito *coorte*. Os resultados não são, contudo, de desprezar: há trabalhos na literatura que caracterizam os tumores malignos das bainhas nervosas periféricas como tendo pior prognóstico vital e altas taxas de recidiva local ⁴⁶⁻⁴⁸, estando isto também descrito para angiossarcomas⁴⁹ e sarcomas epitelióides.⁵⁰

A presença de sarcomas primários com tamanhos maiores que 15cm à apresentação manifestou uma correlação com piores sobrevivências globais, (HR=5,459; p=0,030), embora o tamanho tumoral não seja, na globalidade, um fator preditivo de mau prognóstico (p=0,076). Há que acautelar ainda que tumores maiores não se associavam a maiores taxas de margens cirúrgicas positivas, tal como encontrado na tabulação cruzada da **Figura 8** (p=0,163), o que se refletiu na ausência de correlação no que diz respeito às sobrevivências livres de recidiva local (p=0,844).

O grau histológico, apesar de ser um fator prognóstico importante e utilizado no estadiamento dos sarcomas de tecidos moles¹⁵, não apresentou evidência de influenciar nem a sobrevivência global (p=0,460), nem a sobrevivência livre de recidiva local (p=0,575) nesta amostra.

Doentes do sexo feminino apresentaram piores prognósticos vitais (HR=1,180; p=0,762), mas menos recidiva local (HR=0,557; p=0,267), o que vem demonstrar que o sexo não tem qualquer influência nos outcomes dos doentes com sarcomas de tecidos moles musculoesqueléticos. No entanto, o aumento da idade associa-se consistentemente a piores sobrevivências globais (HR=1,050; p=0,001) e sobrevivências livres de recidiva local (HR=1,021; p=0,167), embora só se tenha encontrado significância estatística no que se refere ao prognóstico vital.

No atinente à correlação encontrada entre a utilização de quimioterapia adjuvante e menor sobrevivência livre de recidiva local (HR=3,877; p=0,028), esta parece um pouco contraditória. No entanto, é de lembrar que a quimioterapia tem atualmente poucas indicações nos sarcomas de tecidos moles, sendo utilizada em casos mais graves, associados a piores prognósticos.⁵¹ É portanto de assinalar que na sobrevivência global esse efeito não se verifica (HR=1,576; p=0,455), o que é indício de que doentes que são sujeitos a quimioterapia adjuvante com intuito de tratar doenças mais agressivas não têm

outcomes de mortalidade significativamente piores, corroborando assim o seu uso em casos selecionados.

Ficou também demonstrado que a presença de recidiva local durante o follow-up estava associada a piores desempenhos na sobrevivência global (HR=3,391; p=0,011), o que está de acordo com a evidência até à data.⁵² O mesmo se verificou no que toca à presença de progressão metastática, que se veio a provar estar associada a menores sobrevivências globais (HR=4,151; p=0,010).

É ainda de notar que a utilização de radioterapia adjuvante se associou a melhores prognósticos (HR=0,943) o que se coaduna com a evidência até à data.^{20, 22, 53, 54} Apesar de também não estatisticamente significativo, o recurso a radioterapia adjuvante associa-se a menos recidiva local (HR=0,522; p=0,173), o que também vai ao encontro de estudos previamente publicados.^{23, 55}

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o facto de ser um estudo de índole observacional retrospectiva traz algumas limitações relativamente à aquisição de dados, uma vez que tem alguma tendência a que haja vieses de informação. Em segundo lugar, há que referir que este é um estudo unicêntrico acerca de uma classe de neoplasias relativamente raras. Tal facto faz com que o presente estudo incida sobre uma amostra relativamente pequena, de 103 casos, que, apesar do longo período de follow-up, vê o seu poder discriminativo de análise diminuído.

Conclusão

Este estudo permitiu concluir que, à semelhança de outros trabalhos já publicados sobre sarcomas de tecidos moles, a margem cirúrgica negativa enquanto fator isolado, não está associado com a sobrevivência livre de recidiva local ou sobrevivência global. Todavia, quando analisada em conjunto com outras variáveis, achou-se deveras uma correlação entre a obtenção de margens cirúrgicas negativas e melhores outcomes de recidiva local. Apesar disso, tal não se verificou na análise relativa à sobrevivência global.

Do mesmo modo foi verificado que há outros fatores que influenciam estes outcomes, como é o caso da idade, do tamanho tumoral maior que 15cm, alguns subtipos histológicos e a presença de recidiva local ou metastática, no caso da sobrevivência global, e a margem cirúrgica, em particular se macroscopicamente positiva, e a utilização de quimioterapia adjuvante, quando se considera a sobrevivência livre de recidiva local.

Bibliografia

1. Saltus CW, Calingaert B, Candrilli S, Lorenzo M, D'yachkova Y, Otto T, et al. Epidemiology of Adult Soft-Tissue Sarcomas in Germany. *Sarcoma*. 2018;2018:1–11.
2. Mastrangelo G, Coindre J-M, Ducimetière F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay J-Y, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: A population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5339–48.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019: Cancer Statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019 Jan;69(1):7–34.
4. Pollock RE, Maki RG. "Introduction to soft tissue sarcoma". In: Amin BM. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Chicago: Springer; 2017.
5. Dickie C, Gupta A, Pollock R, O'Sullivan B. "Soft Tissue". In: O'Sullivan B. *Manual of Clinical Oncology*. 9th edition. New Dohli: Aptara Inc.; 2015.
6. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
7. Vos M, Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P, van Leenders GJLH, Normantowicz M, Leczyk A, et al. Differences in recurrence and survival of extremity liposarcoma subtypes. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018 Sep;44(9):1391–7.
8. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *European Journal of Cancer*. 2013 Feb;49(3):684–95.
9. Sambri A, Bianchi G, Righi A, Ferrari C, Donati D. Surgical margins do not affect prognosis in high grade myxofibrosarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016 Jul;42(7):1042–8.
10. Scoccianti G, Ranucci V, Frenos F, Greto D, Beltrami G, Capanna R, et al. Soft tissue myxofibrosarcoma: A clinico-pathological analysis of a series of 75 patients with emphasis on the epithelioid variant: Soft Tissue Myxofibrosarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2016 Jul;114(1):50–5.
11. Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Annals of Oncology*. 2017 Nov 1;28(11):2852–9.
12. Bastiaannet E, Groen H, Jager P., Cobben DC., van der Graaf WT., Vaalburg W, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2004 Feb;30(1):83–101.
13. Buck AK, Herrmann K, Buschenfelde CM z., Juweid ME, Bischoff M, Glatting G, et al. Imaging Bone and Soft Tissue Tumors with the Proliferation Marker [18F]Fluorodeoxythymidine. *Clinical Cancer Research*. 2008 May 15;14(10):2970–7.
14. Andersen KF, Fuglo HM, Rasmussen SH, Petersen MM, Loft A. Volume-Based F-18 FDG PET/CT Imaging Markers Provide Supplemental Prognostic Information to Histologic Grading in Patients With High-Grade Bone or Soft Tissue Sarcoma: *Medicine*. 2015 Dec;94(51):e2319.
15. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;17.
16. Kachroo P, Pak PS, Sandha HS, Lee C, Elashoff D, Nelson SD, et al. Single-Institution, Multidisciplinary Experience with Surgical Resection of Primary Chest Wall Sarcomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012 Mar;7(3):552–8.
17. Hoang K, Gao Y, Miller BJ. The Variability in Surgical Margin Reporting in Limb Salvage Surgery for Sarcoma. *Iowa Orthop J*. 2015;35:181–186.

