

SARCOMAS CUTÂNEOS – DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Sónia Fernandes¹, Gabriela Marques Pinto², Cecília Moura³, Ana Afonso⁴, Jorge Cardoso⁵

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, IPOLFG – Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

⁴Director de Serviço de Anatomia Patológica/Head of Pathology Department, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

⁵Director de Serviço de Dermatologia e Venereologia/Head of Dermatology and Venereology Department, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

RESUMO – O diagnóstico dos sarcomas cutâneos é desafiante, devido à complexidade e heterogeneidade deste grupo de lesões, cuja apresentação nos tecidos superficiais (pele e tecido celular subcutâneo) impõe diagnóstico diferencial obrigatório com tumores benignos e processos inflamatórios. Apesar de serem tumores pouco frequentes alguns tipos assumem grande importância por serem localmente invasivos, com elevada morbi-mortalidade associada, taxas de recidiva local e metastização significativas.

Os autores apresentam cinco casos clínico-patológicos de sarcomas cutâneos – sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxantoma atípico, leiomiossarcoma e angiossarcoma – e fazem uma breve revisão da literatura sobre os tipos de sarcoma cutâneo com maior interesse na Dermatologia, salientando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos particulares.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da pele; Sarcoma, Sarcoma de Kaposi; Dermatofibrossarcoma protuberans; Fibroxantoma atípico, Leiomiossarcoma; Angiossarcoma; Lipossarcoma, Neoplasia da bainha do nervo periférico.

CUTANEOUS SARCOMA – FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

ABSTRACT – The clinical diagnosis of cutaneous sarcomas is not an easy task, mainly due to their complex and heterogeneous nature. Differential diagnosis may be difficult because there is substantial overlap of clinical features between a sarcoma that develop in superficial tissues (skin and subcutaneous tissue) and benign neoplasm and inflammatory dermatoses. Although not frequent, some types of cutaneous sarcomas have great importance, as they can be associated with recurrence, aggressive local growth or metastasis, and can present high morbi-mortality rates.

The authors report five clinical-pathological cases of cutaneous sarcomas – Kaposi's sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans, atypical fibroxanthoma, leiomyosarcoma and angiosarcoma. A review of the relevant literature about cutaneous sarcomas with particular interest to dermatologists is presented, and we highlight some important clinical, laboratorial, histological and therapeutic findings.

KEY-WORDS – Skin neoplasms; Sarcoma; Sarcoma, Kaposi; Dermatofibrosarcoma; Histiocytoma, benign fibrous; Leiomyosarcoma; Hemangiosarcoma; Liposarcoma; Nerve sheath neoplasms.

Artigo Original

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Junho/June 2012; Aceite/Accepted – Agosto/August 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Sónia Fernandes

Serviço de Dermatologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência n.º 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: soniaff@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A designação sarcoma, derivada do Grego *sarkos* (carne) e *oma* (tumor), compreende um grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimatosas que se divide em dois tipos principais: sarcomas ósseos primários e sarcoma de partes moles (nos quais se incluem os sarcomas cutâneos)^{1,2}.

Vários factores de risco e agentes etiológicos têm sido associados ao desenvolvimento de determinados sarcomas cutâneos e de partes moles, tais como, exposição a radiação ionizante, exposição ocupacional a químicos (cloreto de vinilo, dioxinas, pesticidas, arsénico), linfedema, infecção pelo vírus herpes tipo 8 (HHV8), síndromes genéticas (doença de von Recklinghausen, síndrome de Gardner, retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni), traumatismo, mas a maior parte dos casos surge espontaneamente. Nos últimos anos têm sido descritas alterações citogenéticas subjacentes, não só alterações específicas de características citogenéticas e cariótipos simples (genes de fusão e mutações pontuais) mas também alterações inespecíficas com cariótipos complexos³.

Em termos epidemiológicos existem poucos estudos que avaliem a prevalência dos sarcomas cutâneos. Numa análise de 12114 casos de sarcomas cutâneos e de partes moles realizada nos Estados Unidos entre 1992 e 2004 por Rouhani *et al.* foram identificados 71,1% de casos com sarcoma de Kaposi, 18,4% dermatofibrossarcoma protuberans, 5,3% fibroxantoma atípico, 2,2% leiomiossarcoma, 1,6% angiossarcoma e 0,2% lipossarcoma⁴.

O diagnóstico dos sarcomas cutâneos é desafiante devido à complexidade e heterogeneidade deste grupo de lesões, cuja apresentação nos tecidos superficiais (pele e tecido celular subcutâneo) impõe diagnóstico diferencial obrigatório com tumores benignos e processos inflamatórios. Apesar de serem tumores pouco frequentes, alguns tipos assumem grande importância por serem localmente invasivos, terem elevada morbimortalidade associada, taxas de recidiva local e metastização significativas, sendo que tipos diferentes de sarcomas podem ter abordagens terapêuticas também diferentes^{2,5,6}.

Os autores apresentam 5 casos clínico-patológicos de sarcomas cutâneos – sarcoma de Kaposi, dermatofibrossarcoma protuberans, fibroxantoma atípico, leiomiossarcoma e angiossarcoma – e fazem uma breve revisão da literatura sobre os tipos de sarcoma cutâneo com maior interesse na Dermatologia, salientando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos particulares.

Sarcoma de Kaposi

Caso 1: Doente com 59 anos de idade, caucasóide, submetida a duplo transplante hepático e renal cerca de 9 meses antes da observação em Consulta de Dermatologia, a cumprir terapêutica imunossupressora com ciclosporina e prednisolona. Foi observada por múltiplas pápulas e nódulos violáceos dispersos pelos membros e região cervical com algumas semanas de evolução. O exame histopatológico da biópsia cutânea revelou uma proliferação fusocelular que desenhava espaços vasculares angulosos em fenda; a positividade

Artigo Original

para o CD31 que confirmou a diferenciação vascular e a marcação nuclear com anti-HHV8 corroboraram o diagnóstico de sarcoma de Kaposi. (Fig. 1) O estudo complementar excluiu envolvimento de órgão. Foi proposta revisão e alteração da terapêutica imunossupressora, tendo sido efectuado *switch* de ciclosporina para sirolimus, com melhoria clínica e regressão das lesões ao fim de um mês.

