Carlos Henrique Maçaneiro Junior

Sarcoma pleomórfico indiferenciado de partes moles: análise dos fatores de prognóstico em 42 casos em extremidades

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. André Mathias Baptista

São Paulo
2022

Carlos Henrique Maçaneiro Junior

Sarcoma pleomórfico indiferenciado de partes moles: análise dos fatores de prognóstico em 42 casos em extremidades

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. André Mathias Baptista

São Paulo
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Maçaneiro Junior, Carlos Henrique
Sarcoma pleomórfico indiferenciado de partes moles : análise dos fatores de prognóstico em 42 casos em extremidades / Carlos Henrique Maçaneiro Junior. -- São Paulo, 2022.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.
Orientador: André Mathias Baptista.

Descritores: 1.Histiocitoma fibroso maligno 2.Sarcoma de tecidos moles 3.Fatores prognósticos 4.Metástase 5.Recorrência 6.Óbito 7.Sobrevida

USP/FM/DBD-248/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Maçaneiro Junior CH. Sarcoma pleomórfico indiferenciado de partes moles: análise dos fatores de prognóstico em 42 casos em extremidades [dissertação]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Álvaro Baik Cho

Instituição: IOT

Julgamento: _____

Prof. Dr. Luiz Fernando Cocco

Instituição: EPM

Julgamento: _____

Prof. Dr. Renée Zon Filippe

Instituição: IOT

Julgamento: _____

Suplentes:

Profª. Drª. Patrícia Moreno Grangeiro

Instituição: IOT

Julgamento: _____

Prof. Dr. Fernando Baldy dos Reis

Instituição: EPM

Julgamento: _____

Prof. Dr. Marcelo Tadeu Caeiro

Instituição: IOT

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carlos e Rose, aqueles que sempre estiveram ao meu lado, orientando-me e mostrando-me como traçar as melhores rotas nos caminhos da vida e da profissão.

AGRADECIMENTOS

Ao grupo da oncologia ortopédica do IOT HC FMUSP, que me acolheram de uma forma tão amistosa e inesperada. Em especial Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo e Prof. Dr. André Mathias Baptista, por me ceder a oportunidade de cursar uma subespecialidade e pós-graduação na renomada instituição, além de me mostrar que a oncologia ortopédica vai muito além da ortopedia.

À minha amada Ana Claudia, que esteve presente desde o início. Sou grato pelos cafés, pela nossa amizade e pela sua tolerância. Sem você tenho minhas dúvidas se teria chegado até aqui.

À bibliotecária Camila Gomes da Rocha Agostini e a tradutora Ana Claudia Costa Santos, pelo auxílio e orientação nas diferentes fases deste projeto.

Às secretarias Tania Maria Borges e Rosana Moreno Costa, sempre muito solícitas e pacientes durante os 3 anos de questionamentos e pedidos à distância.

Aos funcionários do Setor do Arquivo Medico e Patologia do IOT HC FMUSP, em especial ao Ezequiel Reis de Santana e Marcelo Lacerda, essenciais durante a fase de coleta de dados, sempre dispostos a ajudar.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Nomes das estruturas anatômicas: Terminologia Anatômica Internacional da Federative Committee on Anatomical Terminology aprovada em 1998 e traduzida pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. 1ed. São Paulo: Editora Manole, 2001.

Vocabulário ortográfico da língua portuguesa, 5ed, 2009, elaborado pela Academia Brasileira de Letras, em consonância com o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, promulgado pelo decreto no 6583/2008.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 OBJETIVOS..... 5

3 REVISÃO DA LITERATURA..... 7

4 MÉTODOS..... 16

4.1 Fatores relacionados aos pacientes 16

4.2 Fatores relacionados ao tratamento..... 19

4.3 Variáveis e medidas de desfecho..... 20

4.4 Análise estatística……..... 20

5 RESULTADOS..... 23

5.1 Óbitos..... **24**

5.2 Recorrência local..... **25**

5.3 Sobrevida dos pacientes..... **26**

6 DISCUSSÃO..... 31

6.1 Dificuldades de execução e limitações do estudo..... 35

7 CONCLUSÕES..... 39

8 ANEXOS..... 41

9 REFERÊNCIAS..... 47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
AP	Anatomopatológicos
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEDAP	Centro de Diagnóstico Anátomo Patológicos
FHM	Fibrohistiocitoma maligno
FNCLCC	*French Federation of Cancer Centers*
Gy	Gray
IHQ	Imunohistoquímica
IOT-HC-FMUSP	Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina e Eosina
ME	Microscopia eletrônica
MO	Microscopia óptica
RL	Recorrência local
SAME	Serviço de arquivo médico e estatística
SPI	Sarcoma pleomórfico indiferenciado
SSG	*Scandinavian Sarcoma Group*
STM	Sarcomas de tecidos moles (STM)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – **A e B:** Macroscopia; tumoração nas partes moles do quadril, superfície com centro ulcerado. Compromete margem profunda. **C, D e E:** Microscopia (HE); esses tumores apresentam marcado pleomorfismo citológico e nuclear, frequentemente com tumores de células gigantes, células fusocelulares e células redondas histiócito associadas em variadas proporções. Padrão celular estoriforme e células com estroma inflamatório crônico também são comuns. O componente fusocelular na maioria se assemelha a fibroblastos, miofibroblastos ou a padrões de musculatura lisa[4]..... 24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da população..... 28

Gráfico 2 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada em relação a presença de metástase. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da subpopulação. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da subpopulação..... 29

Gráfico 3 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada em relação ao estágio da lesão. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da subpopulação..... 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas, patológicas e de tratamento de pacientes com SPI..... 17

Tabela 2 – Variáveis com significância estatística quanto a ocorrência de óbito..... 25

Tabela 3 – Modelos de regressão logística quanto a ocorrência de óbito e seus respectivos coeficientes..... 26

Tabela 4 – Dados demográficos da população em relação a ocorrência de recorrência local da lesão..... 27

Tabela 5 – Resultados dos testes de sobrevivência quanto ao óbito..... 29

RESUMO

Maçaneiro Junior, CH. *Sarcoma pleomórfico indiferenciado de partes moles: análise dos fatores de prognóstico em 42 casos em extremidades* [dissertação]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

INTRODUÇÃO: Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado (SPI) de tecidos moles em extremidades, é considerado neoplasia rara, correspondente hoje a 5% dos sarcomas de tecidos moles (STM). Afeta geralmente tecidos profundos dos membros inferiores, com possibilidade de gerar lesões secundárias (metástases). O objetivo é avaliar fatores prognóstico relacionados a óbito, recorrência local (RL) e com impacto na sobrevida geral. **MÉTODOS:** Analisados de forma retrospectiva os prontuários de 42 pacientes com SPI tratados cirurgicamente em centro único. Foram realizadas comparações entre dados demográficos, características da neoplasia e tratamento realizado e dentre as variáveis com significância estatística realizado análise de regressão logística. Sobrevida avaliada através de gráficos de Kaplan-Meier e para comparar o efeito das variáveis sobre a sobrevida teste de Log-Rank. **RESULTADOS:** Faixa etária dos pacientes entre 25 e 85 anos (média 58 anos), com seguimento ambulatorial médio de 29,6 meses. Todos considerados de alto grau histológico conforme os critérios da *French Federation of Cancer Centers* (*FNCLCC*). Cinco pacientes apresentaram margens cirúrgicas comprometidas (12%), 6 RL (14%) e 31 (74%) metástases à distância, sendo 8 com comprometimento linfonodal (19%). As variáveis com maior relação com o desfecho óbito foram tamanho maior que 15 cm (T4) com $p = 0.01$, apresentar lesões metastáticas e estágio de prognóstico da *American Joint Committee of Cancer* (*AJCC*) IV com $p < 0,001$. Através de análise regressão logística foi identificado que metástases e estágio IV *AJCC* apresentam maior efeito sobre o desfecho óbito. Com relação a RL, nenhuma variável estudada apresentou relevância estatística. A sobrevida média dos pacientes foi de 25,9 meses. Presença de metástase e estágio IV *AJCC* associados com uma redução na sobrevida dos pacientes (17.8 meses) com teste de Log-Rank $p < 0,001$. **CONCLUSÃO:** Os principais fatores de mau prognóstico relacionados ao óbito são o tamanho da lesão (maior que 15 cm), doença metastática e estágio IV da *AJCC*. Em termos de sobrevida, doença metastática e estágio IV da *AJCC* também apresentam influência, reduzindo o tempo de vida médio desses pacientes. As principais adversidades encontradas na realização de estudos de prognóstico estão vinculadas principalmente às questões estruturais de cada centro e devem ser avaliadas criteriosamente durante o período de planejamento.

Descritores: Histiocitoma fibroso maligno; Sarcoma de tecidos moles; Fatores prognósticos; Metástases; Recorrência; Óbito; Sobrevida.

ABSTRACT

Maçaneiro Junior, CH. *Soft tissue undifferentiated pleomorphic sarcoma: analysis of prognostic factors in 42 extremity cases*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

INTRODUCTION: Soft tissue undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) in extremities is considered a rare neoplasm, corresponding today to 5% of soft tissue sarcomas (STS). It usually affects deep tissues of the lower limbs, and possibly generating secondary lesions (metastases). The objective was to evaluate prognostic factors related to mortality, local recurrence (LR) and impact on overall survival. **METHODS:** A prospective study including 42 patients with UPS in extremities treated surgically in a single center. Comparisons were made between demographic data, characteristics of the neoplasia and treatment performed and between the variables with statistical significance logistic regression analysis was performed. Survival was evaluated using Kaplan-Meier plots and to compare the effect of variables on survival, the Log-Rank test were used. **RESULTS:** Age group of patients was between 25 and 85 years (mean 58 years), with a mean outpatient follow-up of 29.6 months. All considered of high histological grade according to the French Federation of Cancer Centers (FNCLCC) criteria. Five patients presented compromised surgical margins (12%), six LR (14%), 31 (74%) distant metastases, and eight with lymph node involvement (19%). The variables with the stronger relationship with the mortality outcome were sizes greater than 15 cm (T4) with $p = 0.01$, presenting metastatic lesions and prognostic stage IV of the American Joint Committee of Cancer (AJCC) with $p < 0.001$. The logistic regression analysis identified that stage IV of AJCC and metastases have a greater effect on the mortality outcome. Regarding LR, none of the variables studied was statistically significant. The mean survival was 25.9 months. Metastasis and stage IV of AJCC were associated with a reduction in patient survival (17.8 months) with Log-Rank test $p < 0.001$. **CONCLUSION:** The main factors of poor prognosis related to mortality were the lesion size (greater than 15 cm), metastatic disease and stage IV of AJCC. In terms of survival, metastatic disease and stage IV of AJCC also have an influence, reducing the average lifetime of these patients. The main adversities encountered in performing prognostic studies are mainly linked to the structural issues of each center and should be carefully evaluated during the planning period.

