

# Fibrossarcoma epitelióide esclerosante: relato de caso.\*

## *Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: case report and review of the literature*

Patrícia Patury Borba<sup>1</sup>, Nelson Jabour Fiod<sup>2</sup>, Gustavo de Castro Gouveia<sup>3</sup>, Marilene F. Nascimento<sup>4</sup>, José Francisco de Rezende<sup>5</sup>

### Resumo

O fibrossarcoma epitelióide esclerosante (FEE) pode ser conceituado como uma neoplasia maligna constituída por ninhos e cordões de pequenas células arredondadas, poligonais e ovóides, de citoplasma claro e escasso, hialinização exuberante e alto grau de esclerose. Compromete mais frequentemente extremidades, tronco e pescoço. O FEE é considerado um sarcoma de baixo grau e demonstra imunorreatividade ao P 53, sugerindo um papel de destaque deste fator. A recorrência local está relacionada com a ressecção com margem de segurança insuficiente. O diagnóstico diferencial é vasto e inclui tumores e proliferações fibrosas, como fasciíte nodular, miosite ossificante, desmóides, leiomioma hialinizante e histiocitoma fibroso, fibrossarcoma sinovial, sarcoma de células claras de tendões e aponeurosses, osteosarcoma de pequenas células, rabdomyosarcoma alveolar. Os tumores localizados no tronco, as lesões volumosas e em homens comprometem o diagnóstico. Os autores relatam um caso de um paciente de 44 anos, com tumoração localizada em face ântero-medial do braço direito, com evolução em 3 meses, cuja biópsia incisional revelou tratar-se de FEE. Serão discutidos aspectos anatomopatológicos, quadro clínico e tratamento instituído para o caso.

**Palavras-chave:** fibrossarcoma epitelióide esclerosante; sarcoma de partes moles; diagnóstico; cirurgia.

### Abstract

The sclerosing epithelioid fibrosarcoma (SEF) is a malignant neoplasm made by nests and cords of small round cells, with clear cytoplasm, exuberant hyalinization and a high degree of necrosis. It seldom occurs in the limbs, trunk and neck. The SEF is a low degree tumor, and is reative to p53. Local recurrence is related to close resection margins. Differential diagnosis includes nodular fasciitis, desmoids tumor, fibrous hystiocitoma, sinovial fibrossarcoma, clear cell sarcoma and alveolar rabdomyosarcoma. Tumor size, trunk localization and gender (male) compromises diagnosis. The autors relat a 44 years old patient case, with tumor in the middle anterior portion of the right forearm, and biopsy confirming SEF. Histology, clinical presentation and management options are discussed.

**Key words:** sclerosing epithelioid fibrosarcoma; soft tissue sarcoma; diagnosis; surgery.

\*Trabalho apresentado como conclusão de curso em Cirurgia Oncológica ao INCA

<sup>1</sup>Ex-residente do INCA. Médica do Serviço de Ginecologia Oncológica do HC-II - INCA.

<sup>2</sup> Médico do Serviço de Tecido Ósseo e Conectivo do HC I - INCA

<sup>3</sup>Médico residente em Cirurgia Oncológica do INCA

<sup>4</sup>Médica do Serviço de Anatomia Patológica do INCA

<sup>5</sup>Chefe da Seção de Tecido Ósseo e Conectivo do INCA

Enviar correspondência para Patrícia Patury Rua Equador 831 Santo Cristo 20220-410 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: patypatury@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

O fibrossarcoma se caracteriza pela proliferação de fibroblastos e miofibroblastos malignos que se encontram dispostos em fascículos e envolvidos por um estroma colágeno denso. Logo, a dificuldade no correto diagnóstico da variante epitelióide esclerosante do fibrossarcoma se deve não só ao seu padrão morfológico como também aos seus diagnósticos diferenciais.

No momento, são menos de 50 casos desta variante do fibrossarcoma publicados na literatura médica, tendo sido o primeiro caso descrito recentemente.