Com natureza endotelial (fenotipo vascular e/ou linfático) e relação com infecção pelo HHV8⁷, persistem

dúvidas quanto à verdadeira natureza destes tumores vasculares – neoplásica vs hiperplásica. Descrito inicialmente em 1872 por Moritz Kaposi, distinguem-se 4 tipos clínicos diferentes de sarcoma de Kaposi^{8,9}: i) **clássico** – máculas e pápulas violáceas, com curso indolente, que podem evoluir para placas/nódulos, tipicamente localizadas nas extremidades distais dos membros inferiores de homens caucasóides com idade superior a 50 anos; ii) **endémico Africano** – predomina em homens adultos da África Equatorial e tem os subgrupos nodular, florido, infiltrativo e linfadenopático; iii) **iatrogénico associado a imunodepressão** – clinicamente semelhante ao sarcoma de Kaposi forma clássica, ocorre particularmente em indivíduos submetidos a transplante de órgão e iv) **epidémico associado à síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) / infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)** – forma agressiva rapidamente progressiva que frequentemente envolve o tronco, linha média da face e mucosa oral e que está associada a estádios avançados de imunodepressão.

A histopatologia não varia com o tipo de sarcoma de Kaposi mas sim com o estádio da lesão. Para além da atipia citológica mínima em todos os estádios, os aspectos mais característicos são: a) **mácula/mancha** – proliferação de vasos angulosos na derme superior que se distribuem paralelamente à epiderme e são revestidos por células endoteliais aplanadas, muitas vezes com o característico, mas não exclusivo, «sinal do promontório» (em que os anexos e os vasos pré-existentz fazem protusão nos vasos sanguíneos recém-formados) ao qual se associa infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos; b) **placa** – angio-proliferação mais compacta que envolve a derme profunda e por vezes o tecido celular subcutâneo; c) **nódulo** – proliferação fusocelular tumoriforme que mantém os espaços vasculares angulosos a par de áreas sólidas e d) **formas agressivas** – lesões infiltrativas com carácter sarcomatoso óbvio e redução do componente vascular^{10,11}.

O estudo imunohistoquímico permite o diagnóstico diferencial com outros tumores vasculares, metástases de carcinoma e proliferações hematolinfopoiéticas. Na caracterização do sarcoma de Kaposi usam-se marcadores pan-endoteliais como o CD31 e o CD34 e também o anti-HHV8^{10,11}.

Nas lesões solitárias está indicada a exérese cirúrgica ou vinblastina intra-lesional. As lesões superficiais podem ser tratadas com criocirurgia, laser, terapêutica fotodinâmica com administração intra-lesional do agente fotossensibilizante ou terapêutica tópica com alitretinoína na fase de mancha. Na doença multifocal

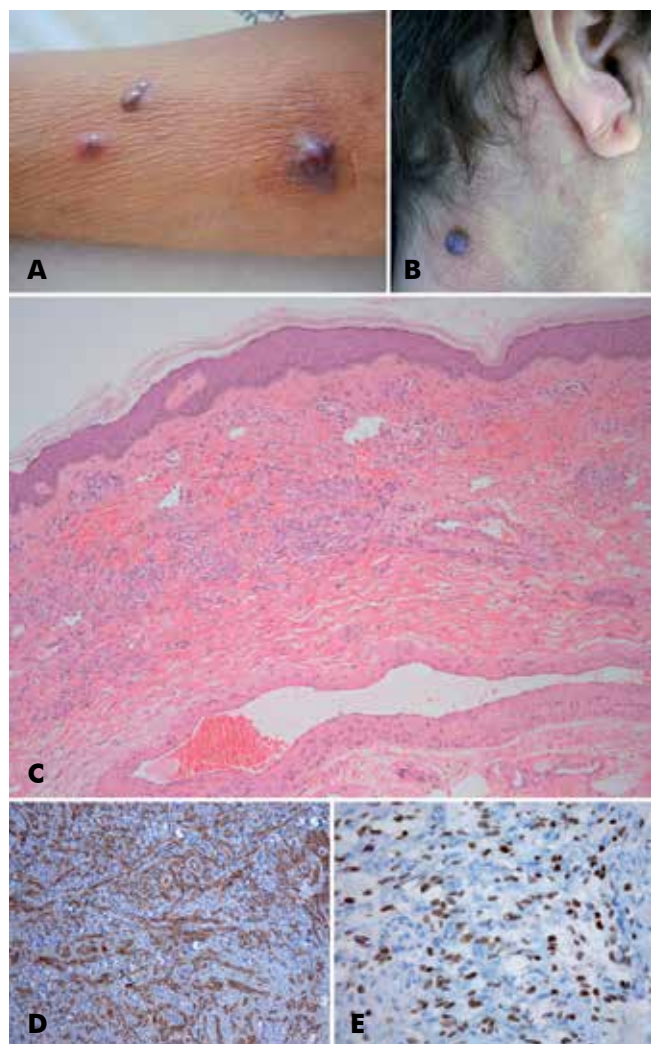


Fig 1 - Caso 1: Sarcoma de Kaposi – (A) e (B) Fotografias clínicas da doente. (C) Exame histológico de biópsia realizada no dorso do pé, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade para CD31. (E) Exame imunohistoquímico com marcação nuclear com anti-HHV8.

Artigo Original

localizada e na cavidade oral o tratamento é a radioterapia, que é extremamente eficaz. Na doença multifocal rapidamente progressiva com envolvimento visceral deve ser utilizada quimioterapia. Outras terapêuticas serão indicadas em casos particulares, tais como interferon α , inibidores da angiogénese (talidomida), terapêutica anti-retroviral nos doentes com infecção VIH, diminuição da dose de imunossupressão ou substituição nos doentes transplantados^{2,8,9,12}.

