

BMJ Best Practice

Sarcoma de tecidos moles

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	28
Novidades	48
Acompanhamento	49
Recomendações	49
Complicações	49
Prognóstico	50
Diretrizes	52
Diretrizes de diagnóstico	52
Diretrizes de tratamento	52
Nível de evidência	54
Referências	55
Aviso legal	63

Resumo

- ◇ Sarcoma é um grupo de tumores sólidos raros do tecido conjuntivo. Mais de 50 subtipos histológicos diferentes são conhecidos.
- ◇ Normalmente, manifesta-se como um edema do tecido mole, que pode ou não ser doloroso. Os diagnósticos diferenciais que devem ser considerados são linfoma, carcinoma metastático e lesões benignas, como lipoma e neuroma.
- ◇ Alguns sarcomas estão associados a mutações genéticas específicas, principalmente translocações cromossômicas.
- ◇ O diagnóstico é feito por biópsia, que deve ter uma quantidade suficiente de tecido para diagnóstico patológico preciso.
- ◇ A patologia deve ser analisada por um patologista que tenha experiência em histologia de sarcoma. Métodos laboratoriais de diagnóstico podem incluir imuno-histoquímica, citogenética e teste genético molecular.
- ◇ O tratamento se baseia no estágio e no subtipo histológico, com apenas alguns subtipos sendo sensíveis à quimioterapia.

Definição

Sarcoma é um grupo de tumores sólidos raros que se originam nas células mesenquimais (tecido conjuntivo) e são responsáveis por 1% de todas as malignidades adultas. Eles podem ser divididos em 2 categorias amplas: sarcoma de tecidos moles (incluindo gordura, músculo, nervo e bainha do nervo, vasos sanguíneos e outros tecidos conjuntivos) e sarcoma dos ossos.[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] Mais de 50 subtipos histológicos diferentes de sarcoma de tecidos moles são conhecidos.[9] [10]

Epidemiologia

Sarcomas de tecidos moles em adultos são raros, com uma incidência estimada de 4 casos a cada 100,000 pessoas por ano na Europa.[11] Na Inglaterra, a incidência do sarcoma de tecidos moles (taxa por milhão de pessoas-anos em risco) entre 1979 e 2001 foi de 9.1.[12]

Na Alemanha, um grupo heterogêneo de pacientes com sarcoma de tecidos moles foi analisado pelo German Childhood Cancer Registry (GCCR) entre 1985 e 2004, e a taxa de incidência padronizada por idade foi de 0.9 a cada 100,000 pessoas por ano para todos os sarcomas de tecidos moles, 0.70 para sarcoma de tecidos moles do tipo rabdomiossarcoma (n=1588) e 0.18 para sarcoma de tecidos moles não rabdomiossarcoma (n=411).[13]

A incidência anual de sarcomas de tecidos moles nos EUA é de 10,390 casos por ano, com uma mortalidade global de 3680 casos por ano.[14] [15] A taxa de sobrevivência de 5 anos é de 50% a 60%, embora exista uma generalização e cada tipo de sarcoma possa ter desfechos bem diferentes. Coletivamente, os sarcomas de tecidos moles constituem aproximadamente 1% de todas as malignidades adultas e 15% das malignidades pediátricas.[16]

Em estudos realizados na região central norte da Nigéria, o sarcoma de tecidos moles foi responsável por 11.3% de todos os cânceres e representou 6.5% de todos os cânceres em crianças com <15 anos.[17] [18]

Em um estudo realizado em Karachi, Paquistão, a taxa padronizada por idade a cada 100,000 pessoas foi 3.3 (2.9%) e 2.1 (1.6%) em homens e mulheres, respectivamente, com idades médias de 41.4 anos (intervalo de confiança [IC] de 95% 35.77 a 46.97) e 40.2 anos (IC de 95% 31.27 a 49.03). O tumor histológico mais comum foi o rabdomiossarcoma, embora a ocorrência dos subtipos histológicos tenha variado de acordo com a idade.[19]

Etiologia

Em muitos pacientes, a etiologia continuará sendo desconhecida durante toda a evolução da doença.[1]

A infecção existente é necessária para o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi. Pessoas com outras doenças relacionadas ao herpes-vírus humano tipo 8, como doença de Castleman multicêntrica e linfoma de efusão primária, também correm o risco de desenvolver sarcoma de Kaposi concomitante.[20]

A exposição à radiação é claramente um fator de risco para o desenvolvimento de vários sarcomas, incluindo angiossarcoma e outros sarcomas de tecidos moles.

Angiossarcoma de Stewart-Treves pode se desenvolver em linfedema de longa duração.[21]

Exposição ao cloreto de vinil é um fator de risco para angiossarcoma. As evidências da associação com outros carcinógenos são mais fracas, mas têm sido sugeridas associações com pesticidas, hidrocarbonetos aromáticos e benzenos.

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é um distúrbio na sua maior parte esporádico que ocorre devido à falha da impressão genética, resultando em supercrescimento e anomalias de desenvolvimento. Há uma incidência de 7.5% de câncer, incluindo rhabdomyosarcoma, mixoma, fibromas e hamartomas.[22]

Síndromes genéticas raras associadas ao sarcoma de tecidos moles incluem o seguinte.

- Li-Fraumeni, gene p53 no cromossomo 19p13.1, resulta em sarcoma de tecidos moles, tumor cerebral, câncer de mama, carcinoma adrenocortical e osteossarcoma.
- A síndrome de retinoblastoma está associada a aumento do risco de osteossarcomas, bem como a sarcomas de tecidos moles, principalmente junto com radioterapia.
- A neurofibromatose, gene NF1 no cromossomo 17q11.1, resulta em gliomas ópticos, feocromocitoma e tumores malignos da bainha do nervo periférico.
- Tumores desmóides estão associados à síndrome de Gardner, uma forma de polipose adenomatosa familiar com mutação no gene APC.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do sarcoma de tecidos moles é pouco compreendida.

Classificação

Classificação de tumores dos tecidos moles e dos ossos da Organização Mundial da Saúde[10]

Os tumores são classificados por diferenciação e comportamento biológico. Os principais grupos nessa classificação são:

- Tumores adipocíticos
- Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos
- Os chamados tumores fibrohistiocíticos
- Tumores do músculo liso
- Tumores pericíticos (perivasculares)
- Tumores de músculos esqueléticos
- Tumores vasculares
- Tumores condro-ósseos
- Tumores estromais gastrointestinais
- Tumores da bainha nervosa
- Tumores de diferenciação incerta
- Sarcomas indiferenciados/não classificados.

O potencial biológico é dividido em:

- Benigno: raramente volta a ocorrer de forma local e, se isso acontecer, não é destrutivo

- Intermediário (localmente agressivo): normalmente, volta a ocorrer de forma local, com crescimento infiltrante e localmente destrutivo; as lesões não têm nenhum potencial evidente de metástase
- Intermediário (raramente com metástase): são localmente agressivos, mas às vezes podem produzir metástases à distância
- Maligno: risco significativo de metástases à distância, bem como destruição local e recorrência; conhecido como sarcoma de tecidos moles.

Os subtipos maligno e intermediário do sarcoma de tecidos moles dessa classificação são os seguintes:

Tumores adipocíticos

- Neoplásica
 - Lipossarcoma desdiferenciado
 - Lipossarcoma mixoide
 - Lipossarcoma pleomórfico
 - Lipossarcoma, sem outra especificação.
- Intermediário (localmente agressivo)
 - Tumor lipomatoso atípico/lipossarcoma bem diferenciado.

Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos

- Neoplásica
 - Fibrossarcoma adulto
 - Mixofibrossarcoma
 - Sarcoma fibromixioide de baixo grau
 - Fibrossarcoma epitelióide esclerosante
 - Fibroblastoma de células gigantes
 - Dermatofibrossarcoma protuberante.
- Intermediário (raramente com metástase)
 - Tumor fibroso solitário extrapleural
 - Tumor miofibroblástico inflamatório
 - Sarcoma miofibroblástico de baixo grau
 - Sarcoma fibroblástico mixoinflamatório
 - Fibrossarcoma infantil.
- Intermediário (localmente agressivo)
 - Fibromatoses superficiais (palmares/plantares)
 - Fibromatoses do tipo desmoide
 - Lipofibromatose.

Os chamados tumores fibrohistiocíticos

- Neoplásica
 - Sarcoma pleomórfico indiferenciado/histiocitoma fibroso maligno pleomórfico

- Sarcoma pleomórfico indiferenciado com células gigantes/histiocitoma fibroso maligno de células gigantes
- Sarcoma pleomórfico indiferenciado com inflamação proeminente/histiocitoma fibroso maligno inflamatório.
- Intermediário (raramente com metástase)
 - Tumor fibrohistiocítico plexiforme
 - Tumor de células gigantes de tecidos moles.

Tumores do músculo liso

- Leiomioma de tecidos moles profundos
- Leiomiossarcoma.

Tumores pericíticos (perivasculares)

- Tumores glômicos
- Angioleiomioma
- Miopericitoma, incluindo miofibroma.

Tumores de músculos esqueléticos

- Neoplásica
 - Rabdomiossarcoma embrionário (incluindo botrioide, anaplásico)
 - Rabdomiossarcoma alveolar (incluindo sólido, anaplásico)
 - Rabdomiossarcoma pleomórfico
 - Rabdomiossarcoma de células fusiformes/esclerosante.

Tumores vasculares

- Neoplásica
 - Hemangioendotelioma epitelióide
 - Angiossarcoma de tecidos moles.
- Intermediário (raramente com metástase)
 - Hemangioendotelioma retiforme
 - Angioendotelioma intralinfático papilar
 - Hemangioendotelioma composto
 - Sarcoma de Kaposi.
- Intermediário (localmente agressivo)
 - Hemangioendotelioma kaposiforme.

Tumores condro-ósseos

- Condroma de tecidos moles
- Osteossarcoma extraesquelético.

Tumores estromais gastrointestinais

Tumores da bainha nervosa

Tumores de diferenciação incerta

- Neoplásica
 - Sarcoma sinovial
 - Sarcoma epitelióide
 - Sarcoma alveolar de tecidos moles
 - Sarcoma de células claras de tecidos moles
 - Condrossarcoma mixóide extraesquelético
 - Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)/tumor de Ewing extraesquelético: tumor neuroectodérmico primitivo periférico (pPNET), tumor de Ewing extraesquelético
 - Tumor desmoplásico de pequenas células redondas
 - Tumor rabdoide extrarrenal
 - Mesenquimoma maligno
 - Neoplasias com diferenciação celular epitelióide perivascular/tumor miomelanocítico de células claras
 - Sarcoma íntimo.
- Intermediário (raramente com metástase)
 - Histiocitoma fibroso angiomatóide
 - Tumor fibromixóide com calcificação (incluindo atípico/maligno)
 - Tumor misto/mioepitelioma/paracordoma.

Sarcomas indiferenciados/não classificados

Prevenção primária

Para pacientes com tumores benignos conhecidos que sofrem degeneração maligna, como neurofibromatose, o monitoramento da transformação (por exemplo, em neurosarcoma [tumor maligno da bainha do nervo periférico]) pode resultar em detecção precoce e desfechos melhores.

Rastreamento

Tumores benignos

Para pacientes com tumores benignos conhecidos que sofrem degeneração maligna, como neurofibromatose, o monitoramento da transformação (por exemplo, em neurosarcoma [tumor maligno da bainha do nervo periférico]) pode resultar em detecção precoce e desfechos melhores.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 30 anos de idade apresenta edema na coxa que tem ficado cada vez maior nos últimos 3 meses. Ele nega trauma, mas se queixa de dor às vezes com movimento. Todos os resultados da rotina laboratorial estão dentro dos limites normais. As imagens mostram metástases nos pulmões.

Caso clínico #2

Um homem de 50 anos apresenta anemia e fezes positivas para guáico. Tomografias computadorizadas (TCs) mostram uma massa duodenal. A biópsia da massa é positiva para o antígeno CD117.