18. Nurkin SJ, Kane JM. Margin Status, Local Recurrence, and Survival: Correlation or Causation? *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2012 Apr;21(2):255–67.
19. Coindre J-M, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchre D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 May 15;91(10):1914–26.
20. Tang Y-W, Lai C-S. The Significance of Close but Negative Excision Margin for Treatment of Soft-Tissue Sarcoma: *Annals of Plastic Surgery*. 2012 Dec;69(6):633–6.
21. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1996 Mar;14(3):859–68.
22. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *Journal of Clinical Oncology*. 1998 Jan;16(1):197–203.
23. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcoma of the Extremity: 20-year Follow-Up of a Randomized Prospective Trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2014 Aug;21(8):2484–9.
24. Stucky C-CH, Wasif N, Ashman JB, Pockaj BA, Gunderson LL, Gray RJ. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: IORT in Retroperitoneal Sarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2014 Jun;109(8):798–803.
25. Willeumier JJ, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, Laitinen M, Pollock R, Aston W, et al. Individualised risk assessment for local recurrence and distant metastases in a retrospective transatlantic cohort of 687 patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a multistate model. *BMJ Open*. 2017 Feb;7(2):e012930.
26. Carbó-Laso E, Sanz-Ruiz P, Calvo-Haro JA, Cuervo-Dehesa M, Pérez-Mañanes R, Mediavilla-Santos L, et al. Intraoperative radiotherapy for extremity soft-tissue sarcomas: can long-term local control be achieved? *International Journal of Clinical Oncology*. 2017 Dec;22(6):1094–102.
27. García-Jiménez A, Trullols-Tarragó L, Peiró-Ibáñez A, Gracia-Alegría I. Análisis de resultados en cirugía de revisión de márgenes de sarcomas de partes blandas. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2016 Nov;60(6):366–71.
28. Pretell-Mazzini J, Barton MD, Conway SA, Temple HT. Unplanned Excision of Soft-Tissue Sarcomas: Current Concepts for Management and Prognosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2015 Apr;97(7):597–603.
29. Jones DA, Shideman C, Yuan J, Dusenbery K, Carlos Manivel J, Ogilvie C, et al. Management of Unplanned Excision for Soft-Tissue Sarcoma With Preoperative Radiotherapy Followed by Definitive Resection: *American Journal of Clinical Oncology*. 2016 Dec;39(6):586–92.
30. Kainhofer V, Smolle MA, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Maurer-Ertl W, Gerger A, et al. The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016 Jun;42(6):899–906.
31. Osaka S, Sugita H, Osaka E, Yoshida Y, Ryu J. Surgical Management of Malignant Soft Tissue Tumours in Patients Aged 65 Years or Older. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2003 Jun;11(1):28–33.
32. Potter BK, Hwang PF, Forsberg JA, Hampton CB, Graybill JC, Peoples GE, et al. Impact of Margin Status and Local Recurrence on Soft-Tissue Sarcoma Outcomes: *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2013 Oct;95(20):e151.
33. Harati K, Kirchhoff P, Behr B, Daigeler A, Goertz O, Hirsch T, et al. Soft tissue sarcomas of the distal lower extremities: A single-institutional analysis of the

- prognostic significance of surgical margins in 120 patients. *Oncology Reports*. 2016 Aug;36(2):863–70.
34. Harati K, Goertz O, Pieper A, Daigeler A, Joneidi-Jafari H, Niggemann H, et al. Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It. *The Oncologist*. 2017 Nov;22(11):1400–10.
 35. Sambri A, Bianchi G, Cevolani L, Donati D, Abudu A. Can radical margins improve prognosis in primary and localized epithelioid sarcoma of the extremities? *Journal of Surgical Oncology*. 2018 May;117(6):1204–10.
 36. Abdelfatah E, Guzzetta AA, Nagarajan N, Wolfgang CL, Pawlik TM, Choti MA, et al. Long-term outcomes in treatment of retroperitoneal sarcomas: A 15 year single-institution evaluation of prognostic features: Retroperitoneal Sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. 2016 Jul;114(1):56–64.
 37. Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, Kane G, Rodler ET, Loggers ET, et al. A Contemporary Large Single-Institution Evaluation of Resected Retroperitoneal Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2014 Jul;21(7):2150–8.
 38. Stahl JM, Corso CD, Park HS, An Y, Rutter CE, Han D, et al. The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017 Jan;43(1):168–74.
 39. Mattavelli D, Miceli R, Radaelli S, Mattavelli F, Cantù G, Barisella M, et al. Head and neck soft tissue sarcomas: prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution. *Annals of Oncology*. 2013 Aug;24(8):2181–9.
 40. Shiu MH, Hajdu SI, Fortner JG. Surgical Treatment of 297 Soft Tissue Sarcomas of the Lower Extremity: *Annals of Surgery*. 1975 Nov;182(5):597–602.
 41. Pradhan A, Grimer RJ, Abudu A, Tillman RM, Carter SR, Jeys L, et al. Epithelioid sarcomas: How important is loco-regional control? *European Journal of Surgical Oncology*. 2017 Sep;43(9):1746–52.
 42. Assi T, Cavalcanti A, Le Cesne A, Faron M, Honart JF, Hadiji A, et al. Neoadjuvant isolated limb perfusion in newly diagnosed untreated patients with locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities: the Gustave Roussy experience. *Clinical and Translational Oncology [Internet]*. 2019 Jan 17 [cited 2019 Apr 19]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-019-02034-w>
 43. Jakob J, Smith HG, Wilkinson MJ, Pencavel T, Miah AB, Thomas JM, et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. *Clinical Sarcoma Research [Internet]*. 2018 Dec [cited 2019 Apr 19];8(1). Available from: <https://clinicalsarcomaresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13569-018-0098-6>
 44. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Acta Oncologica*. 2013 May;52(4):793–802.
 45. Cable MG, Randall RL. Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2016 Oct;25(4):677–95.
 46. Bergamaschi L, Bisogno G, Manzitti C, D'Angelo P, Milano GM, Scagnellato A, et al. Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with malignant peripheral nerve sheath tumors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018 Feb;65(2):e26816.
 47. Farid M, Demicco EG, Garcia R, Ahn L, Merola PR, Cioffi A, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *The Oncologist*. 2014 Feb 1;19(2):193–201.
 48. Bradford D, Kim A. Current Treatment Options for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Current Treatment Options in Oncology [Internet]*. 2015 Mar [cited 2019 Apr 19];16(3). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-015-0328-6>
 49. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncology* 2010; 11: 983–91

50. Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, et al. Epithelioid Sarcoma: Prognostic Factors and Survival in a Series of Patients Treated at a Single Institution. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Nov 14;14(12):3542–51.
51. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma: Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma. *Cancer*. 2016 Oct;122(19):2952–60.
52. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do Surgical Margin and Local Recurrence Influence Survival in Soft Tissue Sarcomas? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2010 Nov;468(11):3003–11.
53. Carli M, Ferrari A, Mattke A, Zanetti I, Casanova M, Bisogno G, et al. Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Nov 20;23(33):8422–30.
54. Fiore M, Ford S, Callegaro D, Sangalli C, Colombo C, Radaelli S, et al. Adequate Local Control in High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremity Treated with Surgery Alone at a Reference Centre: Should Radiotherapy Still be a Standard? *Annals of Surgical Oncology*. 2018 Jun;25(6):1536–43.
55. Ahmad R, Jacobson A, Hornicek F, Haynes AB, Choy E, Cote G, et al. The Width of the Surgical Margin Does Not Influence Outcomes in Extremity and Truncal Soft Tissue Sarcoma Treated With Radiotherapy. *The Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1269–76.

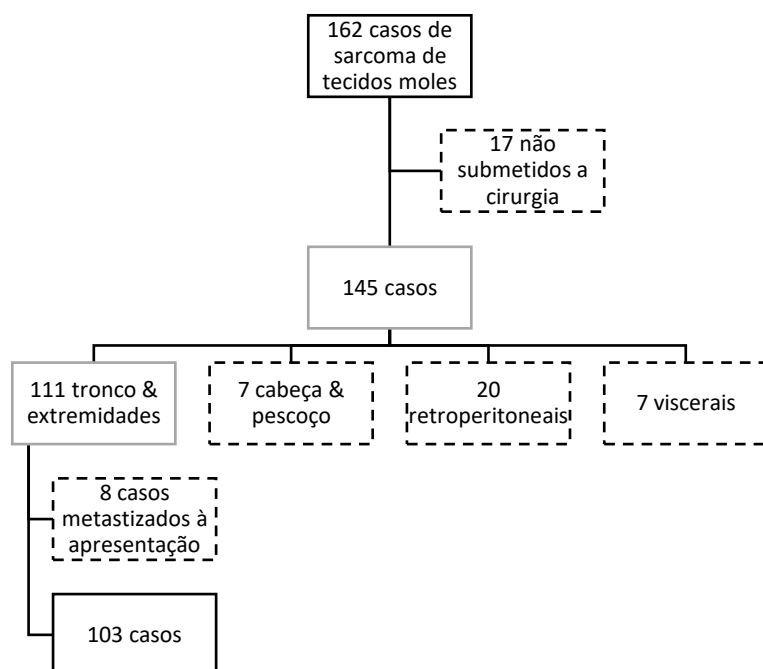


Figura 1. Diagrama de fluxo do estudo para a seleção da coorte.

