

SARCOMA PRIMÁRIO DE FÍGADO: REVISÃO SISTEMÁTICA

PRIMARY LIVER SARCOMA: SYSTEMATIC REVIEW

ANTÔNIO CAVALCANTI DE A. MARTINS

DUILIO CABRAL DA COSTA NETO

JÚLIO DOURADO DE MATOS E SILVA

YGOR MONTEIRO MORAES

SARCOMA PRIMÁRIO DE FÍGADO: REVISÃO SISTEMÁTICA

PRIMARY LIVER SARCOMA: SYSTEMATIC REVIEW

ANTÔNIO CAVALCANTI DE A. MARTINS

Doutor em cirurgia pela UFPE
Mestre em cirurgia pela UFPE
Cirurgião do aparelho digestivo do IMIP.
Tel.: (081) 99973-8223
E-mail: acam@elogica.com.br

DUILIO CABRAL DA COSTA NETO

Estudante do 4º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
RG: 8.199.533 SDS/PE Tel.: (081) 98625-1957 CPF: 062.631.914-57
Rua Jorge de Albuquerque, 200, apt. 201, Monteiro
Recife – PE
E-mail: dccostaneto@gmail.com

JÚLIO DOURADO DE MATOS E SILVA

Estudante do 4º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
RG: 7.604.191 SDS/PE Tel.: (081) 99439-4039 CPF: 087.335.134-73
Rua Dom José Lopes, 75, apt. 702, Boa Viagem
Recife – PE
E-mail: juliomatos1991@me.com

YGOR MONTEIRO MORAES

Estudante do 4º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde
RG: 7.681.809 SDS/PE Tel.: (081) 99684-0059 CPF: 070.238.534-48
Av. Boa Viagem, 3178, apt. 601, Boa Viagem
Recife – PE
E-mail: ygor.mmoraes@gmail.com

RESUMO

Introdução/objetivo: Sarcoma primário de fígado é uma neoplasia rara, que acomete mais frequentemente crianças. Nos adultos, encontramos um espectro de várias neoplasias que apresentam um prognóstico reservado. Além disso, não há consenso sobre a melhor terapêutica a ser utilizada no tratamento dessas lesões. Portanto, realizamos uma revisão sistemática com o objetivo de elucidar as melhores opções de tratamento (cirurgia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia), determinar fatores prognósticos e a sobrevida dos pacientes acometidos. **Material e Método:** Foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados do PUBMED e MEDLINE de 1966 a março de 2016, com as palavras-chaves: Primary liver sarcoma e Primary hepatic sarcoma. Foram incluídos os pacientes adultos (maiores de 18 anos) e artigos em inglês, português e espanhol. Relatos de caso, tumores com dupla linhagem celular (carcinosarcoma), metastáticos e pacientes com múltiplos diagnósticos foram excluídos da pesquisa. A busca foi realizada, individualmente, por 3 autores e o autor sênior julgava a inclusão ou exclusão dos artigos pré-selecionados. Após a busca, foram encontrados 1314 artigos, desses, inicialmente 1206 foram excluídos por estarem claramente fora dos critérios de inclusão. Dos 108 artigos restantes, após todos os resumos serem analisados e debatidos, 12 foram incluídos. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos selecionados foram consultadas, porém, não incluídas nos resultados. **Resultado:** Os tipos histológicos mais encontrados foram o leiomiossarcoma (39,01%), o angiosarcoma (33,44%) e o hemangioendotelioma epitelióide. O tipo histológico, o grau de diferenciação e ressecção R0 foram os fatores prognósticos mais influentes. A sobrevida em 5 anos variou de 18 a 65%. **Conclusão:** Cirurgia (ressecção) é a base do tratamento dos sarcomas primários do fígado. Esse grupo heterogêneo de tumores precisa do desenvolvimento de terapias sistêmicas mais efetivas para a melhoria do prognóstico.