Outras apresentações

Sarcomas de tecidos moles consistem em diversos subtipos. Em geral, os sarcomas de membro se manifestam como massas no membro, que podem ou não ser dolorosas. Os sarcomas retroperitoneais/abdominais e os tumores estromais gastrointestinais se manifestam com sintomas intra-abdominais (obstrução, perfuração, distensão abdominal, desconforto e dor), com ou sem uma massa palpável. Lesões na parede torácica apresentam-se como uma massa sintomática ou assintomática. Sarcomas na cabeça ou no pescoço podem apresentar sintomas relacionados à massa, incluindo dor e comprometimento do nervo craniano.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A manifestação mais comum do sarcoma de tecidos moles (STM) é o edema do tecido mole de membros, que pode ou não ser doloroso. Outros locais de manifestação incluem tumores retroperitoneais/abdominais, na parede torácica, na cabeça e no pescoço. Como grupo, existem mais de 50 subtipos histológicos diferentes. Portanto, a análise patológica especializada da biópsia é fundamental para confirmar e definir o subtipo da malignidade.^{[5] [6] [7] [8]}

Anamnese e exame físico: tumores de tecidos moles em extremidades

Os pacientes costumam apresentar uma massa indolor, geralmente com 5 cm ou mais, que aumenta de tamanho. Alguns tumores podem estar presentes há muitos anos. É importante que o médico questione sobre características relativas à metástase, incluindo perda de peso, fadiga e anorexia. Febre raramente é observada. À palpação da massa, o médico normalmente notará que ela chega até a fáscia profunda. Não existe idade ou sexo em que o STM de membro seja particularmente observado, embora a idade mediana de início seja menor que a observada com os cânceres epiteliais mais comuns. Os sarcomas de Kaposi aparecem como lesões maculopapulares púrpuras, e normalmente existe uma história de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Dor neuropática é observada principalmente com tumores neurais e pode ser percebida por percussão. Ela também pode ser observada com tumores que invadem o plexo nervoso braquial ou pélvico ou qualquer foramina de fluxo de saída nervosa.

Anamnese e exame físico: tumores retroperitoneais/abdominais

O paciente costuma se queixar primeiro de sintomas intra-abdominais como obstrução, perfuração, distensão abdominal e desconforto ou dor, ou pode descrever aumento da circunferência abdominal. No exame físico do abdome, o médico deve procurar por sinais de obstrução, que incluem distensão abdominal e sensibilidade. O paciente pode se queixar de constipação. A perfuração pode ser observada pelo médico como dor à descompressão brusca e defesa, taquicardia e hipotensão (sinais de sepse). Além disso, no exame físico, o médico pode encontrar uma massa abdominal. Esses tumores geralmente não surgem nas vísceras intestinais, e são retroperitoneais ou mesentéricos com mais frequência. Embora esses tumores possam ocorrer em pacientes de qualquer idade, vale notar que tumores desmoplásicos de pequenas células redondas (uma variante dos tumores neuroectodérmicos primitivos) são observados em pacientes adolescentes do sexo masculino.

Anamnese e exame físico: tumores estromais gastrointestinais (TEGIs)

Como surgem na parede do intestino, os TEGIs podem só se manifestar depois de causar alguma obstrução ou perfuração. No entanto, inicialmente, o paciente pode apresentar sintomas de anemia (fadiga, palpitações, tontura, taquicardia, palidez), perda de peso e hemorragia digestiva alta ou baixa.

Exames por imagem

Todos os pacientes devem fazer uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) com contraste da parte afetada como investigação de rotina antes da biópsia. A TC do tórax pode ser usada para avaliar a presença de metástase.[26] Imagens funcionais (de preferência tomografia por emissão de pósitrons, mas exames com tálio às vezes são usados) normalmente são usadas para orientar a biópsia na parte não necrótica e mais metabolicamente ativa do tumor.

Em geral, a TC fornecerá informações mais valiosas que a RNM intra-abdominal, mas ambas são importantes.

Pacientes que tiverem hemorragia digestiva deverão fazer endoscopia como parte da investigação. Nos casos de sarcoma de membro, investigações por ultrassonografia geralmente não são úteis, exceto na confirmação de uma massa. No entanto, se os pacientes apresentarem uma massa uterina, a ultrassonografia será razoável, seguida por uma TC ou RNM.

Se alguma lesão parecer maligna de acordo com os critérios de imagem, uma TC do tórax deverá ser feita obrigatoriamente em todos os pacientes.

Com relação ao planejamento cirúrgico, é especialmente importante encontrar a relação com o feixe neurovascular mais próximo, e isso pode ser feito com RNM.

Biópsia

Para estabelecer o subtipo histológico e o grau de um sarcoma, a biópsia é realizada em todos os pacientes. A histopatologia deve ser analisada por um patologista experiente em analisar amostras de sarcoma. Em geral, a biópsia percutânea com agulha grossa é preferida à aspiração por agulha fina, pois fornece mais amostra para análise.

Além da histologia, a amostra também deve ser processada para patologia molecular e, nesse caso, uma biópsia aberta talvez seja necessária. O especialista do tratamento precisa considerar diversos pontos críticos para determinar o local ideal e a direção da biópsia, pois a decisão pode ser influenciada pelo tratamento proposto. Questões que devem ser levadas em conta incluem evitar o comprometimento dos planos fasciais importantes para a reconstrução cirúrgica e evitar a contaminação de um campo que pode deixar o paciente inoperável. Portanto, os critérios de imagem para suspeita quase sempre são essenciais para orientar o encaminhamento para uma unidade para a biópsia. As imagens funcionais podem ser úteis para orientar a biópsia até o elemento de mais alto grau da lesão.

Investigação completa de estadiamento

Se as imagens prévias tiverem mostrado lesões sugestivas de malignidade, uma TC do tórax deverá ser feita para verificar a presença de metástases. Em pacientes com achados de biópsia de lipossarcoma mixoide, sarcoma epiteloide, angiossarcoma ou leiomiossarcoma, uma TC abdominal/pélvica deverá ser solicitada para definir a anatomia para o planejamento da cirurgia ou radioterapia e para definir a extensão da disseminação. A disseminação nodal é rara, de modo que a principal questão geralmente se relaciona à contiguidade com as estruturas vitais.

A radiografia torácica provavelmente não seja sensível o suficiente para excluir metástases devido à sombra cardíaca e à sensibilidade ao tamanho. A radiografia torácica pode ser usada para vigilância, secundária à TC.

Uma tomografia por emissão de pósitrons é boa para identificar elementos viáveis e de alto grau; o tálcio também pode ser útil. Ambos podem captar metástases ocultas e podem ser úteis para distinguir lesões incidentais de doença metastática (por exemplo, diferenciar metástases sarcoides de pulmonares).

Exames adicionais

Em pacientes que apresentam sarcoma de Kaposi e sorologia desconhecida para HIV, a contagem de CD4, anticorpos anti-HIV e carga viral devem ser examinadas.

Pacientes que apresentam hemorragia digestiva devem fazer um hemograma completo e perfil de coagulação para determinar se há alguma anemia ou anormalidade de coagulação que precise de correção.

Hemograma completo, testes da função hepática e renal devem ser realizados em todos os pacientes antes da quimioterapia. Em alguns casos, quando o tratamento envolver doses cumulativas de doxorubicina, a avaliação formal da função cardíaca (por exemplo, por ventriculografia radioisotópica de equilíbrio ou ecocardiografia) pode ser indicada em alguns pacientes. Isso se aplica principalmente aos pacientes que recebem tratamentos curativos para os sarcomas pediátricos (rabdomiossarcoma e sarcoma de Ewing).

Teste genético

Se o médico suspeitar de alguma síndrome genética com base nos sintomas ou na história do paciente, o teste deverá ser realizado para verificar a provável etiologia genética de acordo com o tipo de tumor.^[27]

Fatores de risco

Fortes

síndromes geneticamente hereditárias

- Li-Fraumeni, gene p53 no cromossomo 19p13.1, resulta em sarcoma de tecidos moles, tumor cerebral, câncer de mama, carcinoma adrenocortical e osteossarcoma.
- O retinoblastoma, que se desenvolve devido a deleções no cromossomo 13q, está associado a aumento do risco de osteossarcomas, bem como a sarcomas de tecidos moles, principalmente junto com radioterapia.
- A neurofibromatose, gene NF1 no cromossomo 17q11.1, resulta em gliomas ópticos, feocromocitoma e tumores malignos da bainha do nervo periférico.
- Tumores desmoides estão associados à síndrome de Gardner.

radiação

- Exposição à radiação é claramente um fator de risco para o desenvolvimento de vários sarcomas, tanto de tecidos moles quanto dos ossos, que se desenvolvem muitos anos depois na área da radiação.[23]

infecção por herpes-vírus humano tipo 8 (HHV-8)

- A infecção existente é necessária para o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi. Pessoas com outras doenças relacionadas ao HHV-8, como doença de Castleman multicêntrica e linfoma de efusão primária, também correm o risco de desenvolver sarcoma de Kaposi concomitante.[20]

doenças congênitas

- A síndrome de Beckwith-Wiedemann é um distúrbio na sua maior parte esporádico que ocorre devido à falha da impressão genética, resultando em supercrescimento e anomalias de desenvolvimento. Há uma incidência de 7.5% a 10% de câncer, incluindo rhabdomyosarcoma, mixoma, fibromas e hamartomas.[24]

Fracos

linfedema

- Angiossarcoma de Stewart-Treves pode se desenvolver em linfedema de longa duração.[21]

história de exposição a carcinógenos químicos

- Exposição ao cloreto de vinil é um fator de risco para angiossarcoma.[25] As evidências da associação com outros carcinógenos são mais fracas, mas têm sido sugeridas associações com pesticidas, hidrocarbonetos aromáticos e benzenos.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

massa (comum)

- Sarcomas de tecidos moles (STMs) de membro geralmente se manifestam como uma massa, que não costuma ser dolorosa. O sarcoma sinovial se manifesta classicamente como uma massa de longa duração e, por esse motivo, acredita-se que ele seja benigno e não uma causa para preocupação.

hemorragia digestiva alta/baixa (comum)

- Encontrada com tumores estromais gastrointestinais (TEGIs).

erupção cutânea (comum)

- Sintoma de hemangioma. Pode aparecer como eritema ou uma lesão maculopapular.

lesões maculopapulares púrpuras (comum)

- O sarcoma de Kaposi aparece como lesões maculopapulares púrpuras.

sangramento uterino disfuncional (comum)

- Encontrado com leiomiiossarcomas.

aumento da circunferência abdominal (comum)

- Encontrado em sarcomas intra-abdominais.

história de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (comum)

- Relacionada ao sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

características de abdome agudo (comum)

- Causadas por TEGIs.

dor neuropática (incomum)

- Observada principalmente com tumores neurais e pode ser percebida por percussão. Também pode ser observada com tumores que invadem o plexo nervoso braquial ou pélvico ou qualquer foramina de fluxo de saída nervosa.