Keywords: Histiocytoma, malignant fibrous; Sarcoma, soft tissue; Prognostic factors; Metastases; Recurrence; Death; Survival.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O Sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI) tem sua descrição inicial na década de 1960, em estudos envolvendo relato de casos, desenvolvidos por Kaufman e Stout (1961)[1] e Ozzello et al. (1963)[2]. Já na década de 1970, Weiss e Enzinger (1978)[3] realizam extensa análise de casos, descrevendo a neoplasia de forma minuciosa, e a estabelecendo como uma lesão mesenquimal primitiva, com diferenciação parcialmente fibroblástica e histiocítica. Costuma se apresentar em homens acima de 50 anos, comprometendo, na maior parte dos casos, os membros inferiores. Como geralmente se origina de estruturas profundas, há dificuldade de realizar seu diagnóstico e manejo precoce, sendo cerca de 5% dos casos diagnosticados com lesões metastáticas, tendo como sítio principal o pulmão[4, 5].

Uma das principais frentes utilizadas para melhorar a eficácia de tratamentos oncológicos é a identificação de fatores de prognóstico. Estes fatores são importantes tanto na prática quanto na realização de ensaios e estudos clínicos. De um lado, para selecionar e planejar qual o tratamento mais adequado, e do outro para possibilitar a análise de diferenças nos possíveis resultados dos estudos e identificar subgrupos para novas possibilidades de tratamento[6].

Devido às várias fases relacionadas a evolução do diagnóstico dos SPI desde 1960, muito dos dados publicados com relação a fatores de prognóstico ainda estão associados ao período anterior a 2002, onde ele ainda era considerado como Fibrohistiocitoma Maligno (FHM) e correspondia a praticamente 60-70% dos diagnósticos dentre os sarcomas de tecidos moles (STM), tornando a aplicação destes fatores inadequado, levando em conta apenas os casos de SPI[7].

Considerando somente o diagnóstico de SPI, a margem positiva, tamanho maior

que 5 cm, localização no membro inferior, recorrência local (RL) e metástase também podem corresponder a fatores de mau prognóstico[8-10]. No entanto, atualmente são escassos os estudos brasileiros, do ponto de vista ortopédico, que abordam fatores de prognóstico dos sarcomas pleomórficos indiferenciados de tecidos moles envolvendo extremidades, haja vista que se trata de diagnóstico raro (menos que 5% dos STM) e com diversas atualizações dos critérios de diagnóstico nos últimos 30 anos[8,11].

Dada a carência de estudos disponíveis na literatura brasileira envolvendo fatores de prognóstico dos SPI realizados por ortopedistas, o foco desta pesquisa é realizar uma análise retrospectiva desses fatores em um período de 30 anos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Identificar possíveis fatores de prognóstico relacionados à ocorrência de óbito ou recidiva local, identificar possíveis fatores que possam impactar na sobrevida destes pacientes e descrever as principais adversidades encontradas na realização de estudos prognósticos sobre SPI em um grande centro brasileiro.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

Na década de 60 e início de 70, os estudos de Kauffman e Stout (1961)[1], Ozzello et al. (1963)[2] e Kempson e Kyriakos (1972)[12] foram os primeiros a descreverem os tumores histiocíticos, um tipo específico de STM, e suas diversas características clínicas, histológicas e possibilidades de nomenclatura, envolvendo também suas variantes morfológicas[1,2, 12].

Em 1961, Kauffman e Stout[1] revisam 39 casos clínicos em crianças. Destes, 24 foram classificados como fibroxantomas e 15 como histiocitomas. Em todos eles são avaliados as características clínicas, achados patológicos, diagnóstico diferencial e seguimento. Os autores relatam que quase todos os casos continham histiócitos fagocíticos e especularam que a maioria destes tumores tinham caráter benigno[1].

A seguir, em 1963, Ozzello et al.[2], descrevem 7 casos malignos com o objetivo de confirmar a origem histiocítica dos fibroxantomas e histiocitomas previamente descritos em 1961. Estes são analisados *in vitro* e foi então confirmada a derivação histiocítica sugerida pelos achados histológicos do estudo citado anteriormente[2].

Mais adiante, em 1972, Kempson e Kyriakos[12] analisam 30 fibroxantomas e descrevem diversas das suas características clínico-patológicas, comportamento e diagnóstico diferencial, relatam alta taxa de recorrência e possibilidade de gerar lesões metastáticas. Nesta pesquisa os autores sugerem o nome Fibrohistiocitoma para designar todo o grupo de tumores mistos de fibroblastos e histiócitos e variações de nomenclatura para cada subtipo histológico[12].

Fu et al. (1975)[13] investigam 4 casos de fibrohistiocitomas malignos pela correlação entre a microscopia óptica (MO) e microscopia eletrônica (ME). Dentre as

análises com MO, é observado em todos os casos, elementos típicos de histiócitos e fibroblastos, células com formato fusiforme e arranjo estoriforme. Já pela ME é sugerida a possibilidade de uma célula desdiferenciada dando origem a dois caminhos de diferenciação, após estimulação neoplásica e o conceito de fibroblasto facultativo é sustentado através da cultura de tecidos[13].

Na sequência, em 1978, a entidade fibrohistiocitoma maligno (FHM) é consolidada, em análise retrospectiva de 200 casos, no período de 1952-1975. Muitos casos são diagnosticados previamente como variantes pleomórficas de liposarcomas, fibrosarcomas e rabdomiosarcomas. Todos os casos são reavaliados e excluídos aqueles considerados borderline para malignidade, com componente mixóide ou gigantocelular. Os autores mencionam que o problema mais difícil e comum envolvendo o diagnóstico diferencial da doença tem relação com o pleomorfismo celular da neoplasia, que é semelhante a vários outros sarcomas (principalmente liposarcomas, rabdomiosarcoma pleomórfico, carcinoma pleomórfico e doença de Hodgkin). Os autores apontam que a histogênese do FHM continua sendo o aspecto mais controverso, no entanto, análise de estudos ultraestruturais e cultura de tecidos recentes corroboram com o fato de que existem pelo menos duas linhagens celulares independentes. Com relação aos fatores de prognóstico, a profundidade da lesão é o critério mais importante - quanto mais profunda, pior é a sobrevida[3].

Outro grupo de pesquisadores, em 1980, realizam uma análise retrospectiva de 167 casos de FHM envolvendo tronco, retroperitônio e membros inferiores com relatos dos fatores de prognóstico. Dentre os pacientes tratados cirurgicamente, houve destaque daqueles com tumores superficiais, onde mais de 70% apresentam RL (por vezes em locais mais profundos) com sobrevida tão ruim quanto os tumores inicialmente profundos. Ademais, pacientes com lesões proximais (tronco e proximal ao joelho e cotovelo)

também apresentam pior prognóstico ($p < 0,05$)[14].

A seguir, Markhede et al. (1982)[15] realizam um estudo retrospectivo envolvendo 97 pacientes, onde utilizam como base para suas avaliações prognósticas o risco de RL, metástases e morte com a data da cirurgia como parâmetro de tempo. São analisados os STM no geral e dentre os fatores de prognósticos mais substanciais, a recorrência precoce apresenta-se mais relevante quando comparada a tardia. Também nenhum óbito é constatado nos tumores de grau I-II[15].

Ainda em 1982, Weiss et al.[16] definem 3 critérios diagnósticos e classificação do FHM com base em microscopia óptica e eletrônica. (1) Mistura entre células histiocíticas e fibroblásticas embora a proporção e arranjo destes elementos variem conforme o caso; (2) Padrão histológico em roda-de-carroça ou estoriforme é frequentemente visível, porém, não considerado patognomônico. Tendência a apresentar elementos inflamatórios mais do que em outros sarcomas; (3) Tumores classificados como FHM não devem apresentar nenhuma característica específica de diferenciação além da produção de colágeno e fagocitose. No entanto, a classificação mais utilizada é a proposta por Weiss e Enzinger (1978), dividindo o FHM em 4 tipos: pleomórfico-estoriforme, mixóide, de células gigantes e inflamatório[3].

Já em 1984, Trojani et al.[17] definem um sistema de classificação de tumores, envolvendo metástases, que futuramente seriam conhecidos como os critérios da *French Federation of Cancer Centers* (*FNCLCC*), escala amplamente utilizada dentro da patologia oncológica. Neste estudo são testados todos os possíveis fatores de prognóstico com relação histológica e após análise multivariada, a combinação de diferenciação, necrose tumoral e contagem mitótica foram suficientes para estabelecer a malignidade de sarcomas. Os autores apontam que o grau histológico é o fator de prognóstico individual mais importante para predizer sobrevida e intervalo livre de doença[17].