Tabela I. Análise descritiva da amostra. (BNP – Baínhas Nervosas Periféricas; TFMS – Tumor Fibroso Solitário Maligno; SOE – Sem outra especificação; SPI – Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado)

VARIÁVEL		FREQUÊNCIA (N)	PERCENTAGEM (%)	MEDIANA (ANOS)	INTERVALO INTERQUARTIS (ANOS)
IDADE		103	100%	61,70	47,80 – 72,30
SEXO	Masculino	56	54,4%	-	-
	Feminino	47	45,6%	-	-
	Total	103	100%	-	-
TIPO HISTOLÓGICO	Lipossarcoma	26	25,2%	-	-
	Sarcoma Sinovial	22	21,4%	-	-
	Mixofibrossarcoma	12	11,7%	-	-
	SPI	10	9,7%	-	-
	Leiomiossarcoma	9	8,7%	-	-
	Sarcoma SOE	7	6,8%	-	-
	Tumor Maligno BNP	6	5,8%	-	-
	Rabdomiossarcoma	3	2,9%	-	-
	Fibrossarcoma	2	1,9%	-	-
	Condrossarcoma	2	1,9%	-	-
	Sarcoma Epitelióide	2	1,9%	-	-
	TFMS	1	1,0%	-	-
	Angiossarcoma	1	1,0%	-	-
	Total	103	100%	-	-
GRAU HISTOLÓGICO	G1	22	21,4%	-	-
	G2	15	14,6%	-	-
	G3	66	64,1%	-	-
	Total	103	100%	-	-
TAMANHO TUMORAL	T1	28	27,2%	-	-
	T2	38	36,9%	-	-
	T3	20	19,4%	-	-
	T4	17	16,5%	-	-
	Total	103	100%	-	-
MARGEM CIRÚRGICA	R0	77	74,8%	-	-
	R1	5	4,9%	-	-
	R2	21	20,4%	-	-
	Total	103	100%	-	-
QT NEOADJUVANTE	Sim	3	2,9%	-	-
	Não	100	97,1%	-	-
	Total	103	100%	-	-
RT NEOADJUVANTE	Sim	0	0%	-	-
	Não	103	100%	-	-
	Total	103	100%	-	-
QT ADJUVANTE	Sim	19	18,4%	-	-
	Não	84	81,6%	-	-
	Total	103	100%	-	-
RT ADJUVANTE	Sim	61	59,2%	-	-
	Não	42	40,8%	-	-
	Total	103	100%	-	-
SOBREVIVÊNCIA GLOBAL	Vivo	75	72,8%	-	-
	Óbito	28	27,2%	2,32	0,96 – 4,25
	Total	103	100%	-	-
RECIDIVA LOCAL	Com Recidiva Local	23	22,3%	2,09	0,82 – 3,83
	Sem Recidiva Local	80	77,7%	-	-
	Total	103	100%	-	-
PROGRESSÃO METASTÁTICA	Com Progressão Metastática	17	16,5%	2,05	0,88 – 3,96
	Sem Progressão Metastática	86	83,5%	-	-
	Total	103	100%	-	-
PROGRESSÃO DE DOENÇA	Com Progressão de Doença	36	35,0%	1,74	0,63 – 3,50
	Sem Progressão de Doença	67	65,0%	-	-
	Total	103	100%	-	-
TEMPO DE FOLLOW-UP		103	100%	3,22	1,49 – 6,28

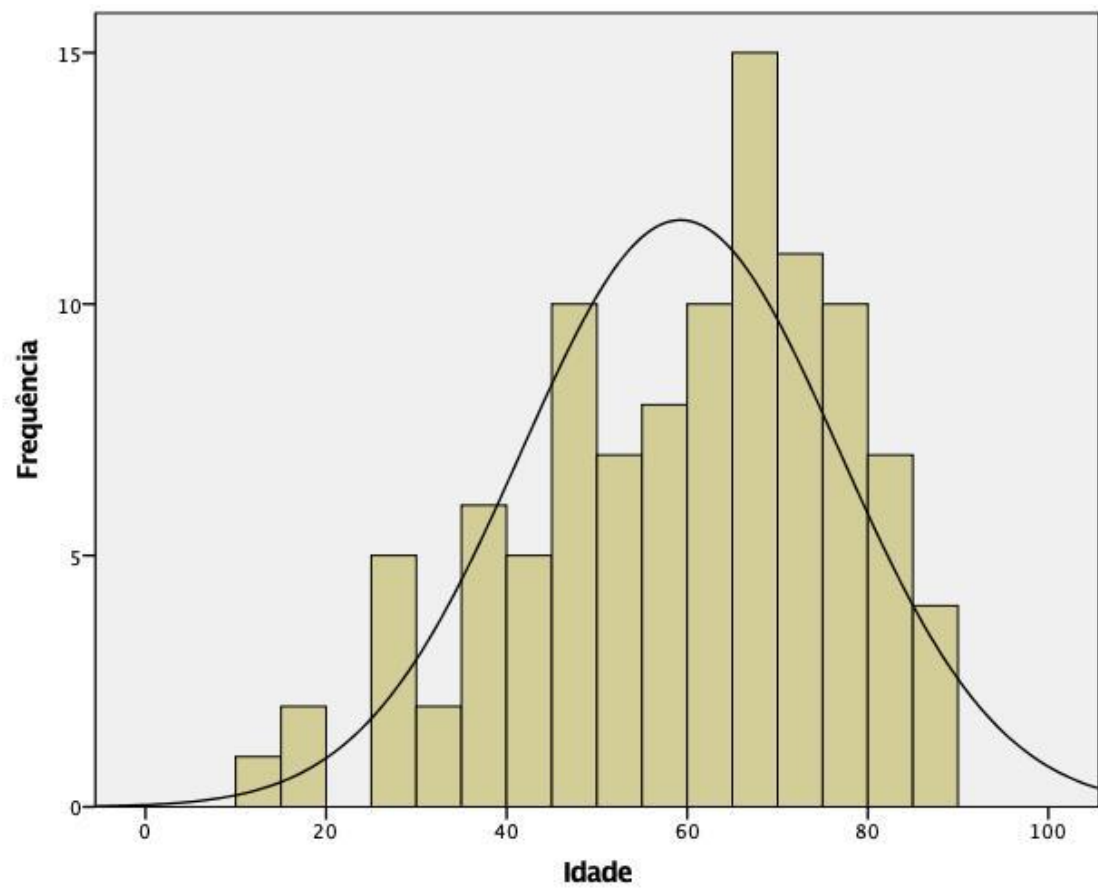


Figura 2. Histograma da idade ao diagnóstico.