Outros fatores de diagnóstico**perda de peso (comum)**

- Associada à malignidade avançada.

fadiga (comum)

- Associada à malignidade avançada.

anorexia (comum)

- Associada à malignidade avançada.

distensão abdominal, desconforto e dor (comum)

- Associados à malignidade intra-abdominal.

edema de membros unilateral (incomum)

- Causado por sarcomas no membro.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tumor primário <ul style="list-style-type: none"> • Teste de escolha para planejar a biópsia e para definir o tamanho antes e durante o tratamento; é necessário ter conhecimento das diferenças em unidades Hounsfield, pois um critério de resposta (resposta de Choi aos critérios) se baseia no uso dessas diferenças como uma alternativa para resposta, e não apenas no tamanho. • A TC para vigilância está associada a um risco finito, porém pequeno de malignidade secundária. 	massa heterogênea, com necrose central; captação de contraste irregular
ressonância nuclear magnética (RNM) do tumor primário <ul style="list-style-type: none"> • Adequada para definir a anatomia normal cirurgicamente e para mapear a heterogeneidade. Menos acessível e mais dispendiosa que a TC. O contraste é importante. 	massa heterogênea, com necrose central; captação de contraste irregular; geralmente escura em T1, brilhante em T2
TC do tórax <ul style="list-style-type: none"> • A TC do tórax fornece um ensaio sensível para metástases pulmonares. 	metástases pulmonares
teste de HIV <ul style="list-style-type: none"> • O sarcoma de Kaposi em um paciente HIV-positivo é considerado uma doença que define a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Se o teste de HIV for positivo, uma celularidade-nadir de CD4 T e carga viral do HIV deverão ser obtidas. 	positivo em sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ultrassonografia do tumor primário <ul style="list-style-type: none"> • Não é útil para lesões sólidas e lesões de densidade semelhante ao tecido ao redor; não é capaz de diferenciar tumores malignos de benignos. • Pode detectar leiomiossarcoma em pacientes com útero volumoso. 	confirmação da massa, especialmente se for cística
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • Provavelmente não seja sensível o suficiente para excluir metástases sozinha, devido à sombra cardíaca e à sensibilidade ao tamanho. • Útil para vigilância de acompanhamento, mas provavelmente secundária à TC. 	metástases
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> • Boa para identificar elementos viáveis e de alto grau; o tálcio também pode ser útil. • Pode captar metástases ocultas e pode ser útil para distinguir lesões incidentais de doença metastática (por exemplo, diferenciar metástases sarcoides de pulmonares). 	em geral intensamente PET-ávido; o padrão pode refletir a variação do grau no tumor

Exame	Resultado
endoscopia <ul style="list-style-type: none"> Aqueles que tiverem hemorragia digestiva deverão fazer endoscopia como parte da investigação. 	evidência de tumor
biópsia para histologia <ul style="list-style-type: none"> Orientada pelas imagens funcionais até a parte não necrótica e mais metabolicamente ativa do tumor. A biópsia percutânea com agulha grossa é preferida à aspiração por agulha fina. A patologia deve ser analisada por um patologista experiente que tenha experiência em analisar sarcoma. O patologista pode usar imuno-histoquímica, citogenética e teste genético molecular.^[28] 	grau histológico e tipo de sarcoma
Hemograma completo	normal; pode mostrar anemia em hemorragia digestiva associada a tumores estromais gastrointestinais (TEGIs)
ureia	normal antes da quimioterapia
creatinina	normal antes da quimioterapia
TFHs	normais antes da quimioterapia; podem estar elevados se houver comprometimento hepático ou disseminação
ecocardiograma ou angiografia sincronizada multinuclear (MUGA) <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que recebem agentes quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos (doxorubicina) devem ser submetidos a um estudo inicial para avaliar a função cardíaca. Isso se aplica principalmente aos pacientes que recebem tratamentos curativos para os sarcomas pediátricos (rabdomyosarcoma e sarcoma de Ewing). 	distribuição irregular de tecnécio no coração e/ou fração de ejeção reduzida durante um exame MUGA indica cardiopatia; um ecocardiograma é capaz de avaliar diversos parâmetros cardíacos, incluindo a fração de ejeção, que pode estar diminuída nos pacientes cardíacos
teste genético <ul style="list-style-type: none"> Li-Fraumeni, gene p53 no cromossomo 19p13.1, resulta em sarcoma de tecidos moles, tumor cerebral, câncer de mama, carcinoma adrenocortical e osteossarcoma. A síndrome de retinoblastoma está associada a aumento do risco de osteossarcomas, bem como a sarcomas de tecidos moles, principalmente junto com radioterapia. A neurofibromatose, gene NF1 no cromossomo 17q11.1, resulta em gliomas ópticos, feocromocitoma e tumores malignos da bainha do nervo periférico. A mutação do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)/kit está associada a TEGIs. O tumor desmóide está associado à síndrome de Gardner. 	síndromes genéticas específicas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Lipoma	<ul style="list-style-type: none"> • Massas de tecidos moles, geralmente subcutâneas. Móvel à palpação; a alteração de tamanho não é comum; geralmente <5 cm. 	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente uma estrutura simples nas imagens; tomografia por emissão de pósitrons (PET) frio.
Úlcera gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser clinicamente indistinguível de tumores estromais gastrointestinais (TEGIs). 	<ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma massa observada na tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM).
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • A doença nodal costuma estar associada ao linfoma não Hodgkin e é incomum em sarcomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • As investigações histológicas de estadiamento da biópsia podem fazer a diferenciação.
Carcinoma metastático	<ul style="list-style-type: none"> • História de tumor de local primário; perda de peso; idade avançada. 	<ul style="list-style-type: none"> • As investigações histológicas de estadiamento da biópsia podem fazer a diferenciação.
Neuroma	<ul style="list-style-type: none"> • Mudança de tamanho ou dor relacionada à mudança de tamanho. 	<ul style="list-style-type: none"> • Imagens de tomografia por emissão de pósitrons; RNM para definir a invasão local.

Crítérios de diagnóstico

Classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS)[10]

A Classificação TNM (tumor-nodo-metástase) de Tumores Malignos tem valor limitado porque a disseminação nodal é rara fora de sarcoma de Ewing, sarcoma epitelióide, sarcoma sinovial e rabdomiossarcoma. Os tumores são classificados com base em tamanho (5 cm ou menos, >5 cm), local (superficial ou fáscia profunda) e na presença ou ausência de metástases. Em circunstâncias raras, a disseminação nodal pode ser incluída. O grau histopatológico é um fator importante para determinar o desfecho.

A classificação de tumores da OMS divide os tumores em 4 estádios da seguinte forma:

Estádio IA

- Tumor primário de 5 cm ou menos na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Baixo grau.

Estádio IB

- Tumor primário com >5 cm na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Baixo grau.

Estádio IIA

- Tumor primário de 5 cm ou menos na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Alto grau.

Estádio IIB

- Tumor primário superficial com >5 cm na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Alto grau.

Estádio III

- Tumor primário profundo com >5 cm na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Alto grau.

Estádio IV

- Tumor primário de qualquer tamanho e profundidade
- Metástase nos linfonodos regionais e sem metástase à distância OU comprometimento de qualquer linfonodo regional e metástase à distância
- Qualquer grau.

Classificação do tumor segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC)[29]

Na classificação do AJCC, os tumores são estadiados com base em tamanho (5 cm ou menos, >5 cm), grau, disseminação nodal e presença ou ausência de metástases. O grau do tumor, que pode ser de 1 a 3, depende de diferenciação, taxa mitótica e grau de necrose, e é um bom preditivo do desfecho do paciente. A 7ª edição do AJCC foi atualizada e incorpora novos dados prognósticos.

Estádio IA

- Tumor primário de 5 cm ou menos na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Grau 1.

Estádio IB

- Tumor primário com >5 cm na maior dimensão

- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Grau 1.

Estádio IIA

- Tumor primário de 5 cm ou menos na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Grau 2 ou 3.

Estádio IIB

- Tumor primário com >5 cm na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Grau 2.

Estádio IIIA

- Tumor primário com >5 cm na maior dimensão
- Linfonodos regionais não podem ser avaliados ou não há metástase nos linfonodos regionais
- Sem metástase à distância
- Grau 3.

Estádio IIIB

- Tumor de qualquer tamanho e grau
- Linfonodos comprometidos
- Sem metástase à distância.

Estádio IV

- Tumor primário de qualquer tamanho, grau e estado nodal
- Metástase à distância.

Abordagem passo a passo do tratamento

Todos os pacientes devem ser encaminhados a um centro especializado para tratamento. As considerações do tratamento dependem do diagnóstico histológico do sarcoma e do estadiamento.[10] [16] O planejamento do tratamento requer uma equipe multidisciplinar formada por cirurgiões, rádio-oncologistas e oncologistas clínicos. Para a maioria dos tipos, cirurgia é a base do tratamento. A participação em um ensaio clínico é recomendada, e a disponibilidade de ensaios adequados deve ser consultada em instituições especializadas.

A abordagem de tratamento depende da localização do sarcoma de tecidos moles: extremidade (em membro), intra-abdominal/retroperitoneal ou gastrointestinal.

Membro: estágio I

A cirurgia é a base do tratamento; o princípio geral é o controle da doença, geralmente envolvendo excisão local ampla com margens livres.[10] Isso pode levar à amputação, mas costuma ser feito com cirurgia preservadora do membro, em geral envolvendo reconstrução e suporte de cirurgia plástica. A habilidade de atingir margens livres é um fator crítico e pode ser auxiliada por radioterapia adjuvante e, até certo ponto, quimioterapia. A probabilidade de recidiva local com margens positivas é muito alta. Mesmo quando grandes vasos estão envolvidos, os cirurgiões devem dar continuidade à ressecção em bloco porque existe possibilidade de cura.[30]

As taxas de recidiva local diminuem pela metade com o uso de radioterapia adjuvante para tumores de alto grau (de aproximadamente 20% para 10% para cirurgia adequada).[31] Os tumores de grau mais baixo também podem se beneficiar com a radioterapia se tiverem mais de 5 cm de diâmetro ou não for possível acessar margens amplas.[32]

A radioterapia neoadjuvante está associada a maior incidência de complicações cirúrgicas agudas, mas a desfechos funcionais em longo prazo melhores. Em geral, doses moderadamente altas de radioterapia são necessárias para a maioria dos sarcomas de tecidos moles (>50 Gy), mas, para alguns subtipos mais sensíveis (por exemplo, rabdomiossarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo [PNET, ou sarcoma de Ewing]), doses mais baixas são eficazes. A radioterapia adjuvante não afeta a sobrevida global, que geralmente é limitada pela recidiva à distância.

Existem poucos dados que respaldem o uso de quimioterapia adjuvante para a maioria dos sarcomas de tecidos moles (STMs) em adultos,[33] mas ela pode ser considerada em circunstâncias específicas.[34] [35] Considerações relevantes incluem a habilidade de administrar radioterapia ou quimioterapia com segurança, a quimiossensibilidade do subtipo de sarcoma e a necessidade de fazer citorredução antes de autorizar a cirurgia. Para sarcomas pediátricos, a quimioterapia é um componente vital do tratamento adjuvante (eles incluem rabdomiossarcoma e PNET/sarcoma de Ewing).

É provável que a quimiorradioterapia definitiva concomitante se limite a sarcomas pediátricos no contexto adjuvante ou neoadjuvante, no qual a cirurgia comprometeria funções orgânicas ou no qual as margens adequadas estariam em questão.

Membro: estágio II-III, ressecável

Excisão local ampla ou amputação talvez seja necessária.

Radioterapia neoadjuvante pode ser usada para reduzir a escala da cirurgia necessária para obter margens livres e um desfecho funcional útil.

Existem poucos dados para dar suporte ao uso de quimioterapia adjuvante para a maioria dos STMs em adultos, mas isso pode ser considerado em circunstâncias específicas.^[34] ^[31] Considerações relevantes neste caso incluem a habilidade de administrar radioterapia ou quimioterapia com segurança, a quimiossensibilidade do subtipo de sarcoma e a necessidade de fazer citorredução antes de autorizar a cirurgia. Para sarcomas pediátricos, a quimioterapia é um componente vital do tratamento adjuvante (eles incluem rabdomiossarcoma e PNET/sarcoma de Ewing).

Quimiorradiação concomitante não é considerada por muitos como um padrão de cuidados, pois os estudos têm registrado toxicidade significativa sem melhoras nos desfechos.