Dando sequência, Bertoni et al. (1985)[18] publicam um estudo retrospectivo com 78 casos de FHM e tempo médio de seguimento de 72 meses. Do total de casos, 28 inicialmente diagnosticados como liposarcomas pleomórficos, rabdomiosarcomas ou fibrosarcomas são reclassificados como FHM conforme critérios de Kempson e Kyriakos (1972)[12], Weiss e Enzinger (1978)[3]. Os autores destacam a característica agressiva dos FHM profundos, localizando-se mais comumente na coxa (40%), alta porcentagem com extensão extracompartimental e de tamanho maior que 5 cm, os autores também apontam uma alta porcentagem de RL, em torno 37,5%[18].

Em 1987, Collin et al.[19] avaliam de forma retrospectiva 423 pacientes com 56 casos de FHM. O estudo identifica diversos fatores por regressão de Cox (grau, tamanho, tipo de cirurgia, margem cirúrgica, status nodal e sintomas) que afetam a sobrevida dos pacientes e a maior viabilidade dos procedimentos visando o salvamento de membros[19].

No período de 3 anos (1982-1985) Torosian et al. (1988) [20], avaliam um grupo de 565 com STM de forma prospectiva. O foco do estudo é avaliar características e fatores de prognóstico em pacientes com e sem doença metastática. Os autores apontam que os sarcomas de partes moles de extremidade apresentam-se em menor número nos casos metastáticos, se comparados aos STM retroperitoneais. De maneira similar, as lesões primárias menores que 5 cm também apresentam menos lesões metastáticas se comparadas às maiores que 5 cm. Por fim, os pesquisadores destacam que o prognóstico dos pacientes e o comportamento biológico dos STM são determinados por uma complexa interação entre os fatores clínicos, biológicos e histológicos citados anteriormente[20].

A década de 90 foi crucial para a classificação e definição do FHM, tendo em vista que novas análises e estudos publicados começam a levantar questionamentos sobre os fatores de prognósticos relacionados e de suas características histológicas.

Pezzi et al. (1992)[21], após análise retrospectiva de 227 pacientes, identificam

fatores de prognóstico muito semelhantes aos resultados prévios de STM, em geral. No entanto, em contraste com pesquisas anteriores, o estudo não encontra diferença prognóstica comparando lesões proximais no membro *versus* lesões distais. Já quando analisam tumores de alto grau histológico e maiores que 5 cm, veem que estes pacientes apresentam maior risco de metástase e redução na sobrevida média e a longo prazo (65% e 41% respectivamente), tornando-os possíveis bons candidatos à quimioterapia sistêmica. Os autores especulam que os achados se sobrepõem aos resultados de estudos prévios dos STMs devido ao fato do FHM ser considerado o tipo mais comum de STM[21].

Fletcher (1992)[22] ao notar tais particularidades utiliza de novas técnicas auxiliares da patologia (imunohistoquímica [IHQ]) para analisar de forma retrospectiva 159 casos de FHM, destes, 74% mostro uma linha de diferenciação. Assim, o autor hipotetiza que o FHM se trata de um grupo de tumores pouco diferenciados, heterogêneos e inconsistentes que ao longo do tempo se tornou nada mais que um diagnóstico por conveniência. Sugere que este diagnóstico seja rejeitado e que exista um maior empenho científico para classificar os sarcomas pleomórficos reduzindo desta forma tratamentos considerados inapropriados[22].

Em 1997, um estudo de Akerman et al.[23] corrobora com as afirmações do patologista Fletcher[22], reiterando o fato de que o FHM pleomórfico-estoriforme pode se tratar de um diagnóstico de conveniência, e sugere uma reclassificação para sarcomas sem evidência de diferenciação. Através do *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG), são registrados até 1996, 698 casos de FHM e destes 38% tem seu diagnóstico alterado ou questionado após revisão. Baseado nestes dados, é aparente que uma linha de diferenciação seja estabelecida, principalmente se tratando de FHM, mais especificamente do subtipo pleomórfico[23].

Em 2002, o diagnóstico de FHM é substituído pelo SPI de Alto Grau. Fletcher et

al.[4] estabelecem que se trata de lesão como uma diferenciação histiocítica com pouca definição morfológica. A partir de 2002 o FHM e SPI se tornam sinônimos, considerado um diagnóstico de exclusão com incidência reduzida para menos de 5% do total de STM em adultos[4].

Nascimento e Raut (2008)[24], analisa de forma retrospectiva os múltiplos estudos envolvendo fatores de prognóstico do FHM e concluem que a heterogeneidade desse grupo de tumores limita o impacto destes estudos após sua reclassificação. Ao compilar algumas séries retrospectivas, os autores mostram que a taxa de pacientes livre de doença em 5 anos varia de 39% a 64%, dependendo de características histológicas próprias, com sobrevida média em 5 anos de 50-70%. Além disso, os autores apontam que a sobrevida dos FHM de extremidade é melhor se comparado às lesões no tronco e cabeça e pescoço, e aceitam a radioterapia e quimioterapia pré-operatória como uma opção a se considerar, quando a ressecção for realizada com margens livres. Os autores ainda identificam que lesões com tamanho maior que 5 cm, alto grau histológico e presença de metástases no momento do diagnóstico estavam associadas a pior prognóstico, já nas análises multivariadas, os tumores profundos e considerados de alto grau pela *AJCC* são fatores de prognóstico independentes neste respectivo estudo[24].

Ainda em 2008, Al-Agha e Igbokwe[25], discutem uma nova hipótese, com o conceito de que o FHM representa um final em comum do crescimento de algumas classes tumorais. Os autores presumem que conforme essas lesões crescem (sarcomatosas e não sarcomatosas) elas podem acabar perdendo seu padrão original de diferenciação e tomar um rumo indiferenciado em comum. Diversos estudos relacionados a reclassificação dos FHM aparentemente corroboram com a hipótese. Os pesquisadores afirmam que essa teoria pode explicar (1) a heterogeneidade das análises imunohistoquímicas, ultraestruturais e citogenéticas em muitos casos diagnosticados como FHM; (2) as

oscilações de comportamento e desfecho desses casos; (3) ocorrência de lesões do tipo FHM em locais pouco habituais. Com essa nova ideia, do ponto de vista de prognóstico, a subclassificação se torna relevante ao identificar variações com diferenciação miogênica, que apresenta uma atitude muito mais agressiva se comparados a sarcomas pleomórficos com diferenciação não miogênica (rabdomiossarcoma *versus* liposarcomas pleomórfico, como exemplo)[25].

Apesar do grande histórico de classificações e busca por fatores deprognóstico nos FHM, quando convergimos para os estudos de prognóstico relativos aos SPI, pouco se tem descrito. Sendo a maior parte da evidência advinda de estudos retrospectivos realizados em centros estrangeiros.

Ozcelik et al. (2016)[10], em estudo multicêntrico na Turquia, avaliam 112 casos de SPI de forma retrospectiva com um seguimento médio de 30 meses. Os autores confirmam que existe uma tendência dessa lesão se originar em anormalidades de partes moles pré-existentes (exposição prévia a radioterapia ou histórico de osteomielite) e que não há consenso nos fatores de prognóstico relacionados ao subtipo tumoral SPI, baseando-se na literatura atual disponível. Neste estudo realizado exclusivamente com sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau, a profundidade da lesão é considerada o principal fator de prognóstico; ademais, ressecção tumoral completa e radioterapia perioperatória despontam como variáveis de prognóstico independentes[10].

Já Vodanovich et al. (2019)[8] em revisão de casos de pacientes australianos, analisam retrospectivamente 226 casos envolvendo somente o subtipo tumoral SPI. Os resultados demonstram que tumores maiores ou iguais a 10 cm, localizados nos membros inferiores, profundos, com margem cirúrgica comprometida, RL e metástases ao diagnóstico são considerados como fatores de prognóstico adversos. Já a ocorrência de mortalidade e metástases tiveram resposta positiva à radioterapia adjuvante[8].

Embora existam estudos prospectivos multicêntricos em andamento no exterior, levando em consideração as evidências literárias atuais, mostra-se evidente a necessidade de estudos nacionais, envolvendo SPI, não somente com ponto de vista oncológico clínico, mas também dentro do âmbito cirúrgico.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

Análise de prontuários do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IOT HC FMUSP) entre os períodos de janeiro de 1988 e dezembro de 2018, buscando dados de pacientes tratados cirurgicamente na instituição, com objetivo de avaliação de dados envolvendo os fatores de prognóstico, tempo total de tratamento e de forma qualitativa as dificuldades enfrentadas para a coleta efetiva dos dados. Pesquisa realizada de forma longitudinal retrospectiva, em um único centro, com número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de 80667617.2.0000.0068 **(Anexo A)**.

4.1 Fatores relacionados aos pacientes

Entre janeiro de 1988 e dezembro de 2018, 202 pacientes com o diagnóstico de FHM / SPI foram tratados cirurgicamente pelo grupo de Oncologia Ortopédica do IOT HC FMUSP (serviço de atenção terciária – alta complexidade). Os casos foram obtidos de forma retrospectiva, através dos livros de diagnósticos do setor de Patologia do IOT HC FMUSP e adicionados a um banco de dados on-line (*Software Google Sheets*). Os resultados dispostos nos livros estão em duas formas, após biópsia percutânea (inicial) e após tratamento cirúrgico (definitivo)[26]. Todos os casos foram avaliados e classificados por duas patologistas do instituto, especialistas em casos de sarcomas musculoesqueléticos (através de ME e técnica IHQ). Os prontuários físicos (manuscritos), somente com as anotações da equipe de Ortopedia, foram analisados

individualmente.

Através das anotações manuais de médicos assistentes e residentes foram coletados a parte majoritária dos dados demográficos **(Tabela 1)**, dados envolvendo tratamento (descrições cirúrgicas) e laudos anatomopatológicos (AP). Em uma segunda análise, caso algum dado estivesse pendente, foi acessado o sistema online de exames da rede do próprio hospital; caso essa informação específica não fosse encontrada, o paciente era excluído do banco de dados. Desta forma foram incluídos no estudo 42 pacientes diagnosticados com SPI com prontuários completos e tratados cirurgicamente no IOT HC FMUSP. Excluídos os casos considerados inoperáveis (1), situados na cabeça e/ou pescoço, tórax, tronco, ósseos (2) e com algum tipo de diferenciação relatada no laudo AP pós-operatório (3).