Palavras chave: Fígado, Hepático, Sarcoma, Primário

ABSTRACT

Introduction/Objective: Primary liver sarcomas are a rare type of tumor which is more common in children. In the adult population, it can be presented as a spectrum of various neoplasms with a reserved prognosis. Besides, there is no consensus of the best therapeutic to be used in the treatment of those lesions. Therefore, this Systematic Review was made to find the best treatment options (surgery and/or chemotherapy and/or radiotherapy), to determinate prognostic factors and overall survival (OS). **Material and Methods:** Systematic review of articles published on PUBMED and MEDLINE (1966 to march 2016), with keywords: Primary liver sarcoma and Primary hepatic sarcoma. Adult patients (>18 years), articles in English, Portuguese and Spanish were included. Case reports, tumors of double origin (carcinosarcomas), and patients with metastasis and multiple diagnosis were excluded. Three authors researched individually and the senior author judged the inclusion of the pre-selected articles. After the research, 1314 articles were found, of those 1206 were excluded because they were clearly out of inclusion criteria. In the end were left 108 articles and, after reading all the abstracts, 12 were included. **Results:** The most common histologic types were leiomyosarcoma, angiosarcoma and epithelioid hemangioendothelioma. Histologic type, differentiation degree and R0 resection were the most influent prognostic factors. The 5 year OS varied from 18% to 65%. **Conclusion:** Surgery (resection) is the main treatment of primary liver sarcomas. More effective systemic treatments need to be developed to improve the prognosis of this heterogeneous type of tumor.

Key Words: Liver, Hepatic, Sarcoma, Primary

INTRODUÇÃO:

O sarcoma primário de fígado (SPF) é um tumor raro, mais comum na infância¹, representando cerca de 0,1% a 2% do total dos tumores hepáticos¹⁻⁶. Sua história natural é de crescimento rápido, com prognóstico em geral ruim^{2,3,5-10}. Dentre essas neoplasias se destacam: angiossarcoma (AS), leiomiossarcoma (LMS), sarcoma embrionário indiferenciado (SEI), hemangioendotelioma epitelióide (EHE) e histiocitoma fibroso maligno (HFM)¹⁻¹².

Os principais sintomas dessas neoplasias são inespecíficos^{1,2,4-6}, entre eles, pode-se citar: dor abdominal, febre, sangramento e perda de peso¹⁻¹². Além disso, alguns pacientes com hemoperitônio^{2,8,9,12} ou assintomáticos^{2,5,6,10} foram relatados.

Apesar de necessitar de diagnóstico rápido, por sua raridade, a identificação dessas neoplasias é difícil e demorada^{1-3,7,10,13-15}. Além disso, nenhum marcador tumoral conhecido se eleva em casos de SPF^{1,7} e os procedimentos de biópsia podem causar sangramento maciço e óbito em pacientes com AS e HFM^{1,2,7,8,10,16-19}.

Atualmente não há consenso sobre o tratamento dessas neoplasias. Alguns trabalhos utilizam ressecção^{1-6,8-11}, transplante ortotópico de fígado (TOF)^{1,3,4,6,9}, quimioterapia^{1-5,8,9,11}, radioterapia^{2,3}, quimioembolização transarterial (TACE)^{2,9,10,12} ou embolização transarterial (TAE)¹². Portanto, os pacientes com SPF não tem um tratamento padronizado para sua doença.