O prognóstico é variável consoante o tipo de sarcoma de Kaposi, mas em todos se verificam elevadas taxas de recidiva. Durante o curso da doença pode ocorrer envolvimento das mucosas, gânglios linfáticos e visceral (em particular pulmão e tubo digestivo), com pior resposta ao tratamento. Destacam-se os tipos endémico Africano florido e infiltrativo com comportamento mais agressivo e o tipo linfadenopático com curso fulminante pela disseminação visceral, que afecta principalmente crianças. O sarcoma de Kaposi associado à SIDA/VIH tem um curso mais rápido do que a forma clássica, com disseminação multifocal^{2,9}.

Dermatofibrossarcoma Protuberans

Caso 2: Doente do sexo masculino, com 63 anos de idade, caucasóide, com antecedentes irrelevantes. Foi observado em consulta de Dermatologia por nódulo pruriginoso no tronco (região médio-dorsal) com 5 cm de diâmetro, referindo cerca de 5 anos de evolução e aumento progressivo das dimensões. Não tinha adenomegalias nem organomegalias palpáveis e o restante exame objectivo era normal. Foi realizada biópsia cutânea que permitiu identificar infiltração neoplásica da derme média e profunda por uma população de células fusiformes com pleomorfismo moderado, dispostas em turbilhões, sem necrose; actividade mitótica de 3 mitoses por 10 campos de grande ampliação. O estudo de imunohistoquímica revelou positividade com o CD34. Foi estabelecido o diagnóstico de dermatofibrossarcoma protuberans. (Fig. 2) Os restantes exames complementares não revelaram outras alterações. O doente foi submetido a cirurgia ablativa completa da lesão, com margens de 30mm e reconstrução do defeito cirúrgico com enxerto de pele fina (área dadora da coxa esquerda). Aos 19 meses de seguimento o doente permanece sem evidência de recidiva local ou metastização.

Inicialmente reconhecido por Taylor em 1890, foi descrito por Darier em 1924 e designado dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) pela primeira vez em 1925 por Hoffmann. Tem histogénese incerta – fibrohistiocítico, puramente fibroblástico ou com diferenciação

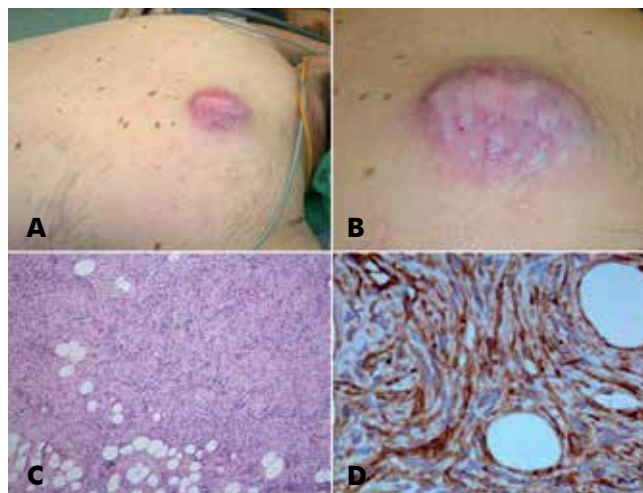


Fig. 2 - Caso 2: Dermatofibrossarcoma protuberans – (A) e (B) Fotografias clínicas do doente. (C) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade para CD34.

neural – e discutem-se entre os seus eventuais factores causais o traumatismo, cicatrizes pós-queimadura ou vacinação, sendo que alterações citogenéticas a nível dos cromossomas 17 e 22 (que envolvem o gene do colagénio tipo I alfa 1 – COL1A1 – no cromossoma 17 e o gene do factor de crescimento derivado das plaquetas B – PDGFB – no cromossoma 22) desempenham um papel primordial no desenvolvimento deste tumor^{2,5,13,14}.

Mais comum na raça negra, o DFSP surge habitualmente na 3ª-4ª décadas de vida¹⁵. Desenvolve-se maioritariamente no tronco e com menor frequência na região proximal dos membros^{5,15}. O tumor é na maior parte dos casos solitário e assintomático, apresentando-se como uma placa infiltrada de cor rosada ou nódulo com crescimento lento e por vezes com tendência para crescimento exofítico⁵. São raras as descrições de DFSP na infância e DFSP congénito¹⁶.

Histologicamente caracteriza-se por uma proliferação de células fusiformes na derme e no tecido celular subcutâneo; as células dispõem-se tipicamente num padrão “estoriforme”, denso, com invasão do tecido celular subcutâneo, num padrão em “favo de mel”. A actividade mitótica das células tumorais é tipicamente baixa. Na marcação imunohistoquímica há positividade para o CD34 e vimentina^{17,18}. Em alguns tumores é possível identificar melanócitos fortemente pigmentados, variante conhecida como DFSP pigmentado (Tumor de Bednar)^{15,19}. A variante fibrossarcomatosa tem padrão arquitectural em “espinha de arenque”, idêntico ao

Artigo Original

observado no fibrossarcoma, é frequentemente CD34 negativa e pode ter um comportamento biológico mais agressivo do que o DFSP comum, por ter maior potencial metastático²⁰.

No diagnóstico diferencial incluem-se sobretudo lesões benignas como quelóides ou dermatofibroma e outros tumores mesenquimatosos como os das bainhas nervosas. As biópsias incisionais de dimensões reduzidas podem não permitir diagnóstico correcto, principalmente se forem superficiais e não demonstrarem o carácter infiltrativo do tumor.

A terapêutica é cirúrgica: exérese local com margem de segurança de 2-4cm e que deve incluir a fascia; mas, sempre que for possível realizá-la, a cirurgia micrográfica de Mohs é desejável, por permitir o controlo das margens cirúrgicas^{21,22}. Em casos particulares pode ser benéfico realizar radioterapia adjuvante ou instituir mesilato de imatinib (Gleevec®), um potente inibidor de várias proteínas cinases incluindo o PDGF, com bons resultados na doença avançada metastática ou nas lesões irresssecáveis^{5,14,23}.

Em termos de prognóstico, a tendência para recidiva local pode chegar até 75% nos três anos após cirurgia convencional, sendo francamente menor quando se realiza cirurgia micrográfica de Mohs²². A metastização é rara e ocorre sobretudo quando a excisão inicial é inadequada (4% metastização pulmonar; 1% gânglios linfáticos), mas pode chegar a 20% nos casos com transformação fibrossarcomatosa^{5,24}. Uma abordagem multidisciplinar optimiza os resultados oncológicos e reconstrutivos, minimizando o risco de recidiva local e a morbilidade funcional e cosmética associada à excisão cirúrgica²⁵.