Tabela 1 – Características demográficas, patológicas e de tratamento de 42 pacientes com SPI

Variáveis	Total (%)
Sexo	
Masculino	20 (47)
Feminino	22 (53)
Idade	
Média	58
Desvio padrão	±14
Faixa etária	25-85
Localização	
Membro superior	12 (29)
Membro inferior	30 (71)
Lateralidade	
Esquerda	30 (71)
Direita	12 (29)

continua

continuação

Variáveis	Total (%)
Seguimento (meses)	
Médio	29,6
Mínimo	0,6
Máximo	165,9
Tamanho (cm)	
T1 (0-5)	1 (2)
T2 (6-10)	10 (24)
T3 (11-15)	10 (24)
T4 (> 15)	21 (50)
Tamanho (cm)	
Média	9
Variação	2-23
Cirurgia	
Ressecção ampla	30 (71)
Amputação / desarticulação	12 (29)
Margem	
Livre ou exígua	37 (88)
Comprometida	05 (12)
Radioterapia	
Sim	26 (62)
Pré-operatória	10 (38)
Pós-operatória	16 (62)
Não	16 (38)
Quimioterapia	
Sim	25 (59)
Neoadjuvante	10 (40)
Adjuvante	15 (60)
Não	17 (41)
Recorrência local	
Sim	6 (14)
Não	36 (86)
Recirurgias (2 ou mais procedimentos cirúrgicos)	
Sim	9 (22)
Não	33 (78)

continua

continuação

Variáveis	Total (%)
Metástases	
Sim	31 (74)
Linfonodo associado	08 (19)
Não	11 (26)
Estágio *AJCC*	
IIIA	05 (12)
IIIB	06 (14)
IV	31 (74)
Óbitos	
Sim	31 (74)
Não	11 (26)

Concluída

Fonte: Arquivo pessoal do autor

4.2 Fatores relacionados ao tratamento

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico na instituição, ressecção ampla e/ou radical. Margens cirúrgicas classificadas em livres (margem exígua foi considerada livre) ou comprometidas, conforme os estágios de Enneking et al.[27]. Casos em que foi necessário reabordagem cirúrgica (desbridamentos, ampliação de margem, amputações e desarticulações) também foram listados.

Tanto os pacientes que receberam tratamento radioterápico quanto quimioterápico foram listados na **tabela 1**.

4.3 Variáveis e medidas de desfecho

Todos os SPI incluídos foram considerados de alto grau histológico (conforme critérios *FNCLCC*)[17]. O tempo de seguimento foi mensurado em meses, dentro do período entre a primeira até a última consulta anotada em prontuário. Tamanho da lesão em concordância com o laudo AP, (maior eixo em cm macroscopicamente) e classificada conforme a classificação de sarcoma de partes moles, da *American Joint Committee on Cancer* (*AJCC* - T1 até 5 cm, T2 de 6 a 10 cm, T3 de 11 até 15 cm e T4 maior que 15 cm)[28] **(Anexo B)**. Situações em que houve RL e metástases à distância ou comprometimento linfonodal também foram apresentados. Sobrevida média foi estimada da data do tratamento cirúrgico até a data do óbito ou da última consulta referida no prontuário ou sistema online.

4.4 Análise estatística

Os dados foram analisados pelo *software* R versão 4.2.0.®[29] Variáveis contínuas foram descritas por meio de média, mediana, desvio padrão, diferença entre quartis, valor mínimo e valor máximo. Já as variáveis categóricas foram descritas por meio de contagem e porcentagem. A distribuição das variáveis contínuas foi medida pelo teste de Shapiro-Francia. Para comparação de variáveis contínuas entre dois grupos foram utilizados, o Teste-T ou o teste de Wilcox, de acordo com o tipo de distribuição da variável. Já as variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste exato de Fisher, para dois grupos, ou por meio do teste de chi-quadrado, três ou mais grupos. Além disso, para identificação do efeito de variáveis candidatas sobre o óbito ou RL, foi utilizado o método de regressão logística. Por fim, para análise da sobrevida dos pacientes foram utilizadas

tabelas atuariais, gráficos de Kaplan-Meier e para comparar o efeito de uma variável sobre a sobrevida dos pacientes foi utilizado o teste de Log-rank. Valores de p menores que 0.05 foram considerados significantes.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Após análise inicial dos livros de diagnósticos do setor da patologia do IOT HC FMUSP, foram incluídos no estudo 202 pacientes, e destes, 160 foram retirados da lista; dois com lesões na região do tronco, três por apresentar lesões inoperáveis, 63 casos com prontuários extraviados e 92 casos com outro diagnóstico final. Concluindo a investigação, foram avaliados 42 pacientes com diagnóstico de SPI e operados na instituição, com seguimento ambulatorial médio de 29,6 meses.

Do total, 20 são do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com idade média de 58 (±14) anos. 30 pacientes com lesões afetando o membro inferior, 12 o membro superior, 30 dimidio esquerdo e 12 a direita.

O tamanho das lesões variou entre 2 e 23 cm, com tamanho médio de 9 cm (divisão de tamanhos conforme classificação *AJCC* disponível na **tabela 1**). Os tipos de cirurgias realizados foram de ressecção ampla ou radical, totalizando 30 e 12 respectivamente. Destas, 37 apresentaram margem livre ou exígua e 5 casos tiveram margens comprometidas. Considerando casos de RL, somente 6 pacientes apresentaram recidiva e 9 tiveram que ser submetidos a novo procedimento (envolve desde desbridamentos cirúrgicos, ampliação de margem até amputações e desarticulações) (Figura 1).

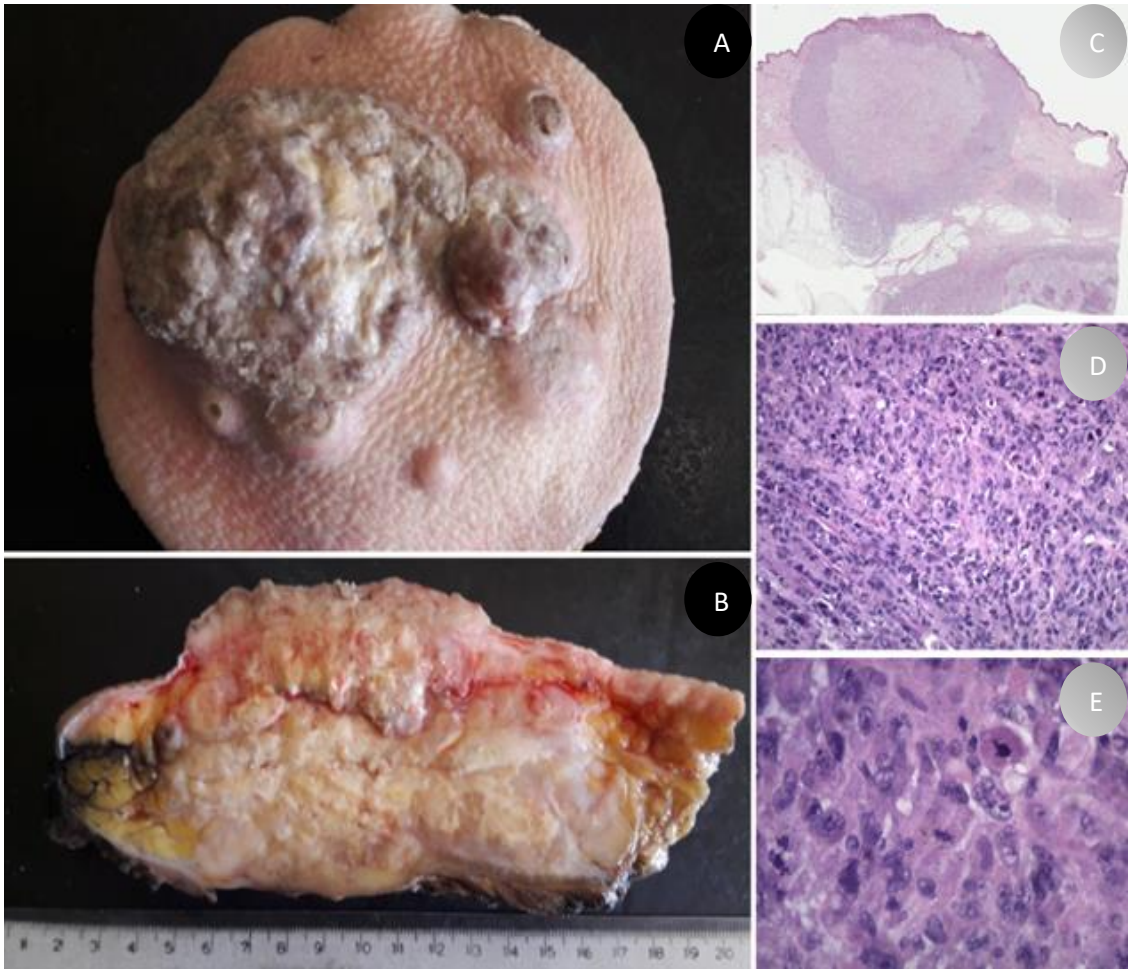


Figura 1 – A e B: Macroscopia; tumoração nas partes moles do quadril, superfície com centro ulcerado. Compromete margem profunda. **C, D e E:** Microscopia (HE); esses tumores apresentam marcado pleomorfismo citológico e nuclear, frequentemente com tumores de células gigantes, células fusocelulares e células redondas histiócito associadas em variadas proporções. Padrão celular estoriforme e células com estroma inflamatório crônico também são comuns. O componente fusocelular na maioria se assemelha a fibroblastos, miofibroblastos ou a padrões de musculatura lisa[4](Fotos do caso nº 44).

Fonte: Cortesia patologia IOT HC FMUSP/CEDAP Joinville.