Fletcher cita que nas décadas de 50 e 60, quando se definiu amplamente que o fibrossarcoma era um sarcoma ligado a produção de colágeno, o seu diagnóstico era comum. Com o advento da imuno-histoquímica, e principalmente com os estudos da microscopia eletrônica, os critérios para o diagnóstico desse tipo de sarcoma ficaram mais rígidos, tanto que o fibrossarcoma atualmente é uma entidade rara.<sup>9</sup>

Os estudos de imuno-histoquímica demonstram que a maioria das amostras reagem com vimentina, mas há pouca expressividade para outros antígenos, como a anti-queratina MNF116, proteína S-100, CAM 5,2, AE1/3, antidesmina, alfa - actina músculo liso, antígeno da membrana epitelial, HMB 45, antígeno leucocitário comum (LCA), CD 68, enolase neurônio-específico (NSE).<sup>1,3</sup>

A análise cromossômica de quarenta células em metáfase revelou um cariótipo hipodiplóide com várias aberrações estruturais, incluindo um material de origem incerta associado aos cromossomos 9, 10, 18,20.<sup>4</sup>

O aspecto macroscópico destas lesões é caracterizado pela coloração branco-acinzentada ou marrom, são tumores endurecidos, nodulares ou bocelados, alguns encapsulados<sup>1,3</sup>, com pequenos focos de calcificação. As dimensões variam de 2,0 a 15,0 cm.<sup>1,2,3</sup>

O FEE ocorre em sítios profundos, acometendo a fáscia, a musculatura e o periósteo. A invasão óssea é ocasional, mas é mais comum do que o comprometimento da hipoderme<sup>1</sup>. É um tumor de pacientes jovens ou adultos jovens, podendo ocorrer entretanto, em idosos. Localiza - se geralmente nos membros superiores e inferiores, e também na região cervical e no tronco. O crescimento destas lesões é lento e indolor.<sup>6,7</sup> Há predileção pelo sexo masculino, com uma larga faixa etária (14-87 anos), a média é situada em 45 anos. A raça branca é a mais acometida.<sup>1</sup>

O tratamento é a ressecção da lesão, sendo duvidosos os benefícios da terapia adjuvante.<sup>1,2</sup>

## RELATO DO CASO

Paciente S.F.A, 44 anos, masculino, branco, servente, natural de Itabaiana - Paraíba. Relatou presença de tumoração em face ântero-medial do braço direito; a evolução do quadro surgiu após a ocorrência de trauma local e a lesão apresentou crescimento lento, progressivo e indolor durante um período de três meses. Não houve repercussão funcional no membro superior direito, nem perda ponderal, febre ou outras manifestações sistêmicas. Realizou biópsia incisional fora do Instituto Nacional de Câncer com laudo histopatológico de neurofibroma. Ao exame físico observa -se uma tumoração em face ântero-medial do braço direito (foto 1), associada à presença de uma cicatriz transversa em polo distal do braço. A superfície tumoral era lisa; a consistência, fibroelástica e a lesão encontrava -se aderida a planos profundos, medindo aproximadamente 13,0 x 16,0 cm. Os linfonodos periféricos estavam negativos ao exame físico.

Figura 1



Foi realizada nova biópsia incisional no INCA, com laudo histopatológico de FEE. O paciente foi submetido à ressecção marginal da tumoração com rotação de retalho fásquio-cutâneo e enxertia de pele (fotos 2 e 3). A macroscopia da peça cirúrgica demonstrou volumosa massa tumoral medindo 14,0 x 9,0 x 5,0 cm, parcialmente revestida de retalho cutâneo de 17,0 x 11,0 cm, onde se observava uma lesão ulcerada de 3,5 x 3,0 cm com superfície envolta por delgada cápsula, lobulada e pardoclaras. Aos cortes, a lesão encontrava - se lobulada, pardoclaras, com áreas gelatinosas. A conclusão do laudo histopatológico revelou um fibrossarcoma epitelióide esclerosante (fotos 4, 5 e 6). A lesão apresentava uma pseudocápsula comprometida pelo tumor, infiltrando e

ulcerando a pele; o músculo estriado anexo aderido não estava infiltrado pelo tumor.

O paciente evoluiu com alta hospitalar no segundo dia de pós-operatório, sem intercorrências evolutivas. Após o primeiro trimestre, apresentava amplitude normal em todos os movimentos de articulações escápulo-umeral e cotovelo. A força muscular estava preservada e havia um discreto edema em membro superior direito, associado à aderência cicatricial. Atualmente, o paciente encontra-se com três anos de pós-operatório, comparecendo regularmente às consultas ambulatoriais, sem evidências de doença.