Membro: estágio II-III, irressecável

O tratamento é administrado inicialmente para encolher os tumores o suficiente para que eles se tornem ressecáveis.^[10] Em adultos, radioterapia é a modalidade de escolha. A quimioterapia geralmente fica reservada para crianças. Se houver uma possibilidade razoável de aumentar a eficácia da combinação para que o paciente se torne ressecável (isto é, curável), a combinação de quimioterapia e radioterapia poderá ser considerada. Isso acontece especificamente com sarcomas pediátricos ou quimiossensíveis (por exemplo, rabdomiossarcoma, PNET/sarcoma de Ewing, lipossarcoma mixoide e sarcoma sinovial).

O tumor deverá ser removido caso se torne ressecável. Radioterapia neoadjuvante pode ser usada para reduzir a escala da cirurgia necessária para obter margens livres e um desfecho funcional útil. O uso da quimioterapia adjuvante é o padrão de cuidados em STM pediátrico. Em adultos, a quimioterapia adjuvante continua sendo controversa, mas pode ser benéfica para a maioria dos tumores avançados.^[36] Um estudo de mais de 1500 pacientes constatou que a quimioterapia adjuvante baseada em doxorrubicina prolongou a sobrevida em 5 anos em pacientes com STM de grau 3, mas não houve nenhum benefício em pacientes com sarcoma de grau 2.^[37] ^{1[B]}Evidence

Se o tumor continuar irressecável, radioterapia definitiva será o padrão de cuidados, mas ela não é considerada curativa em STM em adultos. Em STM pediátrico, a radioterapia pode resultar em curas, geralmente quando combinada com quimioterapia. A quimioterapia deve ser considerada em pacientes selecionados quando a razão de risco/benefício for favorável. Para STM em adultos, a quimioterapia na ausência de cirurgia é considerada não curativa. As doses e os tipos de quimioterapia dependem dos objetivos do tratamento. A cirurgia paliativa tem um papel definido, especialmente quando o controle local é importante (e não pode ser feito com radioterapia). "Ausência de tratamento" não seria o padrão de cuidados, a não ser que a doença fosse totalmente assintomática ou o paciente não conseguisse ou não quisesse tolerar o tratamento. Os melhores cuidados de suporte devem fazer parte de qualquer boa abordagem não curativa, independentemente do uso de tratamentos contra o câncer nesse contexto. Conforme observado acima, essa opção talvez seja o único tratamento em alguns casos.

Membro: estágio IV, tumor em um único órgão com massa tumoral limitada ou linfonodos regionais

O tratamento cirúrgico definitivo de STM metastático iniciado na fase adulta continua sendo uma opção, principalmente com metástases de pequeno volume nos pulmões.^[10] Os preditores dos pacientes que podem se curar são aqueles com doença oligometastática (geralmente <3 a 5 metástases, limitadas a um lado do pulmão, sem outros locais da doença e com comportamento clínico claramente indolente).

Isso não acontece com STM pediátrico, para o qual uma abordagem agressiva ainda é recomendada mesmo com doença metastática de baixo volume. No entanto, a probabilidade de cura é reduzida.

Abordagens cirúrgicas sempre são consideradas, pois a cura sempre depende da possibilidade de remoção cirúrgica da doença primária. A consolidação da cirurgia onde as margens não são satisfatórias é considerada periodicamente com radioterapia e quimioterapia adjuvante.

Membro: estágio IV, metástases disseminadas

O STM disseminado em adultos geralmente é considerado incurável, e abordagens de tratamento sistêmico costumam ser usadas.[10]

Para STM pediátrico, as abordagens de quimioterapia de resgate podem ser úteis, incluindo terapias de alta dose. Existem poucos dados para dar suporte a essas abordagens como curativas, mas elas podem ser usadas em algumas instituições. Não existe nenhuma função curativa para quimioterapia nesse caso em STM em adultos.

A cirurgia tem um papel significativo no tratamento paliativo e sempre deve ser considerada como parte do arsenal terapêutico.

É aconselhável observar pacientes com metástases disseminadas assintomáticas, pois não há dados definitivos que respaldem o prolongamento da vida na doença metastática. Os resultados de um pequeno estudo de fase II sugeriram que o olaratumabe (um anticorpo monoclonal para o receptor alfa do fator de crescimento humano derivado de plaquetas, com autorização condicional de comercialização em vários países, para o tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado não passíveis de tratamento curativo), combinado com doxorrubicina, pode melhorar a sobrevida.[38] No entanto, em um ensaio controlado, de fase III, do qual participaram pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático, a sobrevida global não diferiu entre os pacientes randomizados para o olaratumabe em combinação com a doxorrubicina e aqueles randomizados para a doxorrubicina isolada (HR: 1.05; mediana de 20.4 versus 19.7 meses para o olaratumabe associado à doxorrubicina e para a doxorrubicina, respectivamente).[39] A European Medicines Agency fez as seguintes recomendações sobre o olaratumabe: nenhum novo paciente deverá iniciar tratamento com o olaratumabe; deve-se considerar a possibilidade de continuar o uso do olaratumabe em pacientes que estejam sendo atualmente tratados com o medicamento se, aparentemente, estiverem obtendo benefício.[39] Recomendações semelhantes foram propostas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.[40]

Para STM de grau alto ou intermediário, o uso de quimioterapia pode controlar a doença por períodos prolongados. As taxas de resposta de agente único com antraciclinas isoladas ou combinadas estão entre 15% e 30%.[41] [42] [43] A combinação de doxorrubicina com ifosfamida praticamente dobra a taxa de resposta. No entanto, a sobrevida global foi similar com a doxorrubicina isolada (12.8 meses) e com a doxorrubicina associada à ifosfamida (14.3 meses).[44]

Para pacientes que não responderam ou não toleraram a quimioterapia à base de antraciclinas, pazopanibe, trabectedina ou eribulina podem ser considerados em caso de subtipos selecionados de sarcoma de tecidos moles. O pazopanibe tem várias tirosinas quinases, principalmente VEGF2, como alvo e está aprovado atualmente pela FDA para STM de tumores estromais metastáticos não adipocíticos e não gastrointestinais (não TEGI). No ensaio PALETTE de fase III (pazopanibe explorado em sarcoma de tecidos moles), os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia que receberam pazopanibe tiveram uma sobrevida livre de progressão mediana mais longa (4.6 meses) em comparação

com aqueles que receberam placebo (1.6 mês).[38] Houve uma tendência de melhora da sobrevida global com pazopanibe, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. As toxicidades comuns e graves foram fadiga, aminotransferases elevadas, diarreia e hipertensão. A trabectedina é aprovada para pacientes com lipossarcoma irressecável (ou metastático) ou leiomiossarcoma refratário a um esquema quimioterápico que contenha antraciclina. Em um ensaio clínico randomizado de fase III avaliando a eficácia da trabectedina versus dacarbazina em leiomiossarcoma de grau alto ou intermediário e lipossarcoma, observou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão de 4.2 versus 1.5 meses, sem melhora na sobrevida global.[45] Eventos adversos graves foram limitados principalmente a neutropenia e elevação reversível de testes da função hepática. A eribulina é uma opção para pacientes com lipossarcoma de alto grau que receberam anteriormente um esquema contendo antraciclinas. Em um estudo aberto randomizado de fase III, a eribulina prolongou a sobrevida global por aproximadamente 2 meses em comparação com a dacarbazina em pacientes com leiomiossarcoma ou lipossarcoma (13.5 meses vs. 11.5 meses, $p = 0.0017$).[46]

Abordagens de controle local devem ser consideradas como parte do tratamento. A ablação pode ser útil principalmente no controle de doença extremamente sintomática que não pode ser tratada com outras abordagens (por exemplo, radioterapia) na qual há uma lesão dominante.

A embolização pode ser útil no controle de doença extremamente sintomática (por exemplo, hemorragia de uma lesão intestinal vascular) que não pode ser tratada com outras abordagens (por exemplo, radioterapia) na qual há uma lesão dominante.

O uso de radioterapia estereotáxica ou outra abordagem de radioterapia focada mais recente é útil principalmente no controle local em campos já irradiados onde as estruturas locais adjacentes podem estar em risco (por exemplo, ao redor da medula espinhal).

Retroperitoneal/abdominal: ressecável

A boa cirurgia é fundamental para desfechos favoráveis. O principal determinante da sobrevida em longo prazo com STM intra-abdominal em adultos (normalmente lipossarcoma e tumores estromais gastrointestinais [TEGIs]) é atingir margens livres.[10] É importante observar que a eventual letalidade do lipossarcoma intra-abdominal é extremamente alta, embora isso não aconteça para a doença de membro do mesmo subtipo histológico. Acredita-se que isso se deva totalmente à habilidade de atingir margens livres.

Isso provavelmente também seja válido para sarcomas intra-abdominais pediátricos. Para tumores desmoplásicos de pequenas células redondas, os desfechos ideais são obtidos com terapia de várias modalidades, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Os dados sugerem que a radiação pré-operatória melhora o controle local, embora a sobrevida global não seja alterada.[47] A dose máxima tolerada de radioterapia geralmente é mais baixa para tumores retroperitoneais que para sarcomas de membro devido às limitações de dose dos órgãos adjacentes (fígado, rins, intestino). Embora haja um papel claro para quimioterapia adjuvante em STM pediátrico, esse papel não é tão claro para STM em adultos, incluindo TEGI.

Retroperitoneal/abdominal: irressecável ou estágio IV

Cirurgia, incluindo ressecção multivisceral, ou radiação pode ser considerada para tratamento paliativo.[10] Assim como em todas as cirurgias de sarcoma, o tratamento em um centro com cirurgias

experientes é fundamental para obter desfechos ideais. A cirurgia paliativa para STM intra-abdominal avançado é útil principalmente para tumores com crescimento lento limitados a uma área do abdome.

O STM pediátrico pode ser tratado de forma curativa com quimioterapia e alguma forma de terapia local (cirurgia ou radioterapia). As taxas de cura nesse caso são significativamente menores que as observadas com doença em estágio limitado.

Para STM retroperitoneal irressecável de grau intermediário ou alto, o tratamento é igual ao descrito anteriormente para sarcomas de membro de grau alto disseminados ou irressecáveis.

Tumores estromais gastrointestinais (TEGI): localizados ou potencialmente ressecáveis

O tratamento começa com ressecção cirúrgica, que está associada a uma sobrevida de aproximadamente 60% em 5 anos. Os TEGIs são frágeis e precisam ser manuseados com cuidado. Dados dão suporte ao uso de imatinibe adjuvante, uma terapia sistêmica direcionada, em pacientes com TEGI kit positivo e com alto risco de recorrência. Além da positividade para c-kit, outras características de alto risco incluem tamanho superior a 5 cm, mais de 5 mitoses por campo de grande aumento e ruptura do tumor.^[48] O imatinibe deve ser administrado por pelo menos 3 anos após a operação, pois tem sido constatado que isso prolonga a sobrevida em comparação com 1 ano de imatinibe adjuvante. É preciso cautela em pacientes com insuficiência cardíaca ou baixa expectativa de vida, pois o imatinibe tem efeitos adversos como diarreia, fadiga, anemia e edema.^{[48] [49] [50]}

Tumores estromais gastrointestinais (TEGI): irressecáveis ou metastáticos

Pacientes com TEGIs que são localmente avançados, mas não metastáticos, devem ser tratados com imatinibe neoadjuvante com a intenção de diminuir o tamanho do tumor, tornando-os ressecáveis.^{[51] [52]} A ressecção oferece maiores chances de êxito. O imatinibe é o tratamento de primeira linha padrão para TEGIs avançados.^{[8] [53] [54] [55] [56] [57]} Imatinibe em alta dose deve ser considerado em pacientes com mutação no exon 9 do kit.^{[58] [59] [60] [61]} O imatinibe não deve ser interrompido, mas continuado até o tumor evoluir ou efeitos adversos intoleráveis ocorrerem. O tratamento de segunda linha atualmente envolve o aumento da dose de imatinibe. Se essa tentativa não for bem-sucedida, o sunitinibe poderá funcionar em alguns casos.^{[62] [63] [64]} Nos pacientes cuja doença evolui mesmo com imatinibe e sunitinibe, a adição de regorafenibe ou nilotinibe pode melhorar a sobrevida livre de recorrência e a sobrevida global, respectivamente.^{[65] [66]} O regorafenibe foi aprovado para essa indicação em alguns países.