Considerando os tratamentos clínicos, 26 pacientes foram submetidos a radioterapia, destes, 10 no período pré-operatório e 16 no pós-operatório; 25 realizaram tratamento quimioterápico, 10 de forma neoadjuvante e 15 como adjuvância.

Trinta e um casos apresentaram lesões neoplásicas secundárias (metástases) e destes 8 pacientes com comprometimento linfonodal associado (divisão de estágios *AJCC* disponível na **tabela 1**).

5.1 Óbitos

Trinta e um pacientes vieram a óbito durante o período de estudo (74%). Sendo que as variáveis que apresentaram alguma relação com uma maior chance do desfecho óbito foram: apresentar tamanho maior que 15 cm (T4) (p = 0,01); apresentar estágio IV de prognóstico da *AJCC* (p < 0,001) e apresentar metástases (p < 0,001) **(Tabela 2)**.

Tabela 2 – Variáveis com significância estatística quanto a ocorrência de óbito

Variável	Itens	Óbito		Total	Teste
		Sim	Não		
Estágio da Lesão	IIIA	0 (0%)	5 (100%)	5 (11,90%)	P < 0,0001 (Teste Qui-Quadrado de Pearson)
	IIIB	3 (50%)	3 (50%)	6 (14,29%)	
	IV	28 (90,32%)	3 (9,68%)	31 (73,81%)	
	Total	31 (73,81%)	11 (26,19%)	42 (100%)	
Tamanho da Lesão	T1-T3	12 (57,14%)	9 (42,86%)	21 (50%)	P = 0,0140 (Teste Exato de Fisher)
	T4	19 (90,48%)	2 (9,52%)	21 (50%)	
	Total	31 (73,81%)	11 (26,19%)	42 (100%)	
Presença de Metástase	Não	3 (27,27%)	8 (72,73%)	11 (26,19%)	P = 0,002 (Teste Exato de Fisher)
	Sim	28 (90,32%)	3 (9,68%)	31 (73,81%)	
	Total	31 (73,81%)	11 (26,19%)	42 (100%)	

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Para identificar quais fatores exercem maior efeito sobre o risco de óbito, foi realizada uma regressão logística, onde se demonstrou que a presença de metástase e o estágio da lesão apresentaram relação com o aumento do risco de óbito nos pacientes

(Tabela 3). Nota-se que devido a correlação perfeita entre a presença de metástase e a ocorrência de tumores de grau IV, foram feitos dois modelos para demonstrar que ambas as variáveis apresentavam coeficientes idênticos.

Tabela 3 – Modelos de regressão logística quanto a ocorrência de óbito e seus respectivos coeficientes

	Metástase	**Grau do tumor**
(Intercepto)	-1,74	-1,74
	-1,08	-1,08
Sexo (Masculino)	0,23	0.23
	-1,01	-1,01
Metástase (sim)	**3,14 ****	NA
	-1,01	
Tamanho da lesão (T4)	1,74	1,74
	-1,05	-1,05
Estágio da lesão (IV)	NA	**3,14 ****
		-1,01
N	42	42
Pseudo R2	0,53	0,53

*** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05. ( ) = Desvio Padrão

Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.2 Recorrência local

Seis pacientes apresentaram recorrência do tumor (14%). Nenhuma das variáveis estudadas apresentou significância estatística com a presença de recorrência, no entanto pacientes do sexo masculino apresentaram maior tendência a RL **(Tabela 4)**.

Tabela 4 – Dados demográficos da população em relação a ocorrência de recorrência local da lesão

Variável	Itens	Recorrência Local		Total	Teste
		Sim	Não		
Maior que 60 anos	Não	3 (14,29%)	18 (85,71%)	21 (50,00%)	**p = 1,0000 (Teste Exato de Fisher)**
	Sim	3 (14,29%)	18 (85,71%)	21 (50,00%)	
	Total	6 (14,29%)	36 (85,71%)	42 (100,00%)	
Idade	Min / Max	36,0 / 74,0	25,0 / 85,0	25,0 / 85,0	**p = 0,7322 (Teste T)**
	Med [IQR]	62,5 [56,5;69,2]	59,5 [51,2;67,5]	59,5 [52,0;69,2]	
	Média (DP)	60,2 (13,7)	57,9 (15,0)	58,2 (14,6)	
	N (NA)	6 (0)	36 (0)	42 (0)	
Sexo	Masculino	5 (25,00%)	15 (75,00%)	20 (47,62%)	**p = 0,0866 (Teste Exato de Fisher)**
	Feminino	1 (4,55%)	21 (95,45%)	22 (52,38%)	
	Total	6 (14,29%)	36 (85,71%)	42 (100,00%)	

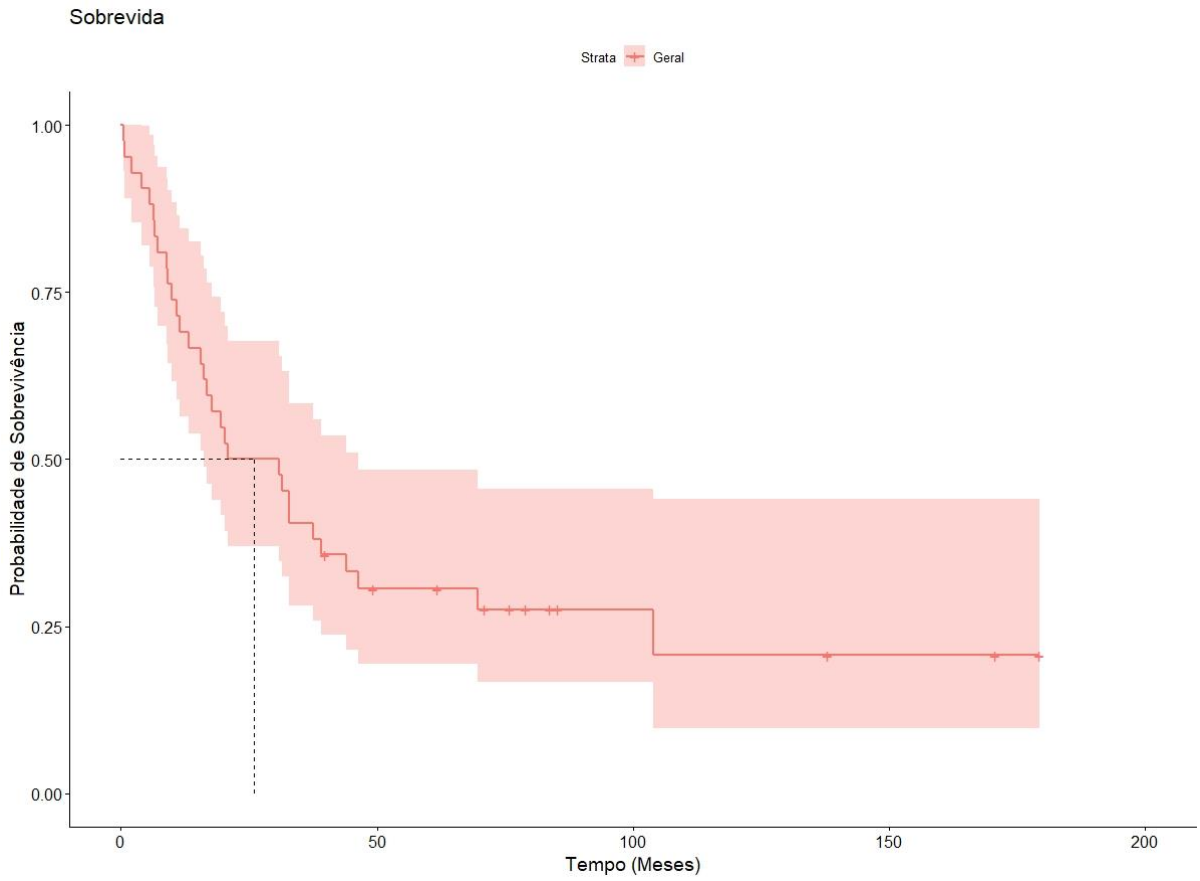
Med: Mediana; IQR: Intervalo interquartil; DP: Desvio padrão

Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.3 Sobrevida dos pacientes

Ademais, a sobrevida dos pacientes foi demonstrada por meio de gráfico de Kaplan-Meier, onde se viu que a sobrevivência média dos pacientes foi de 25,9 meses **(Tabela 5 e Gráfico 1)**.

Gráfico 1 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da população



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Por fim, foi visto que a presença de metástase ou a presença de lesão estágio IV estava significativamente associada com uma redução na sobrevida dos pacientes **(Tabela 5 e Gráficos 2 e 3)**.

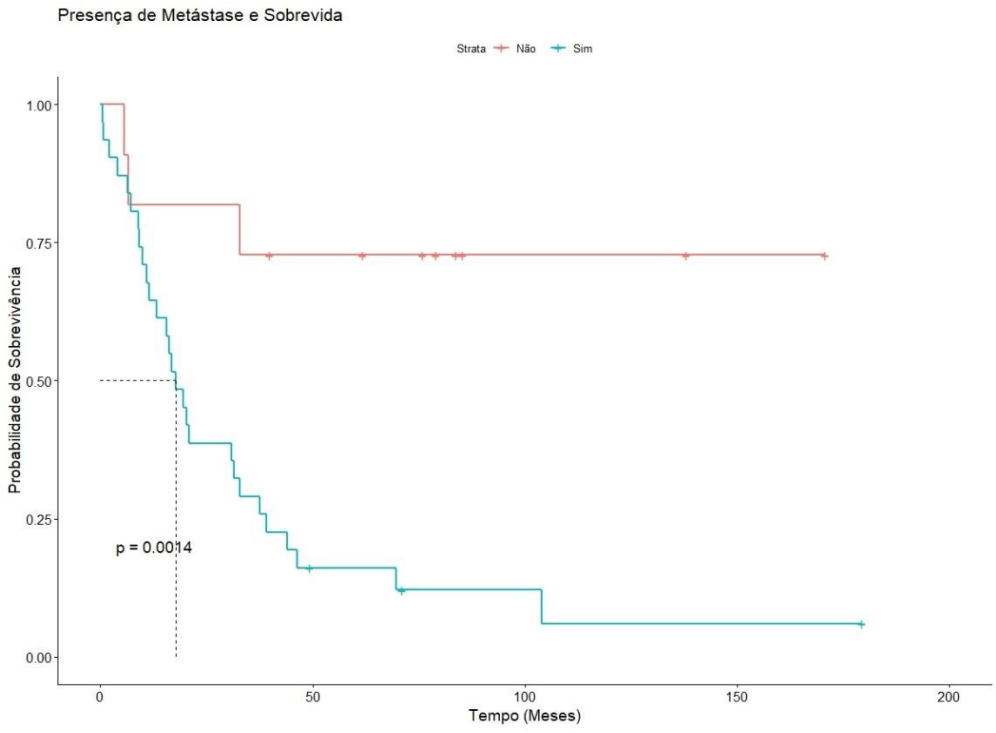
Tabela 5 –Resultados dos testes de sobrevivência quanto ao óbito

Item	Tempo até 50% de sobrevida	Teste LOGRANK
Geral	25 meses	--
Presença de Metástase	Sim: 17,8; Não: NA.	p < 0,001
Estágio da Lesão	IIIA-B: NA; IV: 17,8	p < 0,001

NA = não aplicável (população não atingiu valores menores que 50% de sobrevivência).