Fibroxantoma Atípico

Caso 3: Doente do sexo feminino, 85 anos de idade, caucasóide, com cardiopatia isquémica, diabetes mellitus tipo 2, doença Parkinson e *status* pós carcinoma colo do útero submetida a radioterapia local sem progressão da doença. Foi observada por nódulo ulcerado com aproximadamente 30mm de diâmetro, assintomático, na região pré-auricular esquerda, cujo tempo de evolução era desconhecido. Sem adenomegalias nem organomegalias palpáveis. Na biópsia cutânea identificou-se uma proliferação neoplásica pleomórfica, predominantemente fusocelular, ocupando a derme, com atipia citológica, actividade mitótica visível e infiltrado inflamatório linfocitário. O estudo imunohistoquímico revelou positividade com vimentina e actina músculo liso; foi negativo com pan-queratina (AE1/AE3), proteína S100 e desmina. (Fig. 3)



Fig 3 - Caso 3: Fibroxantoma atípico – (A) Fotografia clínica da doente. (B) e (C) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (D) Exame imunohistoquímico com positividade com vimentina. (E) Exame imunohistoquímico com positividade com actina do músculo liso. (F) Exame imunohistoquímico negativo com pan-queratina (AE1/AE3). (G) Exame imunohistoquímico negativo com proteína S100.

Nos exames complementares realizados não foram identificadas alterações relevantes. Foi feito o diagnóstico de fibroxantoma atípico, realizada cirurgia convencional, com excisão completa da lesão com margens de 10mm e encerramento do defeito cirúrgico com retalho de rotação. Não se registaram sinais de recidiva loco-regional ou à distância no seguimento 18 meses após a cirurgia.

Denominado fibroxantoma atípico por Helwig em 1961, ocorre mais frequentemente na face, pavilhão auricular e região cervical de idosos, e tem como principal mecanismo patogénico a radiação ultravioleta, corroborado pela identificação de mutações do p53 nestas lesões²⁶⁻²⁸.

Clinicamente apresenta-se como um tumor solitário das áreas fotoexpostas, exofítico, eritematoso, ulcerado, com dimensões até 2-3 cm e crescimento rápido, com evolução habitualmente inferior a 6 meses^{26,29}.

Artigo Original

Histologicamente caracteriza-se por uma proliferação de células fusiformes atípicas, com pleomorfismo variado e células gigantes multinucleadas; a actividade mitótica é geralmente elevada, com figuras de mitose atípicas. Cresce na derme reticular e no tecido celular subcutâneo, com margens expansivas. Sobre o tumor observa-se uma epiderme atrófica, frequentemente ulcerada. O estudo imunohistoquímico demonstra positividade com vimentina, CD10, CD68 e CD99 e negatividade com CD34 – as células fusiformes são também fortemente positivas com actina do músculo liso e as células gigantes positivas com $\alpha 1$ -antiquimotripsina²⁸⁻³⁰.

No diagnóstico diferencial importa considerar o carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, granuloma piogénico, melanoma, carcinoma de células de Merkel ou metástase cutânea.

Tratando-se de um tumor de baixo grau de malignidade, a terapêutica de primeira linha consiste na excisão cirúrgica convencional, havendo alguns casos descritos tratados por cirurgia micrográfica de Mohs^{28,31}.

Em termos de prognóstico, pode ocorrer recidiva local em cerca de 7-9% dos casos e a metastização é rara e está relacionada com lesões mais profundas, invasão vascular ou linfática, necrose tumoral ou recidiva^{5,26,28}.

Leiomiossarcoma

Caso 4: Doente com 62 anos de idade, caucasóide, com antecedentes de CREST. Foi observada em consulta de Dermatologia por um tumor subcutâneo com aproximadamente 10cm maior eixo, doloroso, que moldava a superfície cutânea sem a alterar, localizado na face posterior da coxa direita, com aproximadamente 3 meses evolução. Sem adenomegalias nem organomegalias palpáveis. Na ecografia de partes moles e na ressonância magnética da coxa direita era visível uma lesão expansiva com estrutura sólida, heterogénea, hipoeogénica, vascularizada, com contacto anatómico com os grupos musculares bicípete femural e semi-tendinoso. A tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica não revelou evidência de metastização. Na biópsia cutânea identificou-se uma neoplasia mesenquimatosa pleomórfica, alternando áreas colagenizadas com outras mixóides, mais de 10 mitoses por 10 campos de grande ampliação e crescimento infiltrativo com envolvimento do tecido celular subcutâneo. No estudo imunohistoquímico observou-se positividade para desmina, actina do músculo liso e vimentina. (Fig. 4) Foi estabelecido o diagnóstico de sarcoma pleomórfico com diferenciação muscular lisa e a doente foi referenciada para a Consulta Multidisciplinar



Fig. 4 - Caso 4: Leiomiossarcoma – (A) Fotografia clínica da doente. (B) Ressonância magnética da coxa direita (C) e (D) Exame histológico de biópsia da lesão, com coloração hematoxilina-eosina. (E) Exame imunohistoquímico com positividade com desmina.

de Sarcomas do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. A terapêutica consistiu na realização de cirurgia com ressecção compartimental da coxa direita, sendo que o exame histopatológico da peça operatória revelou tratar-se de um leiomiossarcoma pleomórfico coincidente com margem profunda. Realizou radioterapia pós-operatória (66 Gy) sem intercorrências. No seguimento aos 2 anos e 6 meses pós-operatório não havia evidência de recidiva local ou metastização.

Artigo Original

O leiomiossarcoma é um sarcoma com diferenciação muscular lisa e de acordo com a localização pode dividir-se em dois tipos: i) **dérmico** (cuja patogenia parece envolver o músculo erector do pêlo) e ii) **subcutâneo** (com provável origem no músculo liso dos vasos)³².