Recorrência

A recorrência é tratada de acordo com o estágio e o local, assim como nos pacientes com tumor primário.^[16] A doença nodal é rara em STM em adultos, mas pode ser observada com sarcoma sinovial, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET ou sarcoma de Ewing), sarcoma epitelióide e rabdomiossarcoma. Não existem dados para dar suporte a uma abordagem cirúrgica curativa para doença nodal recorrente, mas esta pode ser considerada como parte do plano de tratamento global, principalmente com o controle local em mente.

Para STM pediátrico, as abordagens de quimioterapia de resgate podem ser úteis, incluindo terapias de alta dose. Existem poucos dados para dar suporte a essas abordagens como curativas, mas elas podem ser usadas em algumas instituições. Em pacientes mais velhos (isto é, adultos) com STM pediátrico (especialmente rabdomiossarcoma), as taxas de cura caem significativamente. Não existe nenhuma

função curativa para quimioterapia nesse caso em STM em adultos. Desse modo, os objetivos globais são os cuidados paliativos.

Definitivamente, a metastatectomia pulmonar é útil em alguns pacientes com metástases pulmonares. A perspectiva de cura está relacionada ao número de metástases, estejam elas em um ou nos dois lados do pulmão, e ao intervalo livre de doença.

Opções de terapia sistêmica

O uso de quimioterapia e agentes específicos varia entre as regiões e instituições, com dados obtidos principalmente em pequenos estudos e várias metanálises em adultos.^{[67] [68] [69]} A maioria dos esquemas terapêuticos de primeira linha envolve uma antraciclina com ou sem ifosfamida. A decisão sobre tratar com quimioterapia e as decisões sobre o esquema são tomadas por uma equipe multidisciplinar que inclui o cirurgião e o rádio-oncologista, além do oncologista clínico, e pelas vontades do paciente. A National Comprehensive Cancer Network sugere opções de terapia sistêmica baseadas no local e na histologia da malignidade.^[16]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
membro: estágio I		
	1a	excisão
	adjunto	radioterapia
	adjunto	quimiorradiação
membro: estágio II-III, ressecável		
	1a	excisão
	adjunto	radioterapia
	adjunto	quimioterapia
	adjunto	quimiorradiação
membro: estágio II-III, irressecável		
<div> <div></div> <div>ressecável após quimioterapia e/ou radioterapia</div> </div>	1a	radioterapia ou quimioterapia ou quimiorradiação
	mais	excisão
	mais	quimioterapia adjuvante
	adjunto	radioterapia adjuvante

Agudo (resumo)		
■ irressecável após quimioterapia e/ou radioterapia	mais	medidas paliativas
membro: estágio IV, em um único órgão com massa tumoral limitada ou linfonodos regionais		
	1a	excisão
	adjunto	radioterapia
	adjunto	quimioterapia
	adjunto	quimiorradiação
	mais	tratamento de metástases
membro: estágio IV, metástases disseminadas		
	1a	tratamento paliativo
retroperitoneal/intra-abdominal: ressecável		
	1a	excisão
	adjunto	radioterapia
	adjunto	quimioterapia
retroperitoneal/intra-abdominal: irressecável ou estágio IV		
	1a	excisão paliativa
	adjunto	quimioterapia
	adjunto	radioterapia
tumores estromais gastrointestinais: localizados ou potencialmente ressecáveis		
	1a	excisão
	adjunto	terapia sistêmica direcionada
tumores estromais gastrointestinais: irressecáveis ou metastáticos		
	1a	terapia sistêmica direcionada
Em curso (resumo)		
recidiva		
	1a	tratamento por estágio e local

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

membro: estágio I

1a excisão

» O estágio I é: linfonodos regionais que não podem ser avaliados ou ausência de metástase em linfonodos regionais; sem metástase à distância; baixo grau.

» A cirurgia é a base do tratamento; o princípio geral é o controle da doença, geralmente envolvendo excisão local ampla com margens livres.[10] Isso pode levar à amputação, mas costuma ser feito com cirurgia preservadora do membro, em geral envolvendo reconstrução e suporte de cirurgia plástica. A habilidade de atingir margens é um fator crítico e pode ser auxiliada por radioterapia adjuvante e, até certo ponto, quimioterapia. A probabilidade de recidiva local com margens positivas é alta, mas diminui pela metade com radioterapia adjuvante.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As taxas de recidiva local diminuem pela metade com o uso de radioterapia adjuvante (de aproximadamente 20% para 10% para cirurgia adequada),[31] especialmente, se tiverem >5 cm de diâmetro ou onde não for possível acessar margens amplas.[32] A radioterapia neoadjuvante está associada a maior incidência de complicações cirúrgicas agudas, mas a desfechos funcionais em longo prazo melhores. Em geral, doses moderadamente altas de radioterapia são necessárias para a maioria dos sarcomas de tecidos moles (>50 Gy), mas, para alguns subtipos mais sensíveis (por exemplo, rabdomiossarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo [PNET/sarcoma de Ewing]), doses mais baixas são eficazes.

» A radioterapia adjuvante não afeta a sobrevida global, que geralmente é limitada pela recidiva à distância.

adjunto quimiorradiação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

» ifosfamida

-e-

» mesna

» É provável que a quimiorradioterapia definitiva concomitante se limite a sarcomas pediátricos no contexto adjuvante ou neoadjuvante, no qual a cirurgia comprometeria funções orgânicas ou no qual as margens adequadas estariam em questão.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

membro: estágio II-III, ressecável

1a excisão

» O estágio II é: linfonodos regionais que não podem ser avaliados ou ausência de metástase para linfonodos regionais; sem metástase à distância; alto grau. O estágio III é: tumor primário profundo com >5 cm na maior dimensão; linfonodos regionais que não podem ser avaliados ou ausência de metástase para linfonodos regionais; ausência de metástase à distância; alto grau.

» Excisão local ampla ou amputação talvez seja necessária.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Radioterapia neoadjuvante pode ser usada para reduzir a escala da cirurgia necessária para obter margens livres e um desfecho funcional útil.

adjunto quimioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina

-e-

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

-e-

» ifosfamida

-e-

Agudo

» etoposídeo

-e-

» mesna

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina

-e-

» dactinomicina

-e-

» ciclofosfamida

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina

-e-

» doxorubicina

-e-

» ciclofosfamida

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina

-e-

» dactinomicina

OU

Rabdomiossarcoma

» ifosfamida

-e-

» mesna

» Existem poucos dados para dar suporte ao uso de quimioterapia adjuvante para a maioria dos sarcomas de tecidos moles em adultos, mas isso pode ser considerado em circunstâncias específicas.[31] [34] Considerações relevantes neste caso incluem a habilidade de administrar radioterapia ou quimioterapia com segurança, a quimiossensibilidade do subtipo de sarcoma e a necessidade de fazer citorredução antes de autorizar a cirurgia. Para sarcomas pediátricos, a quimioterapia é um componente vital do tratamento adjuvante (eles incluem rabdomiossarcoma e tumor neuroectodérmico primitivo [PNET/sarcoma de Ewing]).

» O uso de quimioterapia varia entre as regiões e instituições, com dados escassos apoiando seu uso em adultos.[67] [68] A National Comprehensive Cancer Network sugere

Agudo

opções de acordo com o sítio e subtipo da malignidade.[16]

» Em geral, vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VDC) são alternadas com ifosfamida e etoposídeo (IE).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto quimiorradiação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Quimiorradiação concomitante não é considerada por muitos como um padrão de cuidados, pois os estudos têm registrado toxicidade significativa sem melhoras nos desfechos.

membro: estágio II-III, irressecável

membro: estágio II-III, irressecável

1a

radioterapia ou quimioterapia ou quimiorradiação

Opções primárias

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida
-e-
» ifosfamida
-e-
» etoposídeo
-e-
» mesna

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina
-e-
» dactinomicina
-e-
» ciclofosfamida

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina
-e-
» dactinomicina

Agudo

» O estágio II é: linfonodos regionais que não podem ser avaliados ou ausência de metástase para linfonodos regionais; sem metástase à distância; alto grau. O estágio III é: tumor primário profundo com >5 cm na maior dimensão; linfonodos regionais que não podem ser avaliados ou ausência de metástase para linfonodos regionais; ausência de metástase à distância; alto grau.

» Para sarcoma de tecidos moles (STM) em adultos, radioterapia é a modalidade escolhida. A quimioterapia geralmente fica reservada para STM pediátrico.

» Se houver uma possibilidade razoável de aumentar a eficácia da combinação para que o paciente se torne ressecável (isto é, curável), a combinação de quimioterapia e radioterapia poderá ser considerada. Isso acontece especificamente com sarcomas pediátricos ou quimiossensíveis (por exemplo, rabdomiossarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo [PNET/sarcoma de Ewing], lipossarcoma mixoide e sarcoma sinovial).

» O uso de quimioterapia varia entre as regiões e instituições, com dados escassos apoiando seu uso em adultos.^{[67] [68]} A National Comprehensive Cancer Network sugere opções de acordo com o sítio e subtipo da malignidade.^[16]

» Em geral, vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VDC) são alternadas com ifosfamida e etoposídeo (IE).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ **ressecável após quimioterapia e/ou radioterapia**

mais

excisão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os tumores são removidos se possível e aceitável.

mais

quimioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» [doxorrubicina](#)

-e-

» [ifosfamida](#)

-e-

Agudo

» mesna

OU

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» gencitabina

-e-

» docetaxel

OU

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» paclitaxel

OU

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina

-e-

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

-e-

» ifosfamida

-e-

» etoposídeo

-e-

» mesna

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina

-e-

» dactinomicina

-e-

» ciclofosfamida

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina

-e-

» dactinomicina

» Em adultos, a quimioterapia adjuvante continua sendo controversa, mas pode ser benéfica para a maioria dos tumores avançados.[36] Um estudo de mais de 1500 pacientes constatou que a quimioterapia adjuvante baseada em doxorrubicina prolongou a sobrevida em 5 anos em pacientes com sarcoma de tecidos moles (STM) de grau 3, mas não houve nenhum benefício em pacientes com

Agudo

■ irressecável após quimioterapia e/ou radioterapia

sarcoma de grau 2.[37] 1[B]Evidence O uso da quimioterapia adjuvante é o padrão de cuidados em STM pediátrico.

» Em geral, vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (VDC) são alternadas com ifosfamida e etoposídeo (IE).

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto radioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Radioterapia neoadjuvante pode ser usada para reduzir a escala da cirurgia necessária para obter margens livres e um desfecho funcional útil.

mais medidas paliativas

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Por fim, a escolha do tratamento paliativo dependerá do paciente, do tipo de tumor e da preferência do médico.

» Radioterapia definitiva: seria o padrão de cuidados, mas ela não é considerada curativa em sarcomas de tecidos moles (STM) em adultos. Em STM pediátrico, a radioterapia pode ser curativa, geralmente quando combinada com quimioterapia.

» A quimioterapia deve ser considerada em pacientes selecionados quando a razão de risco/benefício for favorável. Para STM em adultos, a quimioterapia na ausência de cirurgia é considerada paliativa. As doses e os tipos de quimioterapia dependem dos objetivos do tratamento.

» A cirurgia paliativa tem um papel definido, especialmente quando o controle local é importante (e não pode ser feito com radioterapia).

» "Ausência de tratamento" não seria o padrão de cuidados, a não ser que a doença fosse totalmente assintomática ou o paciente não conseguisse ou não quisesse tolerar o tratamento.

» Melhores cuidados de suporte: esta opção deve fazer parte de qualquer boa abordagem não curativa, independentemente do uso de tratamentos para o câncer neste contexto.