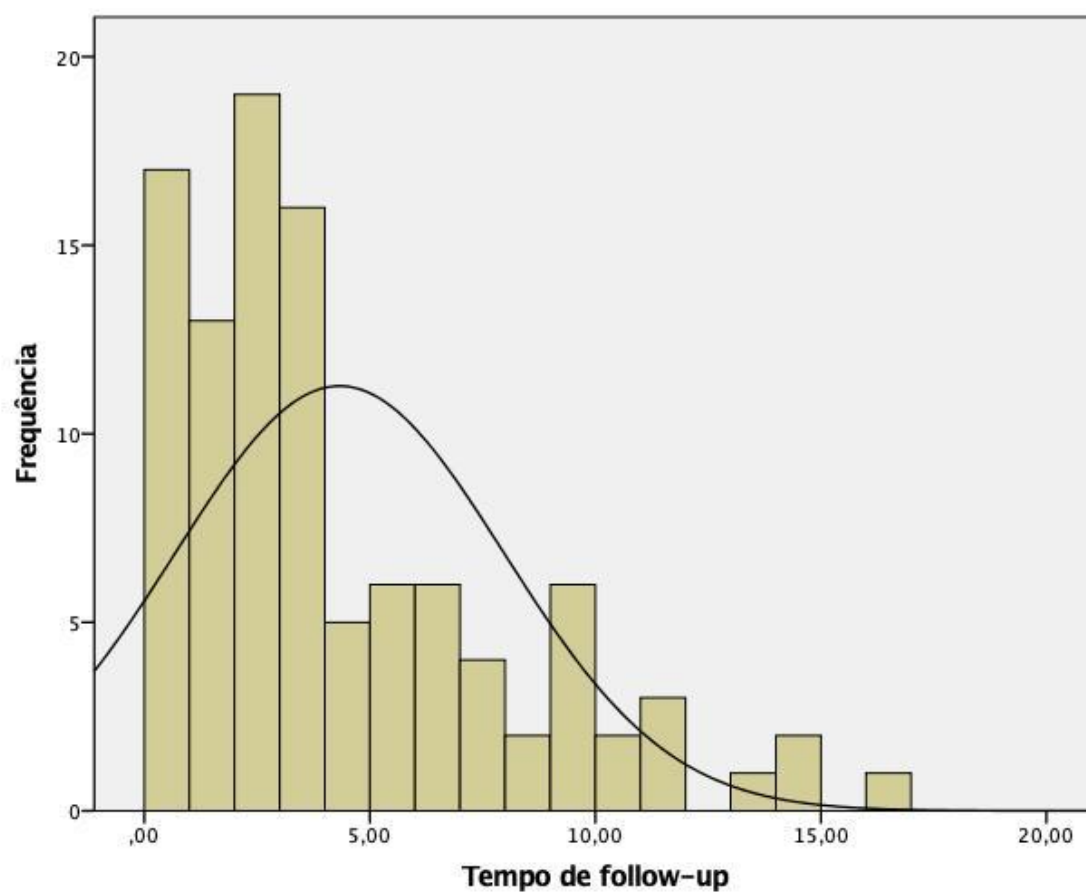


Figura 3. Histograma do tempo de follow-up.

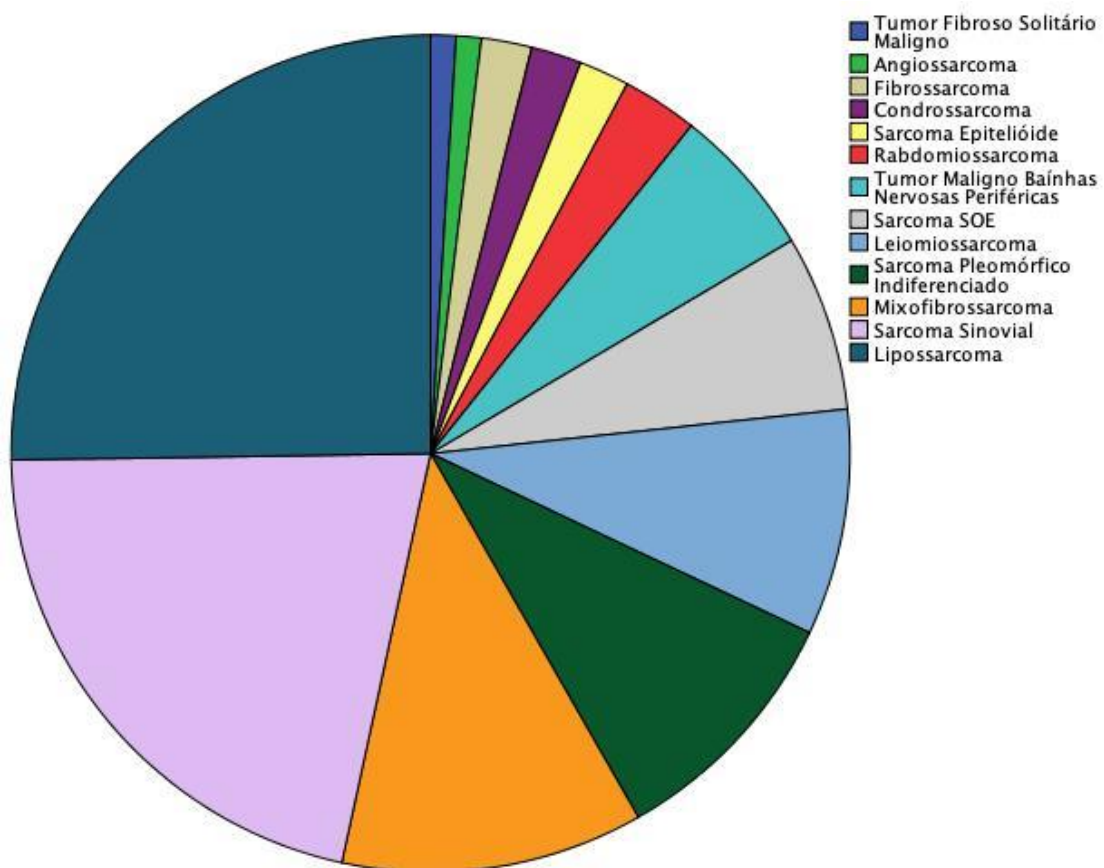


Figura 4. Distribuição dos diferentes subtipos histológicos na amostra.

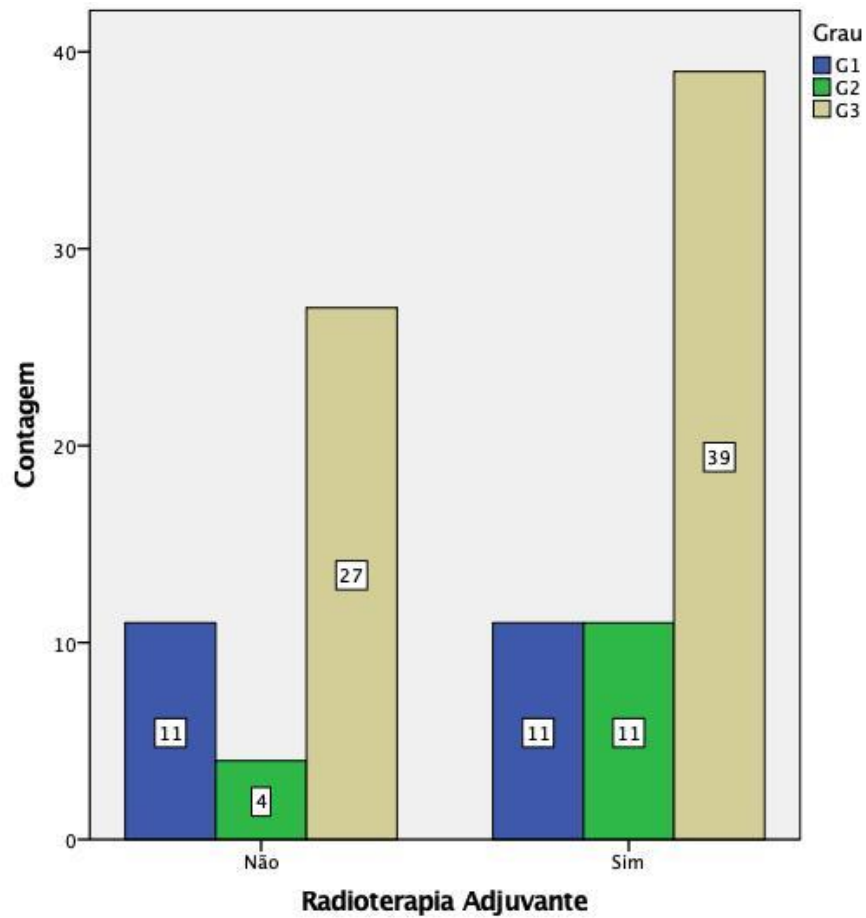


Figura 5. Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre o grau histológico e o recurso a radioterapia adjuvante.