Ocorre geralmente na idade adulta e envolve as superfícies extensoras das extremidades, tronco e raramente a face. Clinicamente caracteriza-se por um nódulo solitário profundo, com consistência elástica, e superfície cutânea normal, eritematosa ou hiperpigmentada. Por vezes tem crescimento rápido e ulceração. Pode existir dor, prurido ou parestesia associados. O tipo dérmico é habitualmente inferior a 20 mm e aderente ao plano profundo e o leiomiossarcoma subcutâneo tem dimensões maiores e é móvel^{5,32,33}.

Histologicamente caracteriza-se por feixes entrecruzados de células fusiformes; as células têm citoplasma eosinofílico e núcleos em forma de “charuto”. O grau de anaplasia (núcleos irregulares/bizarros e hipercromáticos, nucléolos proeminentes, actividade mitótica aumentada) é variável de tumor para tumor, assim como a presença de necrose. É importante identificar se o tumor é exclusivo da derme ou se invade o tecido celular subcutâneo, já que a localização tem importantes repercussões no prognóstico e na abordagem terapêutica. A maior parte dos tumores bem diferenciados expressa positividade para a actina músculo liso, vimentina e desmina; nas variantes pouco diferenciadas a marcação para a desmina pode perder-se^{5,33,34}.

No diagnóstico diferencial clínico incluem-se, entre outros, quistos, dermatofibroma, tumor dos anexos, lipoma ou outro sarcoma.

A terapêutica deve ser preferencialmente cirúrgica, por exérese local alargada com margens laterais e profundas amplas ou, com controlo de margens, usando a cirurgia micrográfica de Mohs. A cirurgia é normalmente seguida de radioterapia complementar.³⁵ Em casos particulares pode justificar-se a realização de tratamentos alternativos como a perfusão regional (perfusão isolada membro) com agentes quimioterapêuticos³⁶. Em tumores irrecsectáveis nos membros a terapêutica inicia-se pela perfusão hipertérmica do membro utilizando melphalan e factor de necrose tumoral (TNF), que induz necrose tumoral, seguida de ressecção cirúrgica alargada do tumor³⁷.

O prognóstico depende da localização, sendo que o leiomiossarcoma dérmico tem um prognóstico excelente após excisão completa. Pode recidivar localmente (até 33%) mas raramente metastiza, contrariamente ao leiomiossarcoma subcutâneo que tem taxas de recidiva de 50% e metastização em cerca de 40% dos casos (pulmão e gânglios linfáticos)^{38,39}.

Angiossarcoma

Caso 5: Doente do sexo masculino, 51 anos de idade, caucasóide, com linfedema crónico dos membros inferiores sem etiologia conhecida. Foi observado em consulta de Dermatologia por úlcera do terço inferior da perna esquerda que surgiu após resolução de episódio de erisipela desse membro. Identificou-se um tumor exofítico, com 3cm de diâmetro, cor eritemato-violácea, friável, com aproximadamente 1 mês evolução. No restante exame objectivo salienta-se linfedema exuberante dos membros inferiores, sem adenomegalias ou hepato-esplenomegalia palpáveis. Na biópsia cutânea observou-se uma proliferação neoplásica na derme reticular, com diferenciação vascular óbvia (fendas revestidas por células endoteliais atípicas e projecções papilares) e actividade mitótica elevada (18 mitoses por 10 campos de grande ampliação). O estudo imunohistoquímico demonstrou positividade para o CD31. Na TC da perna esquerda observaram-se, na face interna, 6 lesões sólidas heterogéneas (a maior na pele e no tecido celular subcutâneo e duas delas em contacto com a aponevrose do tendão de Aquiles sem plano de clivagem). (Fig. 5) Não havia evidência de metastização na TC cervico-toraco-abdomino-pélvica realizada. Foi estabelecido o diagnóstico de angiossarcoma e o doente foi referenciado para a Consulta Multidisciplinar de Sarcomas do IPO de Lisboa. A terapêutica realizada foi a cirurgia com amputação pelo terço inferior da coxa. O doente encontra-se em seguimento na Consulta de Dermatologia do IPO de Lisboa em articulação com a equipa multidisciplinar de Cirurgia Geral, Medicina Física e Reabilitação, Consulta da Dor e Consulta de Psicologia. Seis meses após a cirurgia não havia evidência de recidiva local ou metastização.

Inicialmente descritos por Caro e Stubenrauch em 1945, os angiossarcomas são tumores agressivos com diferenciação linfática/vascular, sendo a multifocalidade uma característica distintiva⁴⁰. Classicamente podem dividir-se em⁴⁰⁻⁴²: i) **angiossarcoma idiopático** (do idoso) – forma mais comum, que se apresenta habitualmente como uma placa equimótica / nódulo violáceo friável, por vezes com ulceração, localizado preferencialmente na cabeça e no pescoço; ii) **angiossarcoma secundário a linfedema crónico** – nódulo violáceo firme ou placa infiltrada num fundo edematoso, 90% dos casos ocorrem após mastectomia com esvaziamento ganglionar axilar, também designado síndrome de Stewart-Treves; iii) **angiossarcoma pós-radiação** – é uma entidade rara, na maior parte dos casos associada ao tratamento conservador do