Agudo

Conforme observado acima, essa opção talvez seja o único tratamento em alguns casos.

membro: estágio IV, em um único órgão com massa tumoral limitada ou linfonodos regionais

1a excisão

- » O estágio IV é: tumor primário de qualquer tamanho e profundidade; metástase nos linfonodos regionais e sem metástase à distância OU comprometimento de qualquer linfonodo regional e metástase à distância; qualquer grau.
- » O tratamento cirúrgico definitivo de sarcoma de tecidos moles (STM) metastático iniciado na fase adulta continua sendo uma opção, principalmente com metástases de pequeno volume nos pulmões. Os preditores dos pacientes que podem se curar são aqueles com doença oligometastática (geralmente <3 a 5 metástases, limitadas a um lado do pulmão, sem outros locais da doença e com comportamento clínico claramente indolente).
- » Isso não acontece com STM pediátrico, para o qual uma abordagem agressiva ainda é recomendada mesmo com doença metastática de baixo volume. No entanto, a probabilidade de cura é baixa.
- » Em pacientes para quem o desfecho de cirurgia pode ser inaceitável, a consolidação da cirurgia com radioterapia e quimioterapia adjuvante quando as margens não são satisfatórias é considerada rotineiramente. A abordagem cirúrgica sempre é considerada, pois a cura sempre depende da possibilidade de remoção cirúrgica da doença primária.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Radioterapia adjuvante pode ser considerada na situação acima com sarcoma de tecidos moles (STM) em adultos. A radioterapia definitiva para controle local também é uma opção.
- » Para STM pediátrico, a radioterapia para tratamento definitivo geralmente terá um papel importante.

adjunto quimioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

Opções primárias

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» doxorrubicina

-e-

» ifosfamida

-e-

» mesna

OU

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» gencitabina

-e-

» docetaxel

OU

Sarcoma de tecidos moles (angiossarcoma, alto grau)

» paclitaxel

OU

Sarcoma de tecidos moles (leiomiossarcoma/lipossarcoma, alto grau)

» trabectedina

OU

Sarcoma de tecidos moles (lipossarcoma, alto grau)

» eribulina

OU

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina

-e-

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

OU

Sarcoma de Ewing/PNET

» ifosfamida

-e-

» etoposídeo

-e-

» mesna

OU

Agudo

Sarcoma de Ewing/PNET

- » irinotecano
- e-
- » temozolomida

OU

Rabdomiossarcoma

- » vincristina
- e-
- » dactinomicina
- e-
- » ciclofosfamida

» A quimioterapia provavelmente é o padrão de cuidados paliativos para pacientes sintomáticos com sarcoma de tecidos moles (STM) metastático, em adultos com a intensidade do esquema determinada pelos objetivos do tratamento e pelo condicionamento físico do paciente.

» Para STM pediátrico, a quimioterapia seria usada periodicamente com intenção curativa nesse contexto.

» A National Comprehensive Cancer Network sugere opções de acordo com o sítio e subtipo da malignidade.[16]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto quimiorradiação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A quimiorradiação combinada seria incomum, exceto quando o objetivo dos cuidados continua sendo curativo, devido às toxicidades sinérgicas envolvidas.

mais tratamento de metástases

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » As opções são:
- » Dissecção dos linfonodos regionais por comprometimento nodal com ou sem radioterapia
- » Metastatectomia com ou sem quimioterapia com ou sem radioterapia
- » Radiocirurgia estereotáxica/radioterapia.

Agudo**membro: estágio IV, metástases disseminadas****1a****tratamento paliativo****Opções primárias****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [doxorrubicina](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [doxorrubicina](#)**-e-**» [ifosfamida](#)**-e-**» [mesna](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [ifosfamida](#)**-e-**» [mesna](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [gencitabina](#)**-e-**» [docetaxel](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [pazopanibe](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [trabectedina](#)**OU****Sarcoma de tecidos moles (alto grau)**» [eribulina](#)**OU****Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)**» [vincristina](#)**-e-**» [doxorrubicina](#)

Agudo

-e-
» ciclofosfamida
-e-
» ifosfamida
-e-
» etoposídeo

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina
-e-
» dactinomicina
-e-
» ciclofosfamida

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina
-e-
» dactinomicina

» O estágio IV é: tumor primário de qualquer tamanho e profundidade; metástase nos linfonodos regionais e sem metástase à distância OU comprometimento de qualquer linfonodo regional e metástase à distância; qualquer grau.

» Por fim, a escolha do tratamento paliativo dependerá do paciente, do tipo de tumor e da preferência do médico.

» Radioterapia definitiva: seria o padrão de cuidados, mas ela não é considerada curativa em sarcomas de tecidos moles (STM) em adultos. Em STM pediátrico, a radioterapia pode resultar em curas, geralmente quando combinada com quimioterapia.

» Quimioterapia: para STM em adultos, a quimioterapia na ausência de cirurgia é considerada não curativa. As doses e os tipos de quimioterapia dependem dos objetivos do tratamento.

» Os resultados de um pequeno estudo de fase II sugeriram que o olaratumabe (um anticorpo monoclonal dirigido ao receptor alfa do fator de crescimento humano derivado de plaquetas, com autorização condicional de comercialização em vários países, para o tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado não passíveis de tratamento curativo), combinado com doxorubicina, pode melhorar a sobrevida.[70]

Agudo

No entanto, em um ensaio controlado, de fase III, do qual participaram pacientes com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático, a sobrevida global não diferiu entre os pacientes randomizados para o olaratumabe em combinação com a doxorrubicina e aqueles randomizados para a doxorrubicina isolada (HR: 1.05; mediana de 20.4 versus 19.7 meses para o olaratumabe associado à doxorrubicina e para a doxorrubicina, respectivamente).[39] A European Medicines Agency fez as seguintes recomendações sobre o olaratumabe: nenhum novo paciente deverá iniciar tratamento com o olaratumabe; deve-se considerar a possibilidade de continuar o uso do olaratumabe em pacientes que estejam sendo atualmente tratados com o medicamento se, aparentemente, estiverem obtendo benefício.[39] Recomendações semelhantes foram propostas pela Food and Drug Administration dos EUA.[40]

» Para STM de grau alto ou intermediário, o uso de quimioterapia pode controlar a doença por períodos prolongados. As taxas de resposta de agente único com antraciclinas isoladas ou combinadas estão entre 15% e 30%.[41] [42] [43] A combinação de doxorrubicina com ifosfamida praticamente dobra a taxa de resposta. No entanto, a sobrevida global foi similar com a doxorrubicina isolada (12.8 meses) e com a doxorrubicina associada à ifosfamida (14.3 meses).[44]

» Para pacientes que não responderam ou não toleraram a quimioterapia à base de antraciclinas, pazopanibe, trabectedina ou eribulina podem ser considerados em caso de subtipos selecionados de sarcoma de tecidos moles.

» O pazopanibe combate várias tirosinas quinases, principalmente VEGF2, e agora foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para STM de tumores estromais metastáticos não adipocíticos e não gastrointestinais (não TEGI). No ensaio fase III PALETTE (pazopanibe explorado em sarcoma de tecidos moles), os pacientes anteriormente tratados com quimioterapia que receberam pazopanibe tiveram uma sobrevida livre de progressão mediana maior (4.6 meses) em comparação com aqueles que receberam placebo (1.6 mês).[38] Houve uma tendência de melhora da sobrevida global com pazopanibe, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. As toxicidades comuns e graves

Agudo

foram fadiga, aminotransferases elevadas, diarreia e hipertensão.

» A trabectedina é aprovada para pacientes com lipossarcoma irresssecável (ou metastático) ou leiomiossarcoma refratário a um esquema quimioterápico que contenha antraciclina. Em um ensaio clínico randomizado de fase III avaliando a eficácia da trabectedina versus dacarbazina em leiomiossarcoma de grau alto ou intermediário e lipossarcoma, uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão de 4.2 versus 1.5 meses foi notada, sem melhora na sobrevida global.^[45] Eventos adversos graves foram limitados principalmente a neutropenia e elevação reversível de testes da função hepática.

» A eribulina é uma opção para pacientes com lipossarcoma de alto grau que receberam anteriormente um esquema contendo antraciclinas. Em um estudo aberto randomizado de fase III, a eribulina prolongou a sobrevida por aproximadamente 2 meses em comparação com a dacarbazina em pacientes com leiomiossarcoma ou lipossarcoma (13.5 vs. 11.5 meses, $p = 0.017$).^[46]

» A cirurgia paliativa tem um papel definido, especialmente quando o controle local é importante (e não pode ser feito com radioterapia).

» "Ausência de tratamento" não seria o padrão de cuidados, a não ser que a doença fosse totalmente assintomática ou o paciente não conseguisse ou não quisesse tolerar o tratamento.

» Melhores cuidados de suporte: esta opção deve fazer parte de qualquer boa abordagem não curativa, independentemente do uso de tratamentos para o câncer neste contexto. Conforme observado acima, essa opção talvez seja o único tratamento em alguns casos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

retroperitoneal/intra-abdominal: ressecável

1a

excisão

» A boa cirurgia é fundamental para desfechos favoráveis. O principal determinante da sobrevida em longo prazo com sarcoma de tecidos moles (STM) intra-abdominal em adultos

Agudo

(normalmente lipossarcoma e tumores estromais gastrointestinais [TEGIs]) é atingir margens livres. É importante observar que a eventual letalidade do lipossarcoma intra-abdominal é extremamente alta, embora isso não aconteça para a doença de membro do mesmo subtipo histológico. Acredita-se que isso se deva totalmente à habilidade de atingir margens livres.

» Isso provavelmente também seja válido para sarcomas intra-abdominais pediátricos. Para tumores desmoplásicos de pequenas células redondas, os desfechos ideais são obtidos com terapia de várias modalidades, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os dados sugerem que a radiação pré-operatória melhora o controle local, embora a sobrevida global não seja alterada.[47] A dose máxima tolerada de radioterapia geralmente é mais baixa para tumores retroperitoneais que para sarcoma de membro devido às limitações de dose dos órgãos adjacentes (fígado, rins, intestino).

adjunto quimioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» doxorubicina
-e-
» ifosfamida
-e-
» mesna

OU

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» gencitabina
-e-
» docetaxel

OU

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina
-e-
» doxorubicina

Agudo**-e-**

» ciclofosfamida

OU**Sarcoma de Ewing/PNET**

» ifosfamida

-e-

» etoposídeo

-e-

» mesna

OU**Sarcoma de Ewing/PNET**

» irinotecano

-e-

» temozolomida

OU**Rabdomiossarcoma**

» vincristina

-e-

» dactinomicina

-e-

» ciclofosfamida

» Embora haja um papel claro para quimioterapia adjuvante em sarcoma de tecidos moles (STM) pediátrico, esse papel não é tão claro para STM em adultos, incluindo tumor estromal gastrointestinal (TEGI).

» O uso de quimioterapia varia entre as regiões e instituições, com dados escassos apoiando seu uso em adultos.[67] [68] A National Comprehensive Cancer Network sugere opções de acordo com o sítio e subtipo da malignidade.[16]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**retroperitoneal/intra-abdominal:
irressecável ou estágio IV**

1a**excisão paliativa**

» O estágio IV é: tumor primário de qualquer tamanho e profundidade; metástase nos linfonodos regionais e sem metástase à distância OU comprometimento de qualquer linfonodo regional e metástase à distância; qualquer grau.