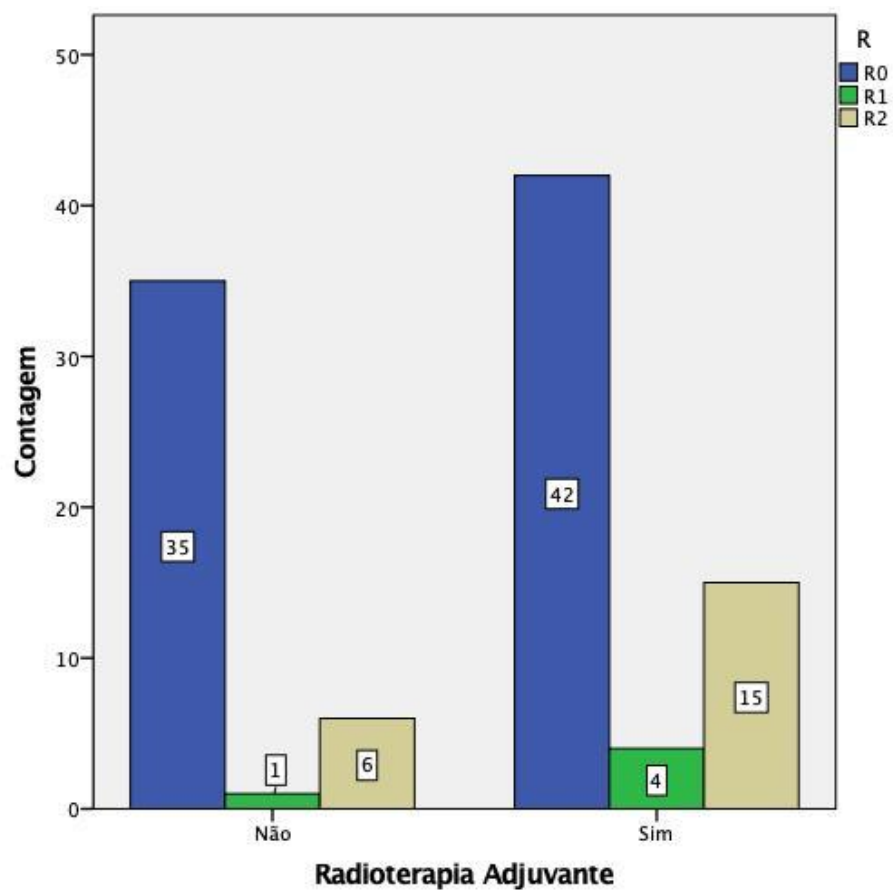


Figura 6. Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre as margens cirúrgicas e o recurso a radioterapia adjuvante.

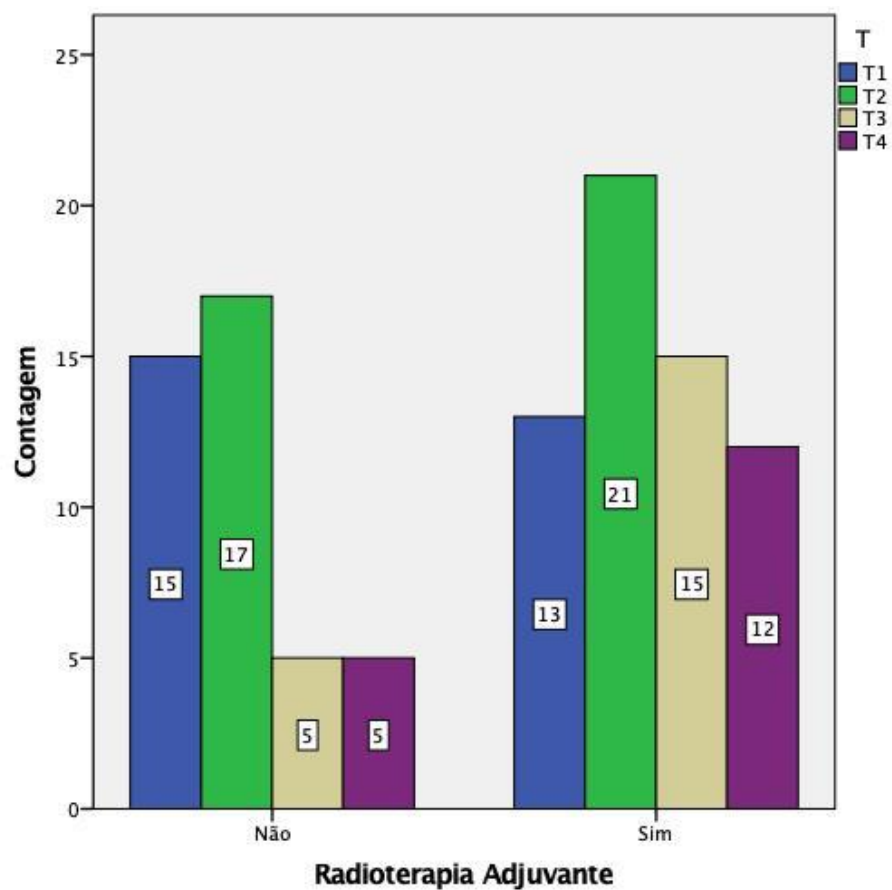


Figura 7. Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre o tamanho tumoral e o recurso a radioterapia adjuvante.

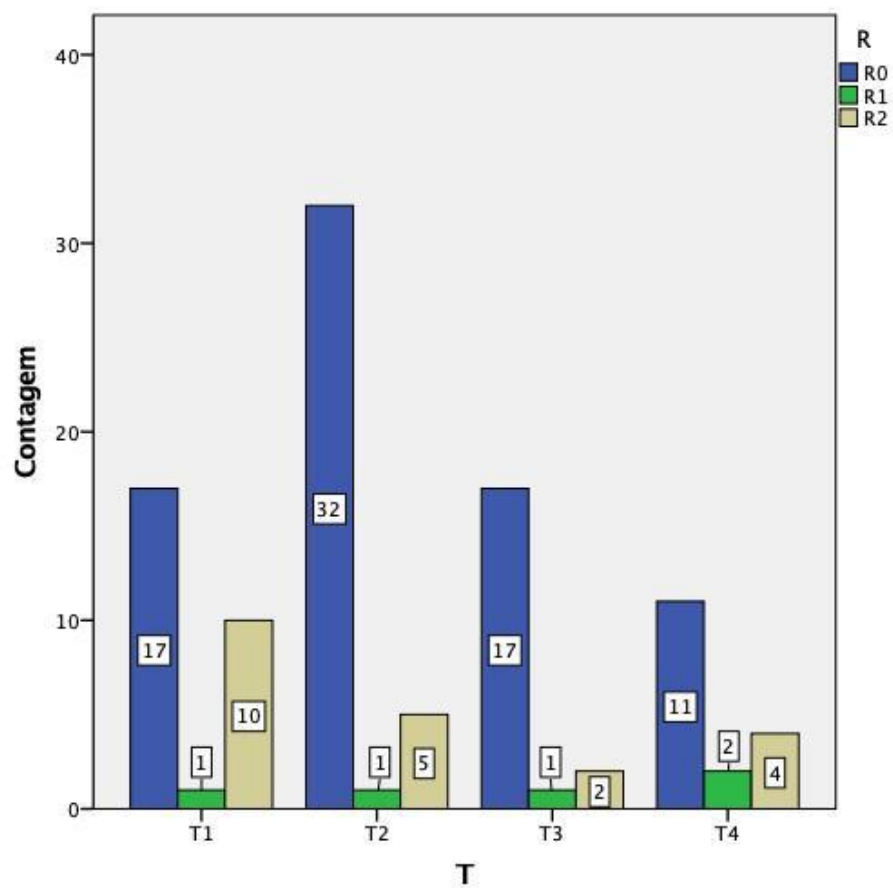


Figura 8. Gráfico de barras agrupados da tabulação cruzada entre a margem cirúrgica e o tamanho tumoral.