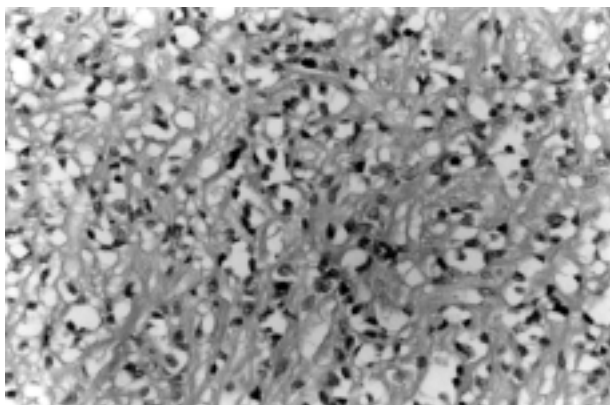
**Figura 2**



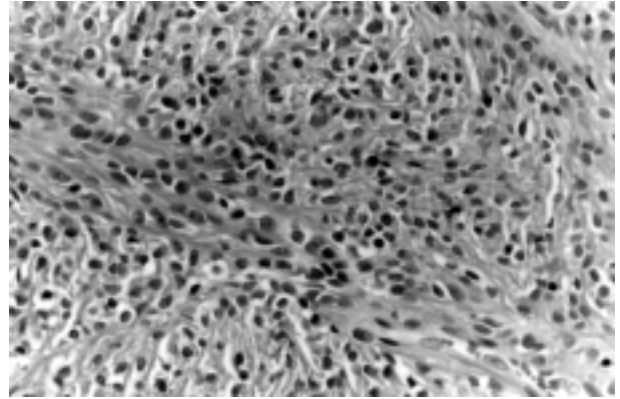
**Figura 3**



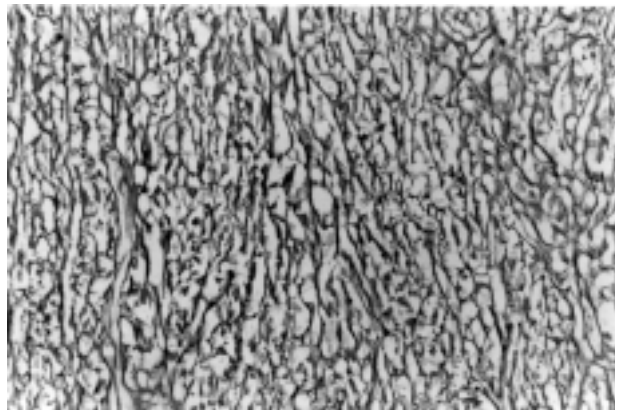
**Figura 4**



**Figura 5**



**Figura 6**



## REVISÃO DA LITERATURA

Sarcomas de partes moles são tumores raros e pouco usuais, acometem 1% das doenças neoplásicas malignas nos adultos e 15% das lesões malignas pediátricas.<sup>10</sup> O Fibrossarcoma Epitelióide Esclerosante é um tumor raríssimo, sendo mais frequente nos adultos. Os fatores predisponentes ainda são mal definidos, e a associação com trauma é incerta. As lesões em extremidades são geralmente indolores, e o exame físico deve incluir a avaliação do tamanho da lesão e a relação com estruturas neurovasculares e ósseas.

Nos adultos todas as lesões sintomáticas de partes moles maiores que 5 cm, ou qualquer massa de aparecimento súbito que permaneça por mais de quatro semanas deve ser biopsiada. Nos tumores em extremidades, de tamanho maior ou igual a 5 cm, a biópsia incisional deve ser a primeira escolha, através de uma incisão longitudinal, o que facilitará uma subsequente excisão local radical. A incisão deve ser sobre a massa, em um local central onde a lesão esteja mais superficial. No momento da ressecção definitiva, a cicatriz anterior (da biópsia) deve ser retirada no bloco, juntamente com o tumor. O diagnóstico através da

biópsia por punção com agulha fina é limitado, e este método poderá ter mais valor na documentação dos casos em tumores recorrentes.

Além da anamnese e do exame físico, atualmente as imagens oferecidas pela ressonância nuclear magnética proporcionam uma definição em terceira dimensão dos planos fasciais e mostram o contraste entre o tumor e as estruturas adjacentes. O relativo valor da ressonância magnética sobre a tomografia computadorizada tem sido um assunto de estudo mundial, mas os resultados mostram que não há significância estatística entre as diferenças de imagens fornecidas pela tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM) na determinação do acometimento tumoral em estruturas musculares, ósseas ou neurovasculares. A interpretação combinada das duas imagens (TC e RNM) não melhora estatisticamente a acurácia do exame.