Agudo

» A cirurgia, incluindo ressecção multivisceral, pode ser considerada para tratamento paliativo. Assim como em todas as cirurgias de sarcoma, o tratamento em um centro com cirurgias experientes é fundamental para obter desfechos ideais. A cirurgia paliativa para sarcoma de tecidos moles (STM) intra-abdominal avançado é útil principalmente para tumores com crescimento lento limitados a uma área do abdome.

adjunto quimioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» doxorrubicina
-e-
» ifosfamida
-e-
» mesna

OU

Sarcoma de tecidos moles (alto grau)

» gencitabina
-e-
» docetaxel

OU

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)

» vincristina
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida

OU

Sarcoma de Ewing/PNET

» ifosfamida
-e-
» etoposídeo
-e-
» mesna

OU

Sarcoma de Ewing/PNET

» irinotecano
-e-
» temozolomida

Agudo

OU

Rabdomiossarcoma

» vincristina
-e-
» dactinomicina
-e-
» ciclofosfamida

» O sarcoma de tecidos moles (STM) pediátrico pode ser tratado de forma curativa com quimioterapia e alguma forma de terapia local (cirurgia ou radioterapia). As taxas de cura nesse caso são significativamente menores que as observadas com doença em estágio limitado.

» A National Comprehensive Cancer Network sugere opções de acordo com o sítio e subtipo da malignidade.[16]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto

radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Há uma função paliativa definitiva para radioterapia nesse contexto, e muitas instituições usarão a radioterapia abdominal completa para controle definitivo da doença para sarcoma de tecidos moles radiosensível.

tumores estromais gastrointestinais: localizados ou potencialmente ressecáveis

1a

excisão

» A cirurgia é a base do tratamento. Os tumores estromais gastrointestinais são frágeis e precisam ser manuseados com cuidado.

adjunto

terapia sistêmica direcionada

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» imatinibe

» Dados dão suporte ao uso adjuvante de imatinibe em pacientes com tumores estromais gastrointestinais kit positivo e com alto risco de recorrência. Além da positividade para c-kit, outras características de alto risco incluem tamanho >5 cm, mais de 5 mitoses por campo de grande aumento e ruptura do tumor.[48]

Agudo

O imatinibe deve ser administrado por pelo menos 3 anos após a operação, pois tem sido constatado que isso prolonga a sobrevida em comparação com 1 ano de imatinibe adjuvante. É preciso cautela em pacientes com insuficiência cardíaca ou baixa expectativa de vida, pois o imatinibe tem efeitos adversos como diarreia, fadiga, anemia e edema.[48] [49] [50]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

tumores estromais gastrointestinais: irressecáveis ou metastáticos

1a terapia sistêmica direcionada

Opções primárias

» imatinibe

Opções secundárias

» sunitinibe

Opções terciárias

» regorafenibe

OU

» nilotinibe

» Pacientes com tumores estromais gastrointestinais que são localmente avançados, mas não metastáticos, devem ser tratados com imatinibe neoadjuvante com a intenção de diminuir o tamanho do tumor, tornando-os ressecáveis.[51] [52] A ressecção oferece maiores chances de êxito.

» O imatinibe é o tratamento de primeira linha padrão para TEGI avançado.[8] [53] [54] [55] [56] [57] Imatinibe em alta dose deve ser considerado em pacientes com mutação no exon 9 do kit.[58] [59] [60] [61] O imatinibe não deve ser interrompido, mas continuado até o tumor evoluir ou efeitos adversos intoleráveis ocorrerem. O tratamento de segunda linha atualmente envolve o aumento da dose de imatinibe.

» Se essa tentativa não for bem-sucedida, o sunitinibe poderá funcionar em alguns casos.[62] [63] [64] Nos pacientes cuja doença evolui mesmo com imatinibe e sunitinibe, a adição de regorafenibe ou nilotinibe pode melhorar a sobrevida livre de recorrência e a

Agudo

sobrevida global, respectivamente.[65] [66] O regorafenibe foi aprovado para essa indicação em alguns países.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

recidiva

1a tratamento por estágio e local

» A recorrência é tratada de acordo com o estágio e o local, assim como nos pacientes com tumor primário.[16]

» A doença nodal é rara em sarcoma de tecidos moles (STM) em adultos, mas pode ser observada com sarcoma sinovial, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET/ sarcoma de Ewing), sarcoma epitelióide e rabdomiossarcoma. Não existem dados para dar suporte a uma abordagem cirúrgica curativa para doença nodal recorrente, mas esta pode ser considerada como parte do plano de tratamento global, principalmente com o controle local em mente.

» Para STM pediátrico, as abordagens de quimioterapia de resgate podem ser úteis, incluindo terapias de alta dose. Existem poucos dados para dar suporte a essas abordagens como curativas, mas elas podem ser usadas em algumas instituições. Em pacientes mais velhos (isto é, adultos) com STM pediátrico (especialmente rabdomiossarcoma), as taxas de cura caem significativamente. Não existe nenhuma função curativa para quimioterapia nesse caso em STM em adultos. Desse modo, os objetivos globais são os cuidados paliativos.

» Definitivamente, a metastatectomia pulmonar é útil em alguns pacientes com metástases pulmonares. A perspectiva de cura está relacionada ao número de metástases, estejam elas em um ou nos dois lados do pulmão, e ao intervalo livre de doença.

Novidades

Sorafenibe

O sorafenibe é um antiangiogênico inibidor da tirosina quinase aprovado para carcinoma de células renais, e um estudo fase II tem sugerido a eficácia do sorafenibe em angiossarcomas.[71] Outro estudo fase II de 51 pacientes com angiossarcomas e sarcomas L (lipossarcoma e leiomiossarcoma) tratados com sorafenibe constatou que não houve resposta com relação ao tamanho do tumor.[72] Muitos sugerem que os critérios RECIST (critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos) podem ser inadequados para terapia biológica.[73] No estudo fase II de 51 pacientes, apesar da falta de encolhimento, 75% dos pacientes com sarcomas vasculares tiveram doença estável, com sobrevida livre de progressão mediana de 5 meses, e de 2-3 meses para sarcoma L.[72]

Bevacizumabe

O bevacizumabe é um agente antiangiogênico combinado com frequência com quimioterapia para vários tipos de tumor. Relatos de caso sugerem atividade profunda em tumores, incluindo angiossarcomas faciais e do couro cabeludo, sarcomas alveolares de partes moles e sarcomas pediátricos com recidiva.[74] [75] [76] Efeitos adversos vasculares são conhecidos, com relatos de perfuração intestinal fatal, razão pela qual a decisão quanto à adição de bevacizumabe deve ser tomada com cautela.[77]

Aldoxorrubicina

A aldoxorrubicina consiste em doxorubicina ligada a albumina por meio de um conector. Em um ensaio clínico randomizado de fase IIb para quimioterapia de primeira linha, a aldoxorrubicina dobrou a sobrevida livre de progressão em comparação com a doxorubicina isolada (5.6 vs. 2.7 meses, $p = 0.02$). A neutropenia grave foi mais comum com aldoxorrubicina sem aumento na neutropenia febril. A sobrevida global não foi relatada.[78] Um estudo de fase III está em andamento e é muito aguardado.

Quimioterapia em altas doses com suporte de fator de crescimento ou transplante autólogo de medula óssea/células-tronco

A quimioterapia em altas doses com suporte de fator de crescimento não pode ser recomendada no momento como tratamento de primeira linha de pacientes com doença metastática ou avançada localmente inoperável, e os dados não são suficientes para dar suporte ao uso de quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de medula óssea ou células-tronco. Os pacientes elegíveis devem ser incentivados a participar de ensaios clínicos que avaliem abordagens ou compostos novos.[79] [80]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes tratados de forma curativa são acompanhados a cada 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses por 3 anos e anualmente depois.

O acompanhamento inclui história e exame físico, hemograma completo e ureia e eletrólitos séricos; e testes da função hepática. O padrão de cuidados consiste em tomografia computadorizada (TC) do tórax ou TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) da parte afetada. Um estudo randomizado prospectivo na maioria dos sarcomas ósseos mostrou que a radiografia torácica não é inferior à TC no rastreamento de metástases pulmonares. Os intervalos de estudo comparando os exames de imagem a cada 6 meses versus a cada 3 meses não puderam verificar a não inferioridade.[87] São necessários estudos adicionais para determinar a vigilância ideal do sarcoma de tecidos moles.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC pode ser útil no monitoramento da resposta ao tratamento.[88] Para sarcoma de Ewing, a adição de PET/TC é necessária durante o acompanhamento.[89]

O acompanhamento de pacientes com doença avançada se baseia na necessidade clínica.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser encorajados a entrar em contato com o médico caso os sintomas originais reapareçam ou indiquem uma possível metástase ou malignidade secundária, como massas palpáveis, fadiga, tosse persistente ou dor nos ossos.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
problemas cardíacos relacionados à quimioterapia	longo prazo	baixa
<p>Esses problemas ocorrem principalmente devido ao tratamento cumulativo com antraciclina.[34] Os protocolos atuais minimizam o risco. Crianças e adultos mais velhos têm o risco mais alto. Outros fatores de risco incluem radioterapia no mediastino e comorbidades clínicas. A terapia direcionada ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (sunitinibe, sorafenibe e pazopanibe) foi raramente associada à insuficiência cardíaca.[38] [85]</p> <p>A avaliação da função cardíaca em pacientes tratados com antraciclina, incluindo a doxorrubicina, é necessária e pode ser feita por ventriculografia radioisotópica de equilíbrio ou ecocardiografia.</p>		
neurotoxicidade relacionada à quimioterapia	variável	baixa
<p>A ifosfamida tem sido associada a relatos de confusão, convulsões, coma e morte. Danos aos nervos periféricos são comuns com muitos agentes quimioterápicos, principalmente vincristina e paclitaxel.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infertilidade relacionada ao tratamento	variável	baixa
<p>Há dados insuficientes disponíveis. A probabilidade de infertilidade em homens é baixa, a não ser que as gônadas tenham sido submetidas à irradiação. O congelamento de espermatozoides é implementado de forma relativamente fácil.</p> <p>Nas mulheres, o risco de amenorreia primária é diretamente proporcional à idade em que o tratamento é aplicado. No entanto, é provável que a depleção dos ovos antecipe a menopausa. Agentes alquilantes têm um risco maior de infertilidade, e o risco global está correlacionado à dose cumulativa. A falta de aplicação de rotina da quimioterapia em sarcoma de tecidos moles em adultos indica que infertilidade clinicamente significativa devida a esses agentes é relativamente rara. Uma variedade limitada de opções seguras e eficazes está disponível para mulheres, incluindo a ooforopexia se for possível tirar os ovários da linha de um campo de radiação.[84] Opções não comprovadas incluem agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, ressecção ovariana em cunha e criopreservação.</p>		
malignidades secundárias	variável	baixa
<p>O risco de malignidades secundárias está relacionado à quimioterapia, radioterapia e predisposição genética. Estima-se que a taxa de malignidade secundária nos sobreviventes de sarcomas pode chegar a 20%.[86] Os cânceres incluem câncer de mama com irradiação mediastinal, leucemia, câncer de tireoide e sarcomas secundários.</p>		
comprometimento renal relacionado à quimioterapia	variável	baixa
<p>Relacionado ao uso de ifosfamida e cisplatina.</p>		

Prognóstico

A taxa de sobrevida de 5 anos é variável, mas se encontra geralmente entre 50% e 60%. Os fatores que afetam a sobrevida são sexo, subtipo de sarcoma, idade, localização do comprometimento e estágio.[81] Os sarcomas intra-abdominais têm uma perspectiva significativamente pior, e a maioria dos pacientes com lipossarcoma retroperitoneal morrerá da doença.

A perspectiva para crianças é, em geral, melhor que para adultos com o mesmo quadro clínico. Os dados em pacientes mais velhos são relativamente escassos. O tumor desmoplásico de pequenas células redondas é uma doença com um prognóstico sombrio, com sobrevida de 5 anos na faixa entre 10% e 15%.

A doença metastática ou avançada em adultos raramente é curável. Existem dados para sugerir que de 20% a 40% dos pacientes que desenvolvem doença pulmonar oligometastática são curáveis com metastatectomia agressiva. Há dados limitados para dar suporte a uma abordagem curativa em outros locais da doença. Em geral, a sobrevida mediana de pacientes com sarcoma de tecidos moles (STM) metastático em adultos é de 12 meses.