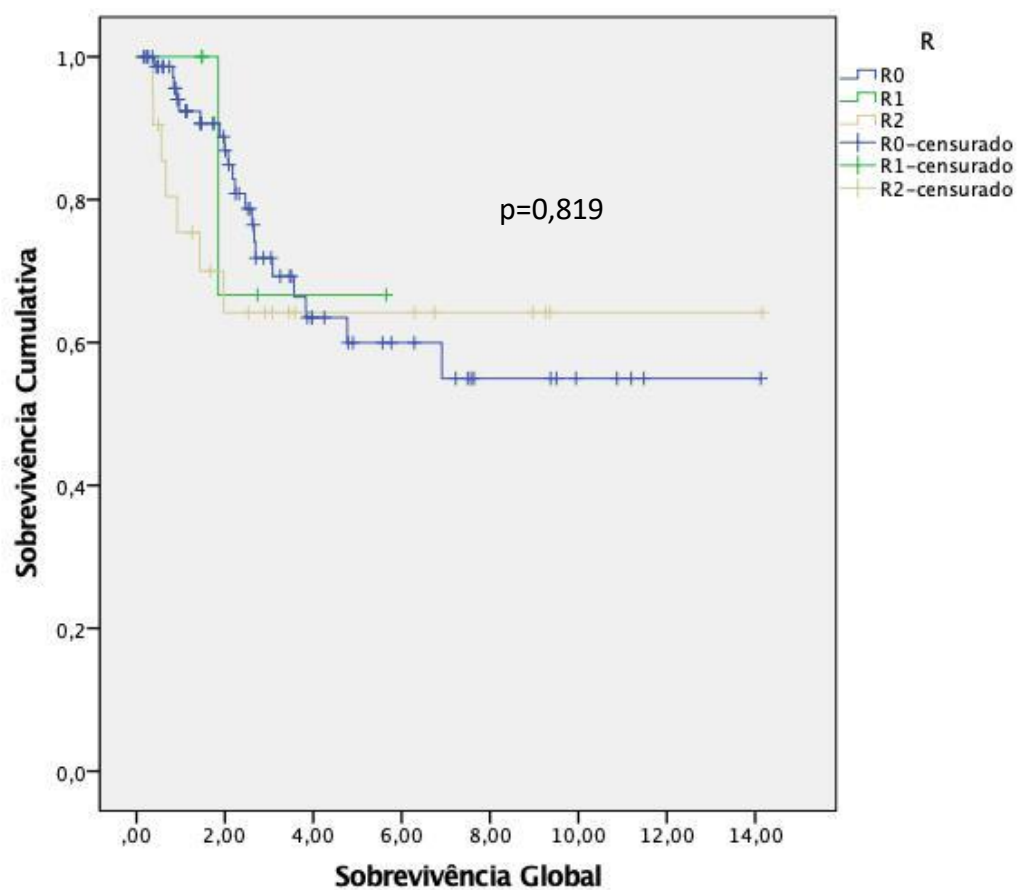


Figura 9. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência global, incluindo doentes com e sem progressão metastática.

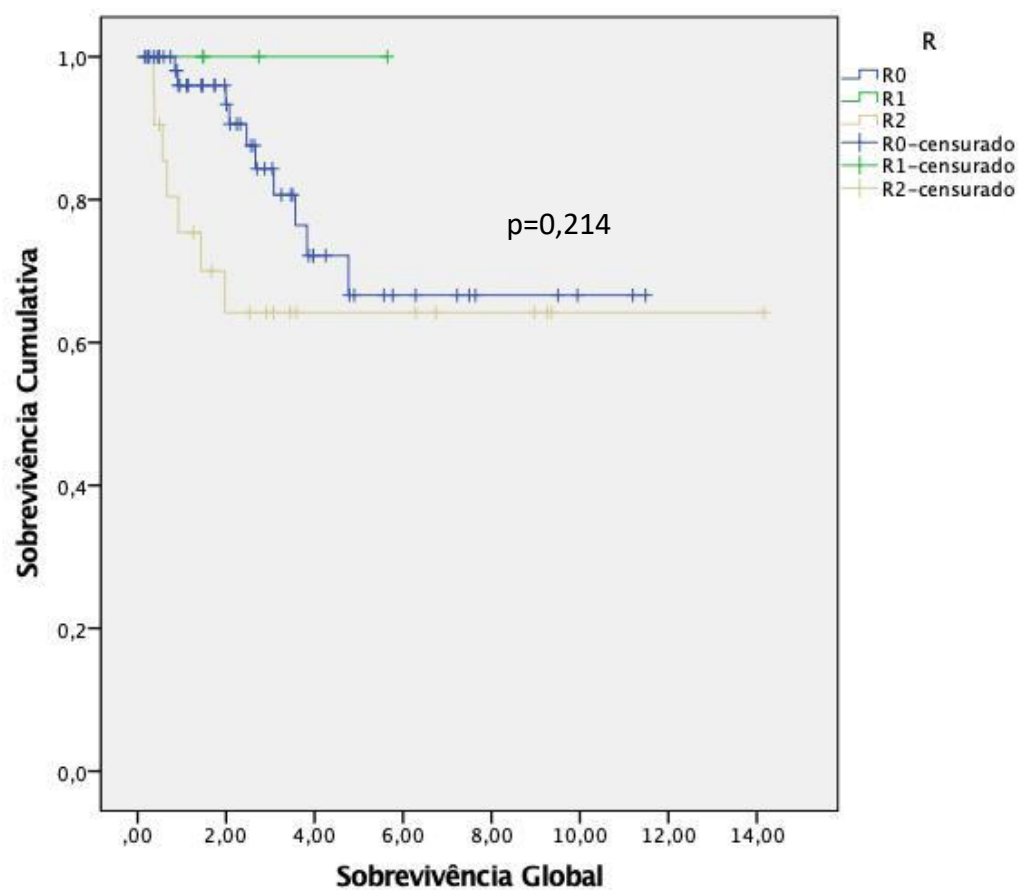


Figura 10. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência global, incluindo apenas os doentes sem progressão metastática.

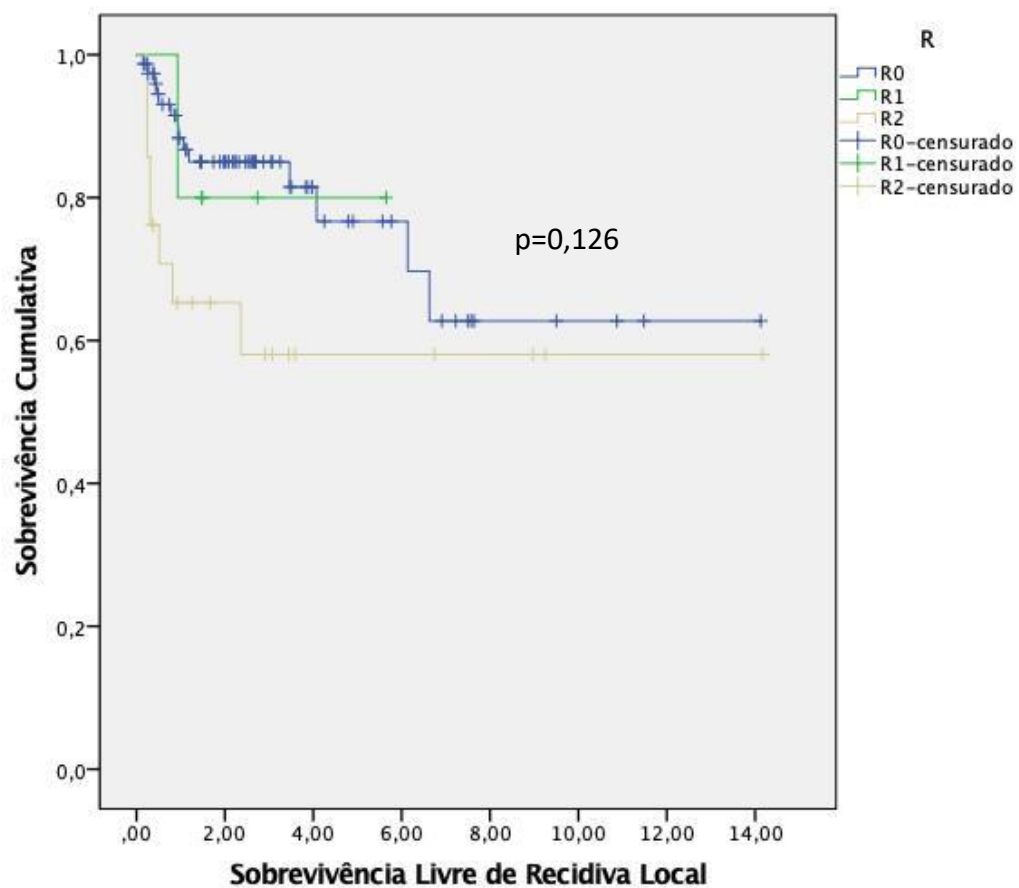


Figura 11. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência livre de recidiva local, incluindo doentes com e sem progressão metastática.