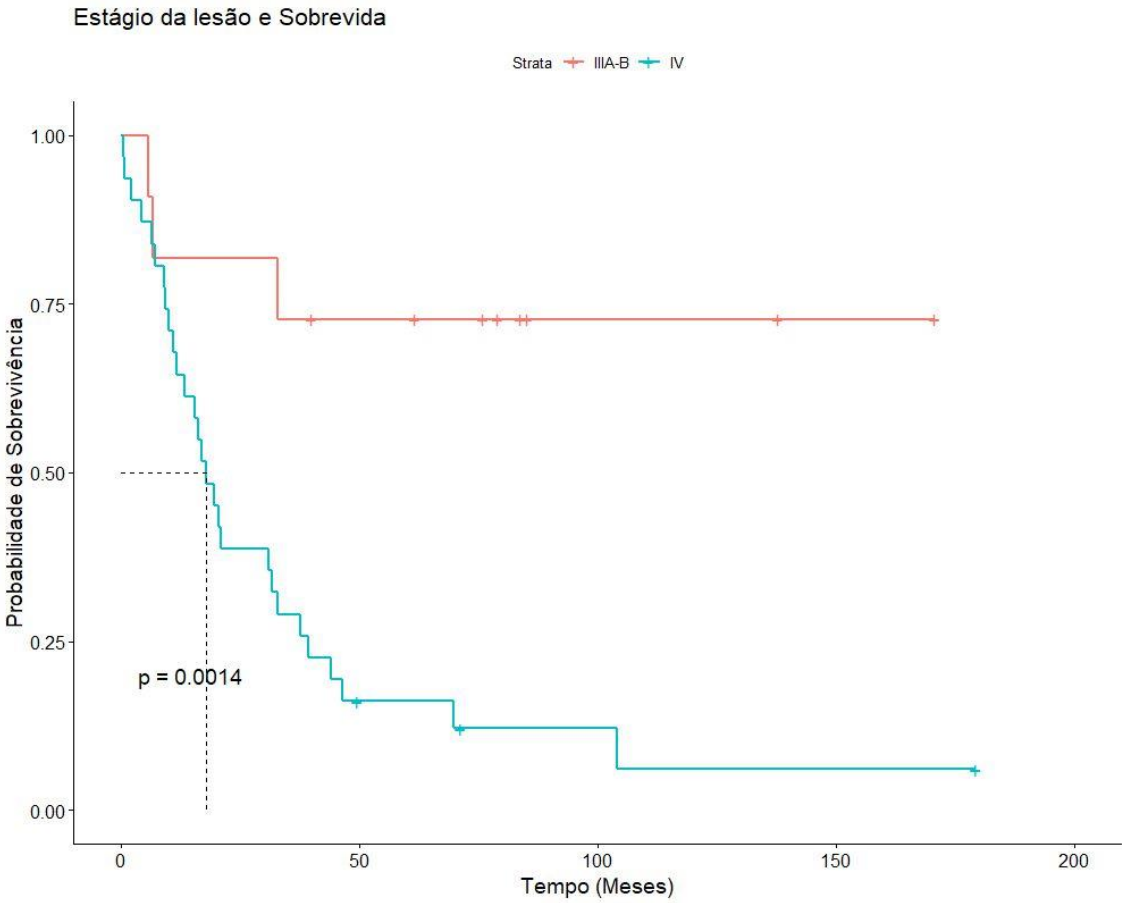
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Gráfico 2 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada em relação a presença de metástase. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da subpopulação



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Gráfico 3 – Tempo de sobrevivência sem óbito da coorte estudada em relação ao estágio da lesão. Linha pontilhada aponta tempo mediano de sobrevivência da subpopulação



Fonte: Arquivo pessoal do autor

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Ponderando de forma retroativa, o comportamento clínico agressivo foi o único aspecto do FHM / SPI que se manteve inalterado desde suas descrições iniciais por Kauffman e Stout (1961)[1], Ozzello et al. (1963)[2] e Kempson e Kyriakos (1972)[12]. Esta patologia geralmente apresenta-se com lesões de alto grau histológico, localização profunda, capacidade de atingir dimensões maiores que 10–15 cm, e infelizmente, altos índices de doença metastática e recorrências com influência direta no tempo livre de doença e sobrevida[3,14,17,30-32]. Como liderava os diagnósticos envolvendo STM durante grande parte dos anos 90, acabou influenciando toda uma geração de estudos[21,22].

Com a evolução das técnicas auxiliares dentro da patologia cirúrgica, aos poucos foi perdendo espaço e hoje é considerado diagnóstico de exclusão correspondendo a aproximadamente 5% dos STM[11,23]. Dessa forma, se tratando de um diagnóstico relativamente "novo", nosso estudo avaliou os principais fatores de prognóstico de forma cronológica, a fim de comparação e análise de possíveis divergências.

Dos pacientes envolvidos na pesquisa, 74% evoluíram para óbito. Através de análise univariada, as variáveis que apresentaram relação com maior chance do desfecho foram os tumores de tamanho maior que 15 cm ou classificação T4 ($p = 0,01$), apresentaram metástases ($p < 0,001$) e estágio IV de prognóstico da *AJCC* ($p < 0,001$). Como todas as lesões de estágio IV apresentaram metástases, pode-se afirmar que são variáveis relacionadas, fato este que é confirmado através de dois modelos de regressão logística **(Tabela 3)**, com coeficientes idênticos. Tamanho da lesão e gênero não mostraram relação após análise multivariada.

Resultados estes que se assemelham aos achados dos “novos” conceitos sobre a classificação dos SPI.

No período que antecede 2002, onde houve a mudança de nomenclatura do FHM para SPI, Markhede et al. (1982)[15] analisaram os STM de forma multivariada e pontuam que existe risco aumentado de óbito em pacientes com recidiva de lesão ($p < 0,01$), principalmente nos casos de recorrência nos primeiros 2 anos após tratamento cirúrgico[15]. Já na fase pós reclassificação dos FHM, Vodanovich et al. (2019)[8] em análise multivariada de 266 SPI, definiram que cada ano mais velho desde estabelecido o diagnóstico da lesão e metástases no diagnóstico aumentaram a chance de óbito (razão de riscos 1,03 e 2,89, $p < 0,001$ e $p = 0,001$ respectivamente) e que lesões nos membros superiores apresentaram menor chance de morte (razão de riscos 0,57 e valor de $p = 0,043$)[8].

Em torno de 15% da amostra apresentou RL. Dentre as variáveis analisadas nenhuma apresentou significância estatística, porém, pacientes do sexo masculino mostraram tendência a RL das lesões ($p = 0,086$). Idade e estágio da lesão não mostraram significância estatística.

Kearney et al. (1980)[14] avaliaram 167 casos de STM de forma retrospectiva, com taxa de RL de 51% e mais da metade com mais de um episódio. Entre os pacientes com tumores superficiais a fáscia, 71% apresentaram RL após "excisão completa"; taxa elevada com aparente associação com ressecções menos agressivas, maior sobrevida (logo, mais tempo hábil para recorrência) e de maior facilidade para detecção a palpação. Além disso, dos casos superficiais, 31% recorreram como lesões profundas à fáscia[14]. Markhede et al. (1982)[15], Pisters et al. (1996)[33] e Gibbs et al. (2001)[34] apresentaram resultados relevantes estatisticamente, relacionando RL com cirurgias inadequadas ou margem da lesão comprometida, em até 76.2% dos pacientes recidivados[15,33,34].

Considerando avaliações recentes (períodos que sucedem 2002), Vodanovich et al. (2019)[8], Ozcelik et al. (2016)[10], Kamat et al. (2019)[35] e Lehnhardt et al. (2009)[36]

também mostraram resultados associando RL com margens comprometidas, em análises uni e multivariadas, fato que não coincide com os dados mostrados no presente estudo.

A variável recorrência também se correlaciona com tratamento radioterápico. Belal et al. (2002)[37] demonstraram que dose total de radioterapia ≥ 50 Gy como um bom fator de prognóstico independente (p = 0,0005), com menor número de casos recidivados em 5 anos. Kamat et al. (2019)[35] apresentaram resultados também com significância estatística, mostrando maior recidiva local em pacientes que não realizaram radioterapia. Ozcelik et al. (2016)[10] demonstraram resultados semelhantes considerando radioterapia perioperatória (p = 0,009 e p = 0,000 respectivamente).

Embora seja uma variável sem impacto na nossa coorte, a idade avançada mostrou significância estatística no estudo prospectivo de Pisters et al. (1996)[33] para pacientes ≥ 50 anos e no de Vodanovich et al. (2019)[8] em análise multivariada para pacientes ≥ 70 anos (p < 0,016, RR 1,6; p = 0,046, HR 1,03).