Os desfechos mesmo para crianças com doença metastática ao diagnóstico são desfavoráveis (sobrevida de 5 anos de aproximadamente 20% a 30%), mas alguns pacientes podem se beneficiar com abordagens curativas.[82]

A perspectiva para tumores estromais gastrointestinais metastáticos ou avançados tem melhorado muito com o imatinibe.[83]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2018

Internacional

World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2013

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Prognostic factors and staging for soft tissue sarcomas: an update

Publicado por: Surgical Oncology Clinics of North America

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2018

Imatinib for the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumours

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010 (reviewed in 2013)

Europa

Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009 (reviewed in 2017)

Improving outcomes for people with sarcoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006 (reviewed in 2014)

América do Norte

NCCN practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour (GIST) in imatinib mesylate resistant patients

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2014

Asia

Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan

Publicado por: GIST Guideline Subcommittee of the Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Última publicação em:
2008

Oceania

Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities

Publicado por: New Zealand Guidelines Group

Última publicação em:
2009

Nível de evidência

1. Sobrevida: há evidências de qualidade moderada de que a quimioterapia à base de doxorrubicina prolongue a sobrevida em sarcomas de tecidos moles de grau 3. Um coorte francês fez seguimento de 1513 pacientes tratados com quimioterapia adjuvante baseada em doxorrubicina durante uma média de 9 anos. Aos 5 anos, os pacientes com sarcoma de tecidos moles de grau 3 viveram durante mais tempo se tratados com quimioterapia (sobrevida global aos 5 anos de 58% vs. 45% com e sem quimioterapia, respectivamente; $P = 0.0002$).[\[37\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., eds. WHO/IARC classification of tumours: World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed (Vol 5). Lyon, France: IARC Press; 2013.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma. December 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- American Joint Committee on Cancer. Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 291-8.
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016 Jul 30;388(10043):488-97. [Resumo](#)

Referências

1. Pisters PW, Casper ES, Mann GN. Soft-tissue sarcomas. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al, eds. Cancer management: a multidisciplinary approach. 9th ed. Melville, NY: PRR Inc.; 2005:585-614.
2. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin. 2004 Mar-Apr;54(2):94-109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Pisters P. Staging and prognosis. In: Pollock RE, ed. American Cancer Society atlas of clinical oncology: soft tissue sarcomas. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2002:80-8.
5. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005 Aug 18;353(7):701-11. [Resumo](#)
6. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001 May 15;91(10):1914-26. [Resumo](#)
7. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Oct;3(10):781-91. [Resumo](#)
8. Borden EC, Baker LH, Bell RS, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. Clin Cancer Res. 2003 Jun;9(6):1941-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. J Clin Oncol. 2001 Jun 15;19(12):3045-50. [Resumo](#)

10. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., eds. WHO/IARC classification of tumours: World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed (Vol 5). Lyon, France: IARC Press; 2013.
11. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v198-203. [Texto completo](#)
12. Alston RD, Rowan S, Eden TO, et al. Cancer incidence patterns by region and socioeconomic deprivation in teenagers and young adults in England. Br J Cancer. 2007 Jun 4;96(11):1760-6. [Resumo](#)
13. Weihkopf T, Blettner M, Dantonello T, et al. Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985-2004: a report from the population-based German Childhood Cancer Registry. Eur J Cancer. 2008 Feb;44(3):432-40. [Resumo](#)
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. Cancer management: a multidisciplinary approach. 9th ed. Melville, NY: PRR Inc.; 2005.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma. December 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
17. Adigun IA, Rahman GA, Buhari MO, et al. Pattern of rhabdomyosarcoma in Nigerian children. J Natl Med Assoc. 2008 Aug;100(8):906-9. [Resumo](#)
18. Mandong BM, Kidmas AT, Manasseh AN, et al. Epidemiology of soft tissue sarcomas in Jos, North Central Nigeria. Niger J Med. 2007 Jul-Sep;16(3):246-9. [Resumo](#)
19. Bhurgri Y, Bhurgri H, Pervez S, et al. Epidemiology of soft tissue sarcomas in Karachi South, Pakistan (1995-7). Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Oct-Dec;9(4):709-14. [Resumo](#)
20. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, et al. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. Clin Infect Dis. 2008 Nov 1;47(9):1209-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Gonne E, Collignon J, Kurth W, et al. Angiosarcoma consecutive to chronic lymphoedema: a Stewart-Treves syndrome [in French]. Rev Med Liege. 2009 Jul-Aug;64(7-8):409-13. [Resumo](#)
22. Bliet J, Gicquel C, Maas S, et al. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). J Pediatr. 2004 Dec;145(6):796-9. [Resumo](#)
23. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. Clin Sarcoma Res. 2012 Oct 4;2(1):18. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. Santiago J, Muszlak M, Samson C, et al. Malignancy risk and Wiedemann-Beckwith syndrome: what follow-up to provide? [in French]. Arch Pediatr. 2008 Sep;15(9):1498-502. [Resumo](#)
25. Chuang SC, Vecchia CL, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. Cancer Lett. 2009 Dec 1;286(1):9-14. [Resumo](#)
26. Litzky LA. Pulmonary sarcomatous tumors. Arch Pathol Lab Med. 2008 Jul;132(7):1104-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Krishnan B, Khanna G, Clohisey D. Gene translocations in musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res. 2008 Sep;466(9):2131-46. [Resumo](#)
28. Katenkamp D, Katenkamp K. Modern morphological diagnosis and current classification of soft tissue sarcomas [in German]. Chirurg. 2009 Mar;80(3):186-93. [Resumo](#)
29. American Joint Committee on Cancer. Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 291-8.
30. Ghosh J, Bhowmick A, Baguneid M. Oncovascular surgery. Eur J Surg Oncol. 2011 Dec;37(12):1017-24. [Resumo](#)
31. Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, et al. The management of adult soft tissue sarcomas. Am J Clin Oncol. 2009 Aug;32(4):436-42. [Resumo](#)
32. Choong PF, Petersen IA, Nascimento AG, et al. Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? Clin Orthop Relat Res. 2001 Jun;(387):191-9. [Resumo](#)
33. Bui-Nguyen B, Italiano A, Delva F, et al. Adjuvant chemotherapy of adults soft tissue sarcomas [in French]. Bull Cancer. 2010 Jun;97(6):673-8. [Resumo](#)
34. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008 Aug 1;113(3):573-81. [Resumo](#)
35. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):850-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):1045-54. [Resumo](#)
37. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol. 2010 Dec;21(12):2436-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)

38. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879-86. [Resumo](#)
39. European Medicines Agency. No new patients should start treatment with Lartruvo after study shows cancer medicine does not prolong life. 23 January 2019 [internet publication]. [Texto completo](#)
40. US Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to new treatment for advanced soft tissue sarcoma. 19 October 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
41. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1537-45. [Resumo](#)
42. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1269-75. [Resumo](#)
43. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer*. 1990 Sep 1;66(5):862-7 [Resumo](#)
44. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):415-23. [Resumo](#)
45. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. 2016 Mar 10;34(8):786-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1629-37. [Resumo](#)
47. Van De Voorde L, Delrue L, van Eijkeren M, et al. Radiotherapy and surgery - an indispensable duo in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4355-64. [Resumo](#)
48. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, et al. Approval summary: imatinib mesylate for one or three years in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2012;17(7):992-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1265-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Dasanu CA. Length of adjuvant imatinib therapy in GIST: weighing benefits, side effects and costs. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Sep;18(3):379-80. [Resumo](#)

51. Pandey R, Kochar R. Management of gastrointestinal stromal tumors: looking beyond the knife. An update on the role of adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Dec;43(4):547-52. [Resumo](#)
52. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer*. 2011 Feb 15;11:72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1127-34. [Resumo](#)
55. Blay JY, Adenis A, Ray-Coquard I, et al. Is there a role for discontinuing imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour? *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):360-6. [Resumo](#)
56. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, et al. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. *Tumori*. 2010 May-Jun;96(3):392-9. [Resumo](#)
57. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer*. 2007 Apr;43(6):974-8. [Resumo](#)
58. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5360-7. [Resumo](#)
59. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1247-53. [Resumo](#)
60. Cohen MH, Farrell A, Justice R, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2009 Feb;14(2):174-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):626-32. [Resumo](#)
62. Cancer Care Ontario. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour (GIST) in imatinib mesylate-resistant patients. January 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
63. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. September 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)

64. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 1;18(11):3170-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1680-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1893-8. [Resumo](#)
68. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1647-54. [Resumo](#)
69. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3144-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):488-97. [Resumo](#)
71. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3133-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):770-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1753-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Verschraegen CF, Arias-Pulido H, Lee SJ, et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the Axtell regimen. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):785-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)

75. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, et al. Durable clinical activity of single-agent bevacizumab in a nonagenarian patient with metastatic alveolar soft part sarcoma. *Anticancer Drugs*. 2012 Aug;23(7):745-8. [Resumo](#)
76. Hingorani P, Eshun F, White-Collins A, et al. Gemcitabine, docetaxel, and bevacizumab in relapsed and refractory pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Oct;34(7):524-7. [Resumo](#)
77. Cassier PA, Labidi-Galy SI, Heudel P, et al. Therapeutic pipeline for soft-tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Nov;12(16):2479-91. [Resumo](#)
78. Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, et al. First-line idoxorubicin vs doxorubicin in metastatic or locally advanced unresectable soft-tissue sarcoma: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1272-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Verma S, Younus J, Haynes AE, et al. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow or stem-cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2008 Apr;15(2):80-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1197-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: prognostic factors and therapeutic approaches. *Tumori*. 2008 Jul-Aug;94(4):497-504. [Resumo](#)
82. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs*. 2002;4(1):21-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Sciort R, Debiec-Rychter M, Daugaard S, et al. Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate. *Eur J Cancer*. 2008 Sep;44(13):1855-60. [Resumo](#)
84. Terenziani M, Piva L, Meazza C, et al. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):935.e15-6. [Resumo](#)
85. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-70. [Resumo](#)
86. Fernebro J, Bladstrom A, Rydholm A, et al. Increased risk of malignancies in a population-based study of 818 soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer*. 2006 Oct 23;95(8):986-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, et al. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 May;472(5):1568-75. [Resumo](#)

88. Kumar R, Chauhan A, Vellimana AK, et al. Role of PET/PET-CT in the management of sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Aug;6(8):1241-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. Skeletal Radiol. 2012 Mar;41(3):249-56. [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 06, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

James S. Hu, MD, FACP

Assistant Professor of Clinical Medicine
USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA
DIVULGAÇÕES: JSH declares that he has no competing interests.

Swati Sikaria, MD

Fellow
USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA
DIVULGAÇÕES: SS declares that she has no competing interests.

Sant P. Chawla, MD, FRACP

Director
Sarcoma Oncology Center, Santa Monica, CA
DIVULGAÇÕES: SPC declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Swati Sikaria, Dr James S. Hu, and Dr Sant P. Chawla would like to gratefully acknowledge Dr Jonathan C. Trent, Dr Saira Hassan, and Dr David Thomas, previous contributors to this monograph. JCT and SH each declare that they have no competing interests. DT has received research support from Pfizer, Amgen, and Novartis.

// Colegas revisores:

Alfio Ferlito, MD, DLO, DPath, FRCSEd

Director
Department of Surgical Sciences, Professor and Chairman, ENT Clinic, University of Udine, Udine, Italy
DIVULGAÇÕES: AF declares that he has no competing interests.

Adrienne Flanagan, MB BCh FRCPath PhD

Professor of Musculoskeletal Pathology
Institute of Orthopaedics and Musculoskeletal Science, University College London, Stanmore, UK
DIVULGAÇÕES: AF declares that she has no competing interests.

Robert Maki, MB, PhD

Medical Oncologist
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY
DIVULGAÇÕES: RM declares that he has no competing interests.