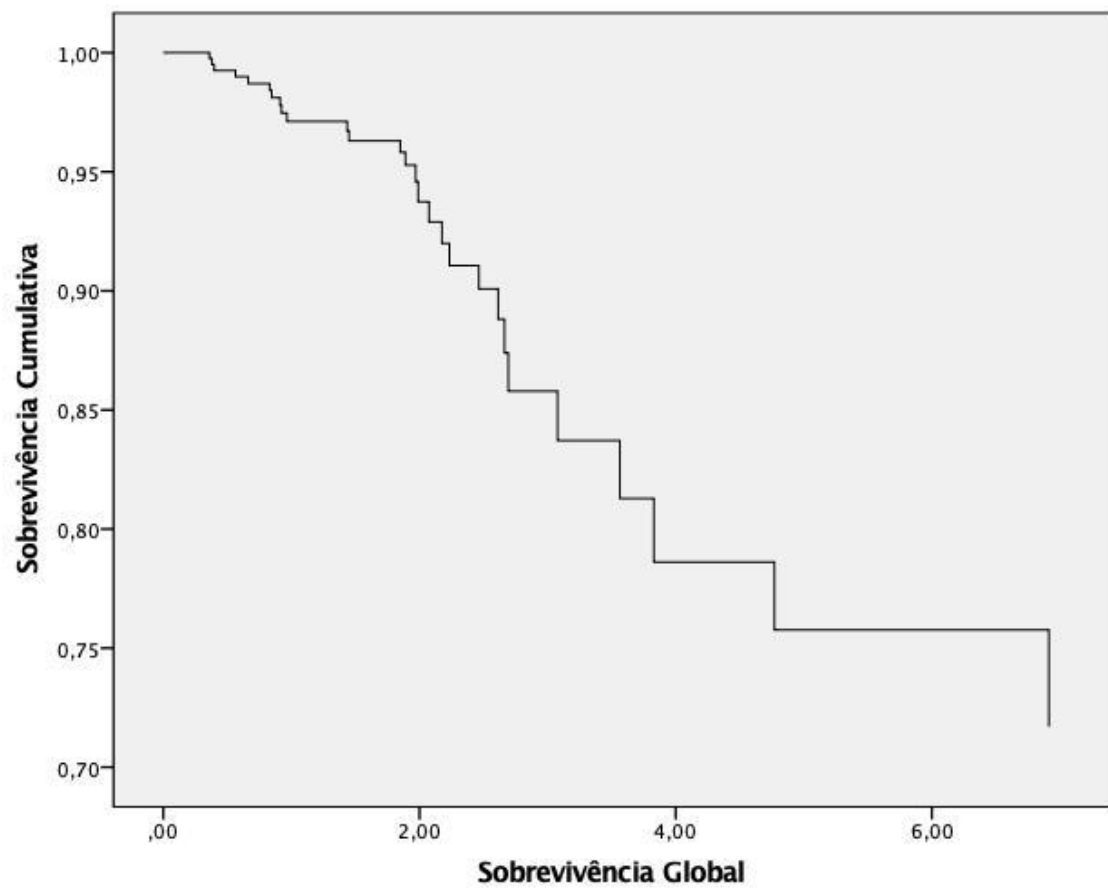


Figura 12. Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência global.

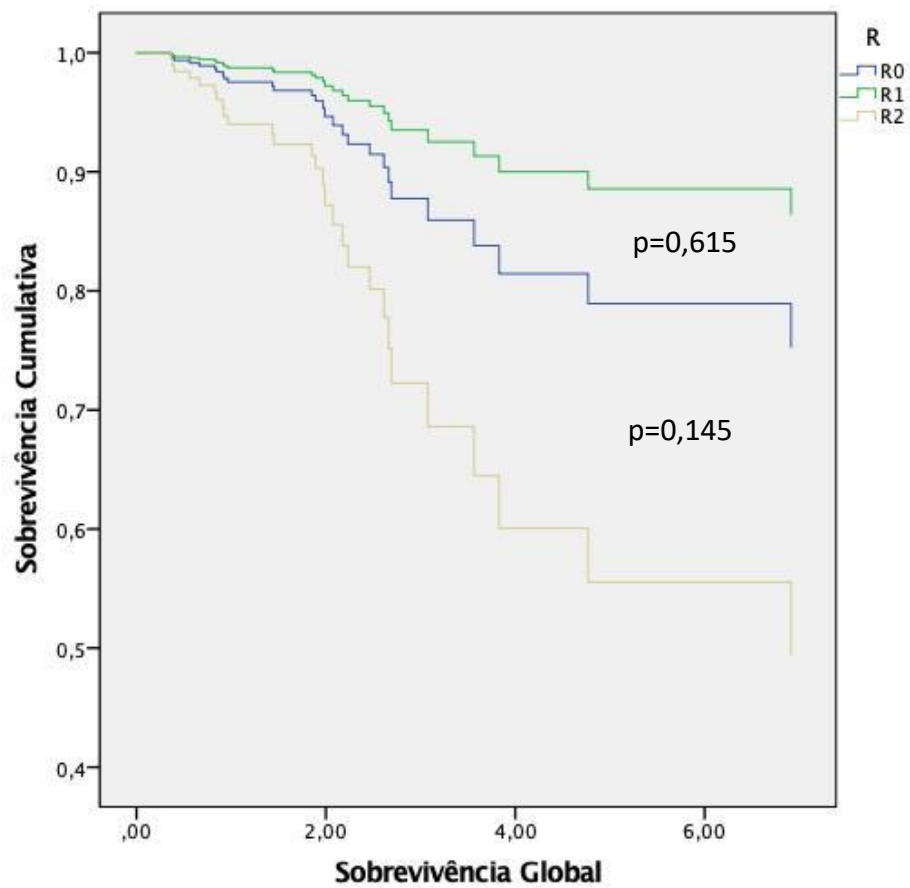


Figura 13. Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência global, separado tendo em conta as diferentes margens cirúrgicas obtidas.

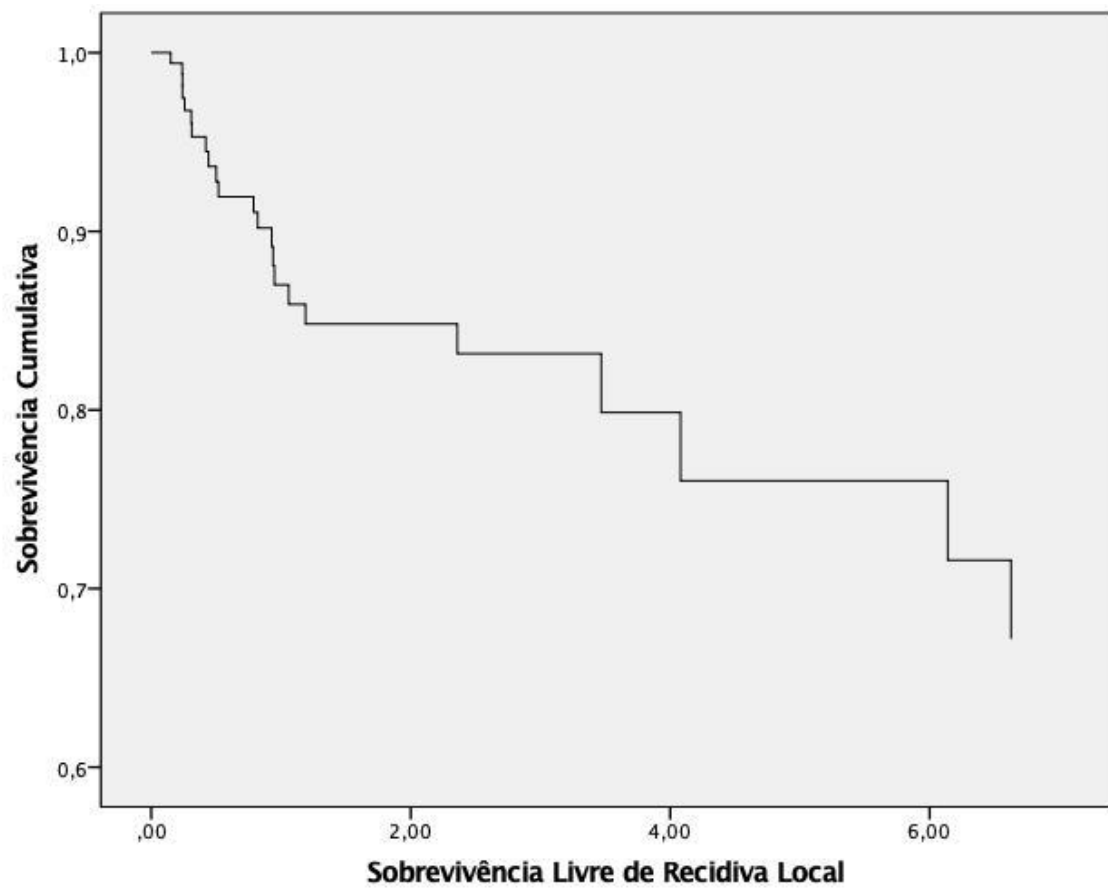


Figura 14. Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência livre de recidiva local.