Os autores especulam que tais diferenças podem se dar pelo pequeno tamanho da amostra adicionado à alta taxa de mortalidade da doença fazendo com que poucos pacientes na amostra apresentassem RL.

A sobrevida média dos pacientes desta pesquisa é demonstrada através do gráfico de Kaplan-Meier **(Gráfico 1)**, com média de 25,9 meses. Presença de metástase ou lesão estágio IV da *AJCC* apresentam íntima relação com a redução da sobrevida, média de 17,9 meses (p < 0,001).

Dentre as análises que precedem a reclassificação do FHM, Kearney et al. (1980)[14], Pisters et al. (1996)[33] e Gibbs et al. (2001)[34] demonstraram que tumores proximais, afetando região da pelve e proximal da coxa, são de pior prognóstico, afetando a sobrevida desses pacientes, os dois últimos autores como fatores de prognóstico independentes.

O tamanho dos tumores, também foi associado a pior sobrevida por alguns autores. Pezzi et al. (1992)[21] descreveram que a sobrevida foi de 82% nos pacientes com lesões até 5 cm, 68% nos casos de 5-10 cm e 51% para lesões maiores que 10 cm com $p < 0,05$[21]. Pisters et al. (1996)[33] e Gibbs et al. (2001)[34] corroboraram com a constatação através de análise multivariada, em que tumores ≥ 10 cm mostraram alta correlação com pior sobrevida (razão de riscos 1,5 e $p < 0,001$ respectivamente)[33,34]. No entanto, nos estudos de Kearney et al. (1980)[14] e Markhede et al. (1982)[15], dimensões tumorais não tiveram impacto na sobrevida, fato este que se alinha aos resultados do nosso estudo.

O grau histológico dos tumores foi outra variável constante nas análises de sobrevida, considerado fator de prognóstico independente de forma recorrente[15,33,34]. Pisters et al. (1996)[33] e Gibbs et al. (2001)[34] também avaliam os pacientes no momento do diagnóstico tumoral e aqueles que já apresentassem lesões metastáticas ou se tratasse de recidiva local, também apresentavam comprometimento da sobrevida ($p = 0,0002$ e razão de riscos de 1,5 respectivamente)[33,34]. Em concordância com a pesquisa em evidência, Oda et al. (2002)[38] avaliaram os estágios da *AJCC* III e IV com relação a sobrevida, os quais foram considerados fatores de prognóstico independente ($p = 0,0007$).

Correlacionando estudos de diferentes épocas, os principais fatores de prognóstico relacionados à piora da sobrevida foram tamanho ($p = 0,02$) e presença de metástase no diagnóstico ($p = 0,001$) aumentando em quase 500% o risco de mortalidade se comparado aos pacientes sem metástases[8,39]. A presença de lesões metastáticas no decorrer da doença apresentou correlação negativa com sobrevida no nosso estudo e nas análises de Ozcelik et al. (2016)[10] com $p < 0,001$ e $= 0,004$ respectivamente.

Entre os sarcomas de partes moles de alto grau, após aplicação de técnicas atuais para diferenciação de lesões na patologia cirúrgica (IHQ), é muito frequente a sua diferenciação em tumores de origem muscular[22,36,40], já considerados como fatores

independentes de mau prognóstico para sobrevida em várias publicações prévias[40-43].

Excluindo as lesões sabidamente relacionadas à redução de sobrevida, (leiomiosarcomas, tumores malignos de bainha de nervo periférico), Cipriani et al. (2014)[44] não encontraram correlação estatisticamente relevante entre os miogênicos e não miogênicos.

Comparando estudos de diferentes períodos, envolvendo STM de alto grau, FHM e SPI podemos ver grande similaridade entre as variáveis, fato que valida os achados de Delisca et al. (2015)[45] que afirmaram que embora haja uma nova classificação, não existe nenhum fator de prognóstico aplicável somente a classe dos SPI que já não era válido aos FHM.

6.1 Dificuldades de execução e limitações do estudo

Estudos retrospectivos têm como uma das suas características a facilidade de execução, por se tratar basicamente de análise de documentação em prontuários. Mas infelizmente o que se resume na teoria nem sempre se aplica com facilidade na prática. Revisando os períodos inerentes à construção de um projeto de mestrado, foi possível pontuar com clareza algumas dificuldades que não eram esperadas ao iniciar esta etapa acadêmica.

A estrutura envolvendo o local da coleta de dados deve ser considerada; se os prontuários são ainda físicos (manuscritos) ou eletrônicos, se o serviço de arquivo médico e estatística (SAME) é de fácil acesso assim como a avaliação de exames complementares (como radiologia e patologia por exemplo), são questões fundamentais. Para a realização deste estudo, a escrita ilegível, evoluções médicas sucintas e a falta de dados nos

prontuários contribuíram para uma amostragem modesta. Um exemplo foi o tempo livre de doença, que pela falta de informações relacionadas a RL e metástases, não foi possível de ser calculado.

A utilização de sistemas informatizados não supre todas as demandas, mas facilita o entendimento da escrita, a padronização das evoluções e manutenção da base de dados sem perdas. Além disso, nesse projeto, a falta de uma cadeia interligando prontuários eletrônicos entre diferentes serviços da oncologia dentro do complexo HC FMUSP dificultou o acesso às evoluções médicas, limitando assim a avaliação individualizada dos tratamentos clínicos.

As informações com relação aos óbitos também são de difícil acesso principalmente por não existir uma atualização automática nos prontuários das datas e causas corretas.

Devido às alterações realizadas durante o processo de execução do trabalho, o financiamento próprio do projeto foi outra questão limitante porque tornou inviável a realização da revisão imunohistoquímica de todos os casos incluídos.

O tempo curto para realização do projeto e o diagnóstico raro (amostragem pequena) em questão impõe a realização de um estudo com desenho retrospectivo. *Design* este que traz desvantagens, principalmente devido a erros sistemáticos. Viés de seleção ocorreu por se tratar de um único centro de referência para casos oncológicos, existe uma maior incidência de casos graves. Viés de confusão também pode acabar influenciando os desfechos, como, por exemplo, sobrevida média. Por não ter definido a causa da morte de todos os casos (relacionados a doença em questão ou outra causa secundária), comorbidades podem acabar influenciando. O fato dos pacientes receberem atendimento ortopédico e clínico em setores independentes também gera limitações, por restringir informações como protocolos de tratamento quimioterápico e radioterápico, data exata

da ocorrência de metástases ou recorrência.

Os fatores acima citados são obstáculos inerentes aos estudos retrospectivos. A grande maioria das análises de prognóstico envolvendo sarcoma foram realizadas desta forma, levantando hipóteses e auxiliando estudos prospectivos controlados no futuro. Apesar das barreiras, este estudo ainda assim mostra-se relevante considerando todos os benefícios e valores previamente apontados.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou que os principais fatores de mau prognóstico relacionados ao óbito são 15 cm (maior diâmetro), doença metastática e estágio de prognóstico IV conforme classificação da *AJCC*, já para RL nenhuma variável estudada apresentou relevância estatística, embora pacientes do sexo masculino apresentaram maior tendência a RL. Em termos de sobrevida, os principais fatores relacionados são a presença de lesões metastáticas e o estágio de prognóstico IV.

8 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE PROGNOSTICO DO SARCOMA PLEOMORFICO
Pesquisador: OLAVO PIRES DE CAMARGO
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 80667617.2.0000.0068
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.477.689

Apresentação do Projeto:
Trata-se de estudo de revisão dos dados de 25 anos de tumores ósseos do IOT-HCFMUSP com intuito de realizar levantamento dos sarcomas pleomórficos.

Objetivo da Pesquisa:
O objetivo proposto é de analisar os fatores prognósticos dos pacientes com diagnóstico de sarcoma pleomórfico atendidos e tratados no serviço de Oncologia Ortopédica do IOT HC FMUSP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Tendo em vista a raridade destes tumores ósseos e o HCFMUSP ser referência nacional, nos parece adequado o projeto de pesquisa nos moldes apresentado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Adequados.

Recomendações:
Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Aprovação.

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.477.689

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1030932.pdf	30/11/2017 14:21:25		Aceito
Outros	DocumentosDaCC.pdf	30/11/2017 14:21:03	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	30/11/2017 14:20:12	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartadeCompromissoMestrado.pdf	30/11/2017 14:19:47	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaocoautor.pdf	30/11/2017 14:19:29	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	28/11/2017 09:48:06	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoSarcomas.docx	09/11/2017 16:20:13	OLAVO PIRES DE CAMARGO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.477.689

SAO PAULO, 30 de Janeiro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO B - American Joint Committee on Cancer. *AJCC* cancer staging manual. 8 th. Chicago: American College of Surgeons; 2018. 520 p.

4 Definitions of AJCC TNM

Always refer to the specific chapter for explicit instructions on clinical and pathological classification for this disease.

4.1 Definition of Primary Tumor (T)

✓	*T Category*	*T Criteria*
	TX	Primary tumor cannot be assessed
	T0	No evidence of primary tumor
	T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
	T2	Tumor more than 5 cm and less than or equal to 10 cm in greatest dimension
	T3	Tumor more than 10 cm and less than or equal to 15 cm in greatest dimension
	T4	Tumor more than 15 cm in greatest dimension

✓	*T Suffix*	*Definition*
	(m)	Select if synchronous primary tumors are found in single organ.

4.2 Definition of Regional Lymph Node (N)

✓	*N Category*	*N Criteria*
	N0	No regional lymph node metastases or unknown lymph node status
	N1	Regional lymph node metastasis

✓	*N Suffix*	*Definition*
	(sn)	Select if regional lymph node metastasis identified by SLN biopsy only.
	(f)	Select if regional lymph node metastasis identified by FNA or core needle biopsy only.