O estadiamento está relacionado com a graduação histológica do tumor, o tamanho da lesão e a presença ou ausência de metástases. O grau de diferenciação celular é o fator prognóstico determinante, e é baseado no grau de mitoses, celularidade, presença de necrose, diferenciação e conteúdo estromal. O fibrossarcoma epitelióide esclerosante (FEE) é um tumor de difícil definição histopatológica. A investigação de mudanças moleculares nos gens, em sítios de alterações cromossômicas, tem identificado grupos de gens e caracterizado os mecanismos de desregulação. Nos sarcomas os gens tumorais supressores mais estudados são p 53 e RB 1.<sup>10</sup> O FEE tem imunorreatividade ao p 53.

Em 1995, Meis-Kindblom e cols. introduziram o termo fibrossarcoma epitelióide esclerosante para definir uma variedade de fibrossarcoma que simulava carcinoma, tendo como base a revisão de 25 casos provenientes do Instituto de Patologia das Forças Armadas - 23 casos - e do Departamento de Patologia de Göteborg - 2 casos -.<sup>1</sup> Conforme demonstrado desde os primeiros estudos, o FEE foi considerado um sarcoma de baixo grau, com poder metastático definido, de crescimento lento, poucas mitoses, apresentando um alto índice de recidivas loco-regionais.<sup>1,2,3</sup> As lesões foram descritas como sendo de localização profunda, preferencialmente em extremidades (punhos e tornozelos), tronco e pescoço, sendo os dois últimos associados a maior morbidade.<sup>1,3</sup>

A média etária para este tipo de tumor foi estabelecida em 45 anos, sendo que os primeiros estudos demonstraram uma ampla faixa para ocorrência entre 14 e 87 anos, e predomínio em homens brancos. Os resultados mostraram uma taxa de mortalidade pela doença em cerca de 28,5%, óbitos ocorridos entre 3 e 13 anos do diagnóstico estabelecido, todos estes tendo

apresentado recorrência local em prazo médio de 5 anos. O intervalo médio no diagnóstico de metástases foi estimado em 7,7 anos, sendo os sítios de maior incidência pulmões/pleura, parede torácica, osso, cérebro, pericárdio e linfáticos, com terapêutica e resultados mal definidos em quase todos os relatos encontrados.<sup>1,3</sup> Reid e cols. referem a história de um paciente apresentando seis focos pulmonares metastáticos simultâneos, com sintomatologia de infecção pulmonar, tratado com adriamicina e ifosfamida em que a remissão das lesões foi insatisfatória.<sup>2</sup> O sítio mais comum de metástase é o pulmão, metástases extra-pulmonares são relativamente raras e ocorrem como manifestações tardias da doença disseminada. Pacientes com o tumor primário controlado, sem lesões extra-torácicas e com metástase pulmonar ressecável devem ser submetidos à toracotomia com intenção curativa. Porém, os pacientes com lesões metastáticas pulmonares irrecutíveis ou com metástase extra-pulmonar em mais de um sítio têm o prognóstico reservado e devem ser avaliados para um tratamento sistêmico com quimioterapia, mas a resposta não é satisfatória. Histologicamente, estes tumores (FEE) são representados pela proliferação de células epitelióides, que se dispõem em ninhos ou cordões envoltos por uma matriz densamente colágena. As células epitelióides são pequenas, apresentando citoplasma claro, núcleos redondos ou ovais, por vezes angulados. A esclerose hialina que lhe é característica mostra áreas reminiscentes de osteóide ou cartilagem e focos do fibrossarcoma convencional. Em alguns casos, zonas mixóides com formações císticas e focos de cartilagem hialina, calcificação e metaplasia óssea podem ser observadas. Áreas de pleomorfismo celular são raras e o índice mitótico é, usualmente, baixo.<sup>9</sup>

O seu perfil imuno-histoquímico<sup>6</sup> não chega a ser tão importante para o diagnóstico quanto o seu aspecto morfológico. Todavia, ele deverá ser sempre realizado, principalmente para afastar outros tumores que fazem diagnósticos diferenciais com ele. Como a maioria dos trabalhos publicados, este caso mostrou positividade para a Vimentina e não apresentou reatividade para Ceratina (Ae1/Ae3), LCA, EMA, S100, HMB45, Desmina, SMA e NSE. Embora o estudo imuno-histoquímico tenha valor limitado no diagnóstico deste tumor, ele pode afastar o carcinoma infiltrante, principalmente o carcinoma pouco diferenciado ou o carcinoma em "células de anel de sinete", o carcinoma ductal metastático da mama, o linfoma não Hodgkin, o sarcoma granulocítico e o melanoma. Outros sarcomas ainda precisam ser afastados, como o sinoviossarcoma fibroso monofásico, o rabiomiossarcoma alveolar, o

osteossarcoma de pequenas células, e até lesões benignas, como a miosite ossificante e a fasciite nodular.<sup>8,1</sup>