Artigo Original

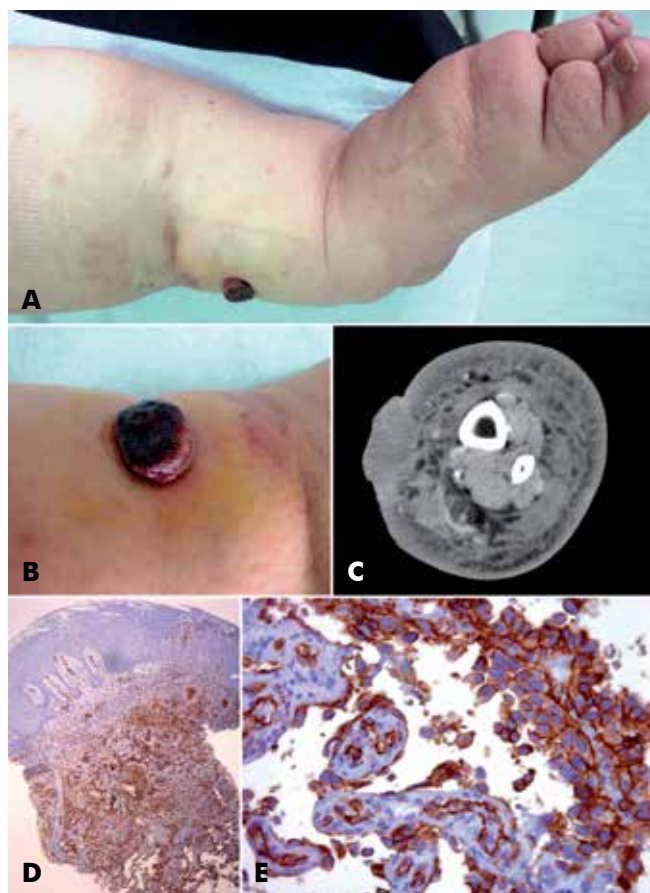


Fig. 5 - Caso 5: Angiossarcoma – (A) e (B) Fotografias clínicas do doente. (C) Tomografia computadorizada da perna esquerda. (D) e (E) Exame imunohistoquímico de biópsia da lesão com positividade para CD31.

carcinoma mama, que surge como placas infiltrativas ou nódulos à volta da área irradiada e iv) **angiossarcomas raros de baixo grau** (Angioendotelioma papilar endovascular, Hemangioendotelioma epitelióide, Hemangioendotelioma retiforme).

Histologicamente são neoplasias de limites infiltrativos, constituídas por fendas vasculares anastomosadas mais ou menos aparentes, com atipia citológica e actividade mitótica visível; pode haver proliferação sólida de células fusiformes e epitelióides. No estudo imunohistoquímico há positividade com marcadores vasculares CD31, CD34 e factor VIII^{5,41}.

O diagnóstico diferencial dos angiossarcomas inclui todos os tumores vasculares benignos, malformações vasculares e também melanoma e carcinoma.

A terapêutica consiste na cirurgia com margens amplas ou cirurgia compartimental. A radioterapia

pode ser utilizada como paliativa, muito embora não haja melhoria da sobrevida. Nos casos de neoplasia disseminada o tratamento passa pela quimioterapia e na doença loco-regional extensa quimioterapia com radioterapia adjuvante (tendo sido evidenciado benefício da terapêutica com doxorrubicina e paclitaxel na doença disseminada). Outros tratamentos são utilizados em menor escala, tais como como talidomida ou interferão α ^{5,42,43}.

Relativamente ao prognóstico, sendo um tumor com tendência para a multifocalidade, tem taxa de recidiva local aos 5 anos superior a 80% e sobrevida global mediana de 18-28 meses^{5,41,43}. A metastização é sobretudo pulmonar, hepática, ganglionar e esplénica; foram descritos alguns casos de metastização cardíaca e no sistema nervoso central. A amputação radical do membro melhora a sobrevida nos casos complicados de linfedema^{5,43}.

OUTROS SARCOMAS RELEVANTES EM DERMATOLOGIA

Lipossarcoma

O lipossarcoma é um tumor com diferenciação adiposa e foi originalmente descrito por R. Virchow em 1857⁴⁴. Aparece em adultos (idade média de 50 anos). Cresce predominantemente nos tecidos profundos, sendo mais frequente no retroperitонеu e nos membros inferiores⁴⁵. Os tumores com crescimento dérmico (aproximadamente 1% dos casos) aparecem sob a forma de nódulo subcutâneo que pode ter crescimento exofítico e são habitualmente indolores⁵. Há cinco tipos histológicos, todos eles podendo aparecer na derme, que têm em comum a presença de lipoblastos: **lipossarcoma bem diferenciado**; **lipossarcoma mixóide / de células redondas**; **lipossarcoma pleomórfico**; **lipossarcoma desdiferenciado**; **lipossarcoma misto**^{45,46}. O tipo histológico correlaciona-se com a evolução clínica. A maioria dos casos descritos surge de novo e associa-se a alterações cariotípicas características (por exemplo translocações recíprocas entre os cromossomas 12 e 16 nos lipossarcomas mixóides e de células redondas ou alterações no cromossoma 12 no lipossarcoma bem diferenciado)^{5,44,46}. As formas dérmicas são quase sempre da variante bem diferenciada. O diagnóstico histológico é realizado em hematoxilina-eosina. As técnicas de imunohistoquímica são usadas nos tipos histológicos pleomórfico ou desdiferenciado para exclusão de outros diagnósticos⁴⁵. A terapêutica preferencial consiste na excisão alargada, planeada

Artigo Original

após estudo imagiológico⁴⁷. Nas lesões profundas ou inoperáveis deve optar-se por quimioterapia com ou sem radioterapia adjuvante^{5,45,46}. O comportamento biológico dos diferentes tipos de lipossarcoma é variável, desde tumores localmente agressivos sem potencial metastático (lipossarcomas bem diferenciados) até tumores muito agressivos com risco significativo de disseminação sistémica (lipossarcomas pleomórficos e dediferenciados)^{45,46}.

Tumor Maligno Bainha Nervo Periférico

São tumores que se desenvolvem principalmente em neurofibromas, sendo que nos doentes com neurofibromatose tipo 1 (NF1) o risco cumulativo para ter este tipo de tumor ao longo da vida é de 10%⁴⁸. Os tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP) surgem habitualmente na idade adulta e predominam no tronco. Manifestam-se como um nódulo subcutâneo de crescimento lento, habitualmente assintomático^{5,48,49}. A dor é um sintoma variável, sendo mais prevalente nos doentes com NF1⁵. Histologicamente o TMBNP é uma proliferação de limites infiltrativos, constituída por células fusiformes atípicas com citoplasma claro e núcleo ondulado; podem existir áreas hipocelulares, mixóides alternando com áreas mais celulares; a atipia citológica pode ser marcada com figuras de mitose numerosas e muito atípicas⁴⁸⁻⁵⁰. A positividade para a proteína S100 característica dos tumores benignos desta mesma linhagem facilita o diagnóstico, apesar do marcador estar ausente em cerca de 50% das neoplasias de alto grau de malignidade⁴⁸. O diagnóstico diferencial inclui tumores benignos (neurofibroma, lipoma) e outros sarcomas. O diagnóstico final requer a identificação da origem anatómica do tumor (feixe nervoso) e / ou história prévia de neurofibroma ou de NF1⁴⁹. A ressonância magnética é um meio diagnóstico muito útil para a avaliação deste tipo de tumores, designadamente na definição das margens do tumor⁴⁸. A terapêutica consiste na excisão com margens livres amplas. As taxas de recidiva local do TMBNP após ressecção total variam entre 32% a 65% após intervalos medianos de 5 a 32,2 meses e está descrita metastização⁴⁸. Estes tumores têm um pior prognóstico quando associados NF1 (habitualmente com maiores dimensões e mais profundos), em algumas séries com sobrevida a 5 anos inferior a 50%^{5,48,51}.