4.3 Definition of Distant Metastasis (M)

The terms pM0 and MX are NOT valid categories in the TNM system.
Assignment of the M category for clinical classification may be cM0, cM1, or pM1. Any of the M categories (cM0, cM1, or pM1) may be used with pathological stage grouping.

✓	*M Category*	*M Criteria*
	cM0	No distant metastasis
	cM1	Distant metastasis
	pM1	Distant metastasis, microscopically confirmed

5 Prognostic Factors Required for Stage Grouping

5.1 Definition of FNCLCC Histologic Grade (G)

The FNCLCC grade is determined by three parameters: differentiation, mitotic activity, and extent of necrosis. Each parameter is scored as follows: differentiation (1–3), mitotic activity (1–3), and necrosis (0–2). The scores are added to determine the grade.

✓	*G*	*G Definition*
	GX	Grade cannot be assessed
	G1	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 2 or 3
	G2	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 4 or 5
	G3	Total differentiation, mitotic count and necrosis score of 6, 7, or 8

5.1.1 Tumor Differentiation

Tumor differentiation is histology specific (see chapter 39, table 39.1) and is generally scored as follows:

✓	*Differentiation Score*	*Definition*
	1	Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue (e.g., low-grade leiomyosarcoma)
	2	Sarcomas for which histologic typing is certain (e.g., myxoid/round cell liposarcoma)
	3	Embryonal and undifferentiated sarcomas, sarcomas of doubtful type, synovial sarcomas, soft tissue osteosarcoma, Ewing sarcoma /primitive neuroectodermal tumor (PNET) of soft tissue

5.1.2 Mitotic Count

In the most mitotically active area of the sarcoma, 10 successive high-power fields (HPF; one HPF at 400× magnification = 0.1734 mm^2) are assessed using a 40× objective.

✓	*Mitotic Count Score*	*Definition*
	1	0–9 mitoses per 10 HPF
	2	10–19 mitoses per 10 HPF
	3	≥20 mitoses per 10 HPF

5.1.3 Tumor Necrosis

Evaluated on gross examination and validated with histologic sections.

✓	*Necrosis Score*	*Definition*
	0	No necrosis
	1	<50% tumor necrosis
	2	≥50% tumor necrosis

6 AJCC Prognostic Stage Groups

Always refer to the specific chapter for rules on clinical and pathological classification of this disease.

✓	*When T is…*	*And N is…*	*And M is…*	*And G is…*	*Then the stage group is…*
	T1	N0	M0	G1, GX	IA
	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	IB
	T1	N0	M0	G2, G3	II
	T2	N0	M0	G2, G3	IIIA
	T3, T4	N0	M0	G2, G3	IIIB
	Any T	N1	M0	Any G	IV
	Any T	Any N	M1	Any G	IV

8 Lymphovascular Invasion (LVI)

✓	*Component of LVI Coding*	*Description*
	0	LVI not present (absent)/not identified
	1	LVI present/identified, NOS
	2	Lymphatic and small vessel invasion only (L)
	3	Venous (large vessel) invasion only (V)
	4	BOTH lymphatic and small vessel AND venous (large vessel) invasion
	9	Presence of LVI unknown/indeterminate

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Kauffman SL, Stout AP. Histiocytic tumors (fibrous xanthoma and histiocytoma) in children. Cancer. 1961;14(3):469-482.

2. Ozzello L, Stout AP, Murray MR. Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer. 1963;16(3):331-344.

3. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. Cancer. 1978;41(6):2250-2266.

4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours and Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.

5. Camargo OP, Baptista AM, Caiero MT, Camargo AFF. Lesões Fibrosas e Histiocíticas. In: Filho TEPB, Camargo OP, Camanho GL. Clínica Ortopédica. Barueri: Manole; 2012.

6. Hermanek P. Prognostic factor research in oncology. J Clin Epidemiol. 1999;52(4):371-374.

7. Maretty-Nielsen K. Prognostic factors in soft tissue sarcoma: Population-based studies on comorbidity, biomarkers, and methodological aspects. Dan Med J 2014;61(11):B4957.

8. Vodanovich DA, Spelman T, May D, Slavin J, Choong PFM. Predicting the prognosis of undifferentiated pleomorphic soft tissue sarcoma: a 20-year experience of 266 cases. ANZ J Surg. 2019;89(9):1045-1050.

9. Lee K, Song JS, Kim JE, Kim W, Song SY, Lee MH, et al. The clinical outcomes of undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS): A single-centre experience of two decades with the assessment of PD-L1 expressions. Eur J Surg Oncol. 2020;46(7):1287-1293.

10. Ozcelik M, Seker M, Eraslan E, Koca S, Yazilitas D, Ercelep O, et al. Evaluation of prognostic factors in localized high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology. Tumour Biol. 2016;37(4):5231-5237.

11. Dei Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? Histopathology. 2006;48(1):51-62.

12. Kempson RL, Kyriakos M. Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. A type of malignant fibrous histiocytoma. Cancer. 1972;29(4):961-976.

13. Fu YS, Gabbiani G, Kaye GI, Lattes R. Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytomas): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. Cancer. 1975;35(1):176-198.

14. Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 167 cases. Cancer. 1980;45(1):167-178.

15. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. Cancer. 1982;49(8):1721-1733.

16. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation. Am J Surg Pathol. 1982;6(8):773-784.

17. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer. 1984;33(1):37-42.

18. Bertoni F, Capanna R, Biagini R, Bacchini P, Guerra A, Ruggieri P, et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. An analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremities. Cancer. 1985;56(2):356-367.

19. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. J Clin Oncol. 1987;5(4):601-612.

20. Torosian MH, Friedrich C, Godbold J, Hajdu SI, Brennan MF. Soft-tissue sarcoma: initial characteristics and prognostic factors in patients with and without metastatic disease. Semin Surg Oncol. 1988;4(1):13-19.

21. Pezzi CM, Rawlings MS Jr, Esgro JJ, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. Cancer. 1992;69(8):2098-2103.

22. Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. Am J Surg Pathol. 1992;16(3):213-228.

23. Akerman M. Malignant fibrous histiocytoma--the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? Acta Orthop Scand Suppl. 1997;273:41-46.

24. Nascimento AF, Raut CP. Diagnosis and management of pleomorphic sarcomas (so-called "MFH") in adults. J Surg Oncol. 2008;97(4):330-339.

25. Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(6):1030-1035.

26. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 1997;4(5):425-431.

27. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. Clin Orthop Relat Res. 2003;(415):4-18.

28. Raut CP, Maki RG, Baldini EH, Hornick JL. Soft Tissue Sarcoma of the Abdomen and Thoracic Visceral Organs. In: Amin MB. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018. p. 517-521.

29. RStudio Team. R. Versão 4.2.0 [Software]. 2020 [acesso em 15 jun 2022]. Disponível em: http://www.rstudio.com/

30. Lack EE, Steinberg SM, White DE, Kinsella T, Glatstein E, Chang AE, et al. Extremity soft tissue sarcomas: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas. J Surg Oncol. 1989;41(4):263-273.

31. Ishihara HY, Jesus-Garcia Filho R, Korukian M, Ponte FM. Sarcoma de tecidos moles: fatores prognósticos. Rev Bras Ortop. 2004;39(11):637–647.

32. Toulmonde M, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay JY, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Long-term recurrence of soft tissue sarcomas: prognostic factors and implications for prolonged follow-up. Cancer. 2014;120(19):3003-3006.

33. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol. 1996;14(5):1679-1689.

34. Gibbs JF, Huang PP, Lee RJ, McGrath B, Brooks J, McKinley B, et al. Malignant fibrous histiocytoma: an institutional review. Cancer Invest. 2001;19(1):23-27.

35. Kamat NV, Million L, Yao DH, Donaldson SS, Mohler DG, van de Rijn M, et al. The Outcome of Patients With Localized Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the Lower Extremity Treated at Stanford University. Am J Clin Oncol. 2019;42(2):166-171.

36. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, Schwaiberger V, Goertz O, Kuhnen C, et al. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities -- an analysis of 140 patients. Langenbecks Arch Surg. 2009;394(2):313-320.

37. Belal A, Kandil A, Allam A, Khafaga Y, El-Husseiny G, El-Enbaby A, et al. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases. Am J Clin Oncol. 2002;25(1):16-22.

38. Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y, Hachitanda Y, Kinukawa N, Iwamoto Y, et al. Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. Pathol Int. 2002;52(9):595-606.

39. Garg L, Pruthi M, Batra U, Doval DC, Pasricha S, Jaipuria J, et al. Analysis of Clinical Outcomes of Patients with Soft Tissue Sarcoma. Indian J Surg Oncol. 2022.

40. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willén H, Akerman M. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. J Clin Oncol. 2001;19(12):3045-3050.

41. Deyrup AT, Haydon RC, Huo D, Ishikawa A, Peabody TD, He TC, et al. Myoid differentiation and prognosis in adult pleomorphic sarcomas of the extremity: an analysis of 92 cases. Cancer. 2003;98(4):805-813.

42. Massi D, Beltrami G, Capanna R, Franchi A. Histopathological re-classification of extremity pleomorphic soft tissue sarcoma has clinical relevance. Eur J Surg Oncol. 2004;30(10):1131-1136.

43. Stock N, Chateau MC, Collin F, Guillou L, Leroux A, Michels JJ, et al. Prognostic value of myogenic differentiation in adult soft tissue sarcomas (STS): a study of 855 cases from the French Sarcoma Group. The Connective Tissue Oncology Society. CTOS 14th Annual Meeting.

44. Cipriani NA, Kurzawa P, Ahmad RA, Deshpande V, Hornicek FJ, Mullen JT, et al. Prognostic value of myogenic differentiation in undifferentiated pleomorphic sarcomas of soft tissue. Hum Pathol. 2014;45(7):1504-1508.

45. Delisca GO, Mesko NW, Alamanda VK, Archer KR, Song Y, Halpern JL, et al. MFH and high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma-what's in a name? J Surg Oncol. 2015;111(2):173-177.