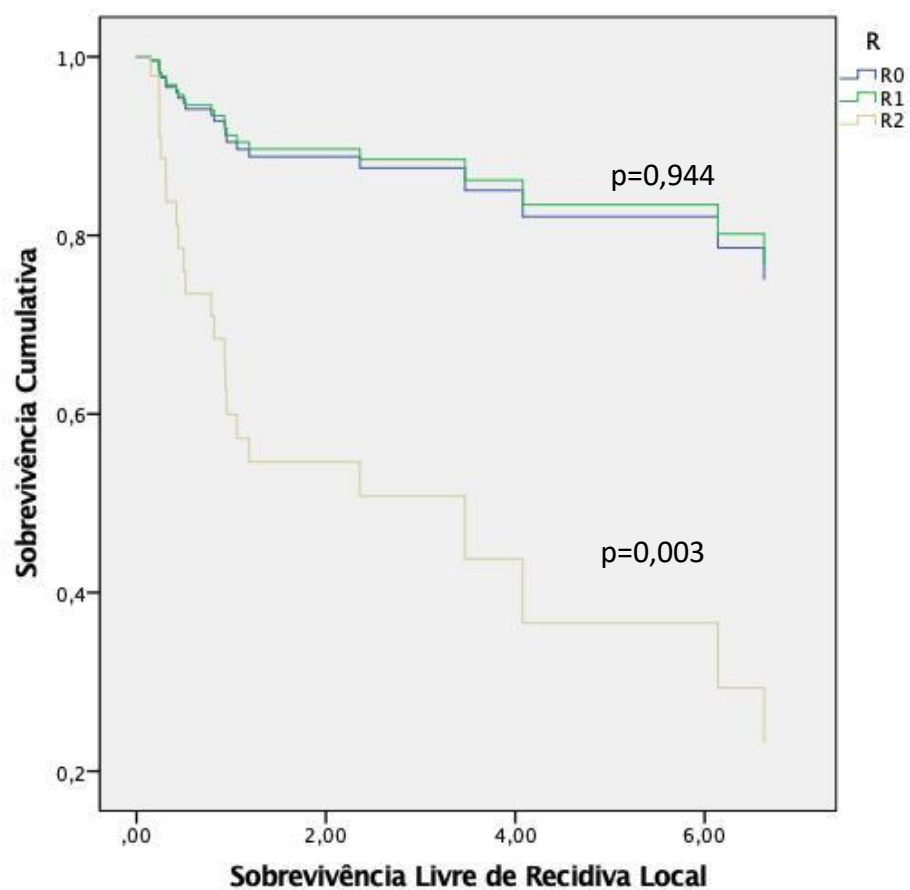


Figura 15. Gráfico de função de sobrevivência na média das co-variáveis para a sobrevivência livre de recidiva local, separado tendo em conta as diferentes margens cirúrgicas obtidas.

Tabela II. Tabela com os resultados da análise multivariável com regressão de Cox relativos à sobrevivência global. (IC – Intervalo de confiança; BNP – Baínhas Nervosas Periféricas; TFSM – Tumor Fibroso Solitário Maligno; SOE – Sem outra especificação; SPI – Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado)

VARIÁVEL	HAZARD RATIO	IC 95%	SIGNIFICÂNCIA (P)
SEXO	1,180	[0,405-3,439]	0,762
IDADE	1,050	[1,020-1,081]	0,001
TIPO HISTOLÓGICO	Lipossarcoma	-	0,185
	Sarcoma Sinovial	0,899	[0,274-2,953]
	Leiomiossarcoma	1,171	[0,236-5,812]
	SPI	2,042	[0,575-7,255]
	Tumor Maligno BNP	4,796	[1,344-17,118]
	Sarcoma SOE	1,825	[0,367-9,086]
	Fibrossarcoma	2,201	[0,262-18,502]
	Mixofibrossarcoma	1,153	[0,230-5,777]
	Condrossarcoma	<0,001	-
	Rabdomiossarcoma	<0,001	-
	Sarcoma Epitelióide	18,177	[1,840-179,556]
	TFSM	<0,001	-
	Angiossarcoma	12,121	[1,354-108,524]
GRAU	G1	-	0,460
	G2	3,127	[0,487-20,063]
	G3	2,375	[0,489-11,528]
TAMANHO TUMORAL	T1	-	0,076
	T2	1,373	[0,330-5,716]
	T3	1,503	[0,289-7,821]
	T4	5,459	[1,174-25,391]
MARGEM CIRÚRGICA	R0	-	0,285
	R1	0,513	[0,038-6,897]
	R2	2,485	[0,730-8,453]
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	<0,001	-	0,980
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE	1,576	[0,478-5,192]	0,455
RADIOTERAPIA ADJUVANTE	0,943	[0,354-2,515]	0,907
RECIDIVA LOCAL	3,391	[1,324-8,689]	0,011
RECIDIVA METASTÁTICA	4,151	[1,398-12,327]	0,010

Tabela III. Tabela com os resultados da análise multivariável com regressão de Cox relativos à sobrevivência livre de recidiva local. (IC – Intervalo de confiança; BNP – Baínhas Nervosas Periféricas; TFSM – Tumor Fibroso Solitário Maligno; SOE – Sem outra especificação; SPI – Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado)

VARIÁVEL	HAZARD RATIO	IC 95%	SIGNIFICÂNCIA (P)	
SEXO	0,557	[0,198-1,564]	0,267	
IDADE	1,021	[0,991-1,051]	0,167	
TIPO HISTOLÓGICO	Lipossarcoma	-	0,024	
	Sarcoma Sinovial	1,371	[0,417-4,510]	0,604
	Leiomiossarcoma	0,593	[0,069-5,083]	0,634
	SPI	1,634	[0,389-6,857]	0,502
	Tumor Maligno BNP	4,568	[1,068-19,536]	0,040
	Sarcoma SOE	<0,001	-	0,987
	Fibrossarcoma	2,336	[0,266-20,552]	0,444
	Mixofibrossarcoma	0,493	[0,057-4,254]	0,520
	Condrossarcoma	<0,001	-	0,991
	Rabdomiossarcoma	<0,001	-	0,989
	Sarcoma Epitelióide	52,607	[7,249-381,796]	<0,001
	TFSM	<0,001	-	0,992
	Angiossarcoma	12,190	[1,327-111,998]	0,027
GRAU	G1	-	0,575	
	G2	2,561	[0,432-15,190]	0,301
	G3	1,946	[0,402-9,428]	0,408
TAMANHO TUMORAL	T1	-	0,884	
	T2	1,534	[0,403-5,835]	0,531
	T3	1,799	[0,376-8,609]	0,463
	T4	1,791	[0,332-9,656]	0,498
MARGEM CIRÚRGICA	R0	-	0,012	
	R1	0,918	[0,084-10,052]	0,944
	R2	5,095	[1,733-14,978]	0,003
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	0,770	[0,079-7,504]	0,822	
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE	3,877	[1,153-13,033]	0,028	
RADIOTERAPIA ADJUVANTE	0,522	[0,205-1,330]	0,173	