Sarcoma Epitelióide

Descrito inicialmente por Enzinger em 1970, este tipo raro de sarcoma cutâneo tem citomorfologia epitelióide predominante e está associado a alterações

dos cromossomas 8 e 22^{5,52}. Habitualmente o sarcoma epitelióide tem origem subcutânea; ocasionalmente tem origem dérmica, na fascia profunda ou no tecido teno-sinovial. Clinicamente desenvolve-se nas extremidades distais de adultos jovens como um nódulo indolor, subcutâneo, com consistência firme, de crescimento lento⁵³. Histologicamente é constituído por células epitelióides organizadas em agregados nodulares por vezes com necrose central, semelhantes a granulomas. As características citológicas variam desde a atipia grave à citologia branda de difícil interpretação. Como se trata de um tumor mesenquimatoso com fenotipo epitelióide tem positividade imunohistoquímica para anticorpos epiteliais (citoqueratinas e EMA – antigénio de membrana epitelial) e mesenquimatosos (vimentina e CD34)^{5,53,54}. No diagnóstico diferencial incluem-se lesões benignas (granuloma anular e outras dermatites granulomatosas) e neoplasias malignas de fenotipo variável (bainhas nervosas, sinovial, carcinoma espinocelular e melanoma). A terapêutica do sarcoma epitelióide é cirúrgica, com margens de ressecção amplas; frequentemente é recomendada radioterapia subsequente⁵⁵. É um tumor frequentemente multifocal, com taxas de recidiva que podem atingir os 50% e taxas de metastização de 40%, sendo que as metástases podem aparecer até 20 anos depois do diagnóstico inicial; a metastização pleuro-pulmonar é a mais frequente mas também pode existir envolvimento dos gânglios linfáticos e cerebral. A sobrevida aos 5 anos é de aproximadamente 60-70%^{5,56}.

Abordagem e Seguimento

As normas de orientação internacionais disponíveis – europeias “Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up”⁵⁷, as “Guidelines for the Management of Soft tissue Sarcomas”⁵⁸ do Reino Unido ou as dos Estados Unidos da América “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology”⁵⁹ – preconizam um seguimento regular centrado na avaliação clínica e no despiste de metastização, com realização de um exame objectivo completo apoiado por exames imagiológicos caso exista suspeita clínica, e realização de telerradiografia de tórax por rotina e TC torácica para excluir metastização pulmonar. O papel da TC é extremamente importante na detecção precoce de eventual metastização pulmonar, a tempo de ser possível efectuar intervenção cirúrgica, mas o custo-benefício da sua realização por rotina ainda está por demonstrar^{57,59}. Com base na avaliação inicial deve ser definido se estamos perante um sarcoma de baixo risco (estádio I – tumor de baixo grau

Artigo Original

histológico, quer com maior eixo inferior ou igual a 5 cm quer superior a 5 cm mas sem envolvimento ganglionar loco-regional nem metastização à distância) ou de alto risco (estádio II, III ou IV) podendo utilizar-se o sistema de classificação conjunto da American Joint Committee on Cancer (AJCC) e da International Union against Cancer (UICC)⁶⁰.

Nos sarcomas de baixo risco as consultas de seguimento devem ser agendadas a cada 3-6 meses nos primeiros 3 a 5 anos e depois anualmente. Relativamente aos sarcomas de alto risco nos primeiros 2-3 anos de seguimento o doente deve ser observado a cada 3 ou 4 meses, depois em cada semestre até ao 5º ano de seguimento e posteriormente observado anualmente. Após 10 anos, a probabilidade de desenvolver recidiva é pequena e a decisão sobre o seguimento deve ser individualizada⁵⁷⁻⁵⁹.

CONCLUSÃO

Os sarcomas cutâneos são tumores raros na prática clínica diária do Dermatologista, mas em que este assume um papel crucial no seu diagnóstico precoce, orientação terapêutica, seguimento, e até mesmo na articulação e eventual coordenação da equipa multidisciplinar que deve tratar estes doentes. Salienta-se também o importante papel da cirurgia dermatológica, com a cirurgia micrográfica de Mohs, que constitui uma mais-valia para o tratamento de determinados casos.

Apesar de terem, na sua maioria, apresentação inaugural como nódulos ou tumores com sintomatologia inespecífica, deve ser considerada a hipótese diagnóstica de sarcoma e obtido tecido representativo para diagnóstico histológico, dada a importante implicação na escolha de opções terapêuticas correctas e na definição de prognóstico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.ª Daniela Cunha e do Dr. Vasco Coelho Macias pelo seu contributo para o registo iconográfico apresentado.