## DISCUSSÃO

Como a maioria dos casos publicados, este caso possui uma atividade proliferativa baixa (MIB de 5%). Seu comportamento biológico indica que ele pode recidivar localmente e também metastatizar.<sup>5</sup>

O paciente deste relato: cor branca, masculino, 44 anos, história de tumoração em face ântero-medial do braço direito, com crescimento lento, indolor e de grandes dimensões, apresenta parâmetros cabíveis ao diagnóstico de FEE. O trauma ocorrido no mesmo local onde posteriormente se desenvolveu a lesão não tem relação comprovada cientificamente como fator predisponente. A lesão foi tratada com ressecção de margens exúguas pela grande dificuldade imposta pela localização do tumor e pelo volumoso tamanho tumoral, fato que não está associado à ocorrência de metástases à distância, mas sim à recorrência regional.<sup>1</sup> O objetivo da cirurgia é remover completamente o tumor, obtendo margens negativas e preservação máxima da função sensitiva e motora. Quando possível, os tumores devem ser ressecados com margens cirúrgicas de dois à três centímetros, devido à propensão de recidiva local. Outro importante fator prognóstico nos casos de recorrência local é a idade acima dos 50 anos. Nenhuma terapia adjuvante foi proposta, já que sua contribuição permanece obscura atualmente na literatura.<sup>1,2</sup> Nos pacientes com fibrossarcomas o prognóstico depende do nível de atipia citológica, do tamanho do tumor e de sua localização. A principal modalidade terapêutica para essa neoplasia é a ressecção cirúrgica. A recidiva ocorre em aproximadamente metade dos casos, e já foram registrados intervalos de até dez anos entre a excisão da neoplasia e o aparecimento de metástases, até mesmo na ausência de recidiva local. O que ressalta a importância de um longo tempo de seguimento. A sobrevida no FEE é considerada igual ou melhor que a da maioria dos outros sarcomas de partes moles.

O paciente deste relato encontra-se em acompanhamento ambulatorial, sem qualquer indício de doença. A ressecção com margens amplas e o seguimento cuidadoso, em intervalos de trinta dias no período imediato ao tratamento cirúrgico e

posteriormente a cada três meses, ainda constituem os métodos mais seguros de prevenir metástases e recorrências locais, critérios que não podem ser substituídos por qualquer forma de terapia que se associe ao tratamento cirúrgico destas lesões.

É importante o reconhecimento desta variante do fibrossarcoma, pois se trata de um tumor raro, de baixo grau de malignidade e com grande potencial de falsos diagnósticos, desde lesões proliferativas benignas a lesões agressivas já citadas anteriormente. O diagnóstico correto final deverá ser alcançado com o conhecimento dos dados clínicos, a morfologia e o estudo imuno-histoquímico, principalmente quando se tratar de pequenos fragmentos, como as biópsias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meis-kindblom JM, Kindblom L-G, Enzinger FM. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:979-93.
2. Reid R, Barrett A, Hamblen DL. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. *Histopathology* 1996;28:451-5.
3. Eyden BP, Manson C, Banerjee SS, Roberts ISD, Harris M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of five cases emphasizing diagnostic criteria. *Histopathology* 1998;33:354-60.
4. Gisselsson D, Andreasson P, Meis-Kindblom JM, Kindblom L-G, Mertens F, Mandhal N. Amplification of 12q13 and 12q15 sequences in a sclerosing epithelioid fibrosarcoma. *Cancer Genet Citogenet* 1998;107:102-6.
5. Carmen C-W, Woods AL, Levison DA. The assessment of cellular proliferation by immunohistochemistry: a review of currently available methods and their applications. *Histochem J* 1992;24:121-31.
6. Chung EB, Enzinger FM. Infantile fibrosarcoma. *Cancer* 1976;38:729-39.
7. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1988. p. 201-22.
8. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: a report of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:595-600.
9. Fletcher CDM. *Soft tissue tumors*. In: Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors*. 2nd ed. Hong Kong: Churchill Livingstone; 2000. p.1473-540.
10. Brennan M, Lewis J. *Soft tissue sarcomas*. In: Sabiston textbook of surgery. 6th ed. 2001. p. 511-31.