BIBLIOGRAFIA

1. Hajdu SL. Soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2007; 109(9):1697-704.
2. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1409-32.
3. Fletcher CDM, Rydholm A, Singer S, Sundaram M, Coindre JM. Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 9-18.
4. Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous Soft Tissue Sarcoma Incidence Patterns in the U.S. An Analysis of 12,114 Cases. *Cancer*. 2008;113(3):616-27.
5. Fleury LFF, Sanches JA. Sarcomas cutâneos primários. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):207-21.
6. Luke JJ, Keohan ML. Advances in the systemic treatment of cutaneous sarcomas. *Semin Oncol*. 2012;39(2):173-83.
7. Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998;23:51-4.
8. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med*. 2000;342(14):1027-38.
9. Esteves TC, Moura C, Rafael M, Sachse MF, Rosa JC, Adame R, et al. Estudo epidemiológico dos doentes com sarcoma de Kaposi. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2010;68(3): 373-9.
10. Calonje E. Vascular Tumors: Tumors and Tumor-like Conditions of Blood Vessels and Lymphatics - Kaposi's Sarcoma. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1029-35.
11. Lamovec J, Knuutila S. Kaposi sarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 170-2.
12. Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett*. 2011;305(2):150-62.
13. Schiff BL, Tye MJ, Kern AB, Moretti G, Ronchese F. Dermatofibrosarcoma protuberans. Review of the literature and report of four cases. *Am J Surg*. 1960;99:301-6.
14. McArthur GA. Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(5):557-62.
15. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the

Artigo Original

- United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(6):968-73.
16. Valdivielso-Ramos M, Hernanz JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 [in press]
 17. Wood L, Fountaine TJ, Rosamilia L, Helm KF, Clarke LE. Cutaneous CD34+ spindle cell neoplasms: Histopathologic features distinguish spindle cell lipoma, solitary fibrous tumor, and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(8):764-8.
 18. Altman DA, Nickoloff BJ, Fivenson DP. Differential expression of factor XIIIa and CD34 in cutaneous mesenchymal tumors. *J Cutan Pathol*. 1993;20(2):154-8.
 19. Marcus JR, Few JW, Senger C, Reynolds M. Dermatofibrosarcoma protuberans and the Bednar tumor: treatment in the pediatric population. *J Pediatr Surg*. 1998;33(12):1811-4.
 20. Voth H, Landsberg J, Hinz T, Wenzel J, Bieber T, Reinhard G, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1385-91.
 21. Roh MR, Bae B, Chung KY. Mohs' micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):849-52.
 22. Snow S, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow up and review of literature. *Cancer*. 2004;101(1):28-38.
 23. Kérob D, Porcher R, Vérola O, Dalle S, Maubec E, Aubin F, et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res*. 2010;16(12):3288-95.
 24. Rutgers EJ, Kroon BR, Albus-Lutter LE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18(3):241-8.
 25. Buck DW 2nd, Kim JY, Alam M, Rawlani V, Johnson S, Connor CM, et al. Multidisciplinary approach to the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 2012 [in press]
 26. Wollina U, Schönlebe J, Koch A, Haroske G. Atypical fibroxanthoma: a series of 25 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):943-6.
 27. Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Nikaido O, Iwamoto Y, et al. Immunoexpression of ultraviolet photoproducts and p53 mutation analysis in atypical fibroxanthoma and superficial malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol*. 2001;14(6):581-8.
 28. Iorizzo LJ 3rd, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):146-57.
 29. Mirza B, Weedon D. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):235-8.
 30. Luzar B, Calonje E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*. 2010;37(3):301-9.
 31. Ang GC, Roenigk RK, Otley CC, Kim Phillips P, Weaver AL. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91 patients? *Dermatol Surg*. 2009;35(5):765-72.
 32. Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(9):979-87.
 33. Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology*. 2010;56(2):251-62.
 34. Limaiem F, Chelly I, Bellil S, Mekni A, Nidhameddine K, Haouet S, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: a histological and immunohistochemical study of 4 cases. *Pathologica*. 2007;99(6):415-9.
 35. Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):656-9.
 36. Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg*. 1996;22(7):631-5.
 37. Häffner AC, Zepter K, Fritz T, Dummer R, Lejeune FJ, Burg G. Complete remission of advanced cutaneous leiomyosarcoma following isolated limb perfusion with high-dose tumour necrosis factor-alpha and melphalan. *Br J Dermatol*. 1999;141(5):935-6.
 38. Svarvar C, Böhling T, Berlin O, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer*. 2007;109(2):282-91.
 39. Seemann N, Lehmann P. Unterschiedliche Charakteristika subkutaner und dermalen Leiomyosarkome - Zwei Fallbeobachtungen und Literaturübersicht. *Hautarzt*. 2006;57(5):428-33.
 40. Requena L, Sangueza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other

Artigo Original

- cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 1):143-75.
41. Donghi D, Kerl K, Dummer R, Schoenewolf N, Cozzio A. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1230-4.
42. Moreira E, Duarte AF, Cunha AP, Osório F, Cruz C, Azevedo F. Angiosarcoma cutâneo da mama após tratamento conservador de carcinoma da mama. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2008;66(3):477-81.
43. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, Harmon DC, Springfield DS, Raskin KA, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(6):1953-67.
44. Otte T, Kleinsasser O. Liposarcoma of the head and neck. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981;232(3):285-91.
45. Ragsdale BD. Tumors with Fatty, Muscular, Osseous, and/or Cartilaginous Differentiation. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1057-106.
46. Dei Tos AP, Pedetour F. Atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 35-46.
47. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi YL, Ahn GH, et al. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for riskbased stratification of therapy. *BMC Cancer* 2009, 9:205.
48. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2008;19(4):533-43.
49. Reed RJ, Pulitzer DR. Tumors of Neural Tissue. In: Elder ED, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, Xu X, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1107-49.
50. Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*. 1993;71(4):1247-53.
51. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, Mariani L, Ferrari A, Mussi C, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;107(5):1065-74.
52. Enzinger, FM. Epithelioid Sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer*. 1970;26(5):1029-41.
53. Guillou L, Kaneko Y. Epithelioid sarcoma. In: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. 205-7.
54. Chbani L, Guillou L, Terrier P, Decouvelaere AV, Grégoire F, Terrier-Lacombe MJ, et al. Epithelioid Sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):222-7.
55. Callister MD, Ballo MT, Pisters PW, Partel SR, Feig BW, Pollock RE, et al. Epithelioid Sarcoma: results of conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):384-91.
56. Nunes LF, Fiod NJ, Vasconcelos RA, Meohas W, Rezende JF. Sarcoma epitelióide: aspectos clínicos, fatores prognósticos e sobrevida. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(4):251-5.
57. Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EURO-BONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):198-203.
58. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:506182.
59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2012. Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
60. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.