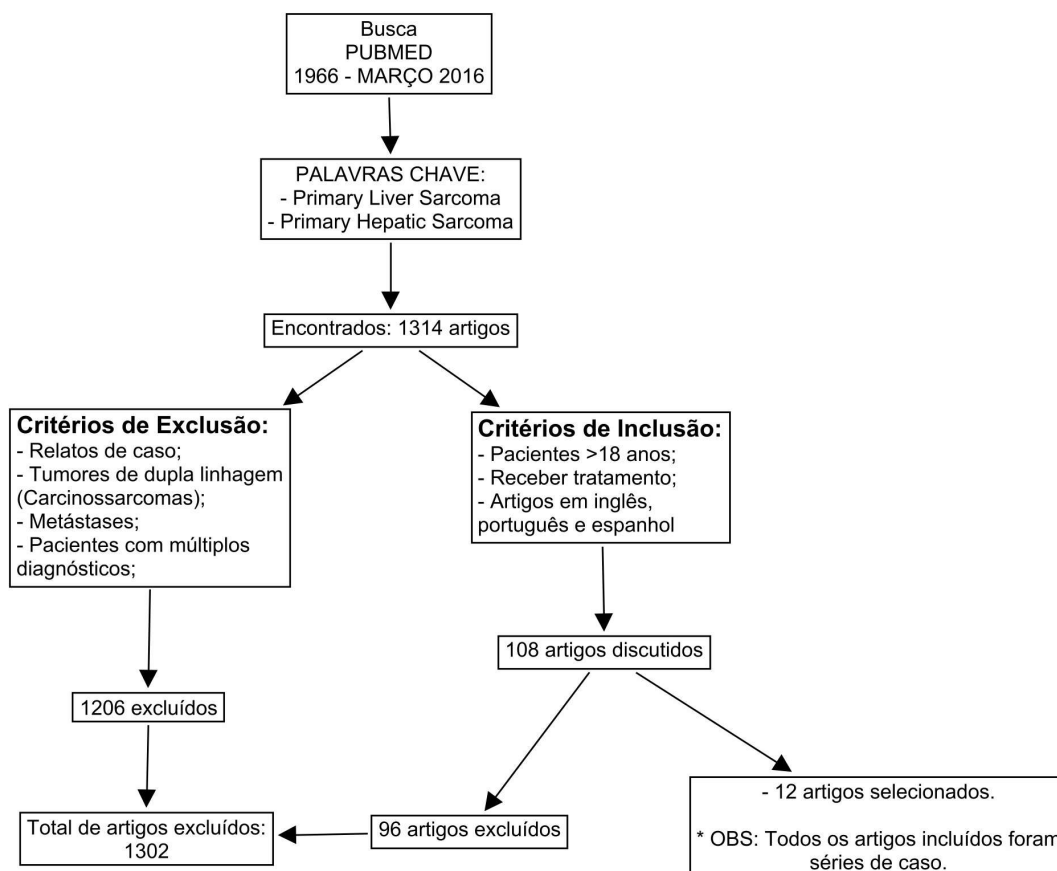
Diante do exposto, o objetivo dessa revisão sistemática é elucidar sobre a melhor terapêutica a ser utilizada nos sarcomas primários de fígado que possa melhorar o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

A busca foi feita utilizando os bancos de dados do PUBMED e MEDLINE (1966 a março de 2016), utilizando as palavras chave: primary liver sarcoma e primary hepatic sarcoma. Foram incluídos séries de casos em inglês, português e espanhol, contendo pacientes adultos (>18anos) diagnosticados com sarcoma primário de fígado e que receberam algum tipo de tratamento. Foram excluídos relatos de caso e artigos com tumores com dupla linhagem celular (carcinosarcoma), metastáticos e pacientes com múltiplos diagnósticos.

A busca foi realizada por três autores independentes que após lerem o título e o resumo de todos os artigos obtidos nas bases de dados, eliminaram os que não eram relevantes para a questão da pesquisa. Após isso, os textos completos foram obtidos e analisados. Os desacordos foram resolvidos por discussão entre os 3 autores e pelo julgamento final do autor sênior.

Por fim, foram encontrados 1314 artigos, dentre os quais 1206 foram excluídos por estarem claramente fora dos critérios de inclusão. Dos 108 artigos restantes, após todos os resumos serem discutidos, 12 foram incluídos.



RESULTADOS

No nosso estudo, foram incluídos 12 artigos sobre SPF¹⁻¹², com um amplo espectro de sarcomas e de possíveis tratamentos. No total, foram encontrados 323 pacientes, sendo desses, aproximadamente 60% do sexo masculino e 40% feminino. Como principais sinais e sintomas encontramos os seguintes: dor no quadrante superior direito (QSD) (37%), massa palpável em hipocôndrio direito (27%), perda de peso (18%), febre (10%) e sangramento (10%) - relacionado ao tipo histológico angiosarcoma e ao histiocitoma fibroso maligno. Observamos ainda pacientes assintomáticos, com 8%.

Resultados (Tabela I):

Vinte pacientes foram relatados por Poggio et. al com idade média de 56 anos, 13 desses eram do sexo masculino. Os principais sinais e sintomas apresentados nesse estudo

foram: massa abdominal em 10 pacientes, dor em QSD em 10, perda de peso em 8 e febre em 8. Esse artigo foi composto por diversos tipos de sarcoma, os principais foram: leiomiossarcoma (5 casos), histiocitoma fibroso maligno (4 casos), angiossarcoma (3 casos), outros (8 casos). As abordagens cirúrgicas mais utilizadas foram: ressecção R0 em 19 pacientes e R2 em um paciente. Além disso, um realizou TOF e 6 realizaram quimioterapia a base de ifosfamida, doxorrubicina e etoposida. Como fatores de mal prognóstico foram encontrados tumores mal diferenciados, com 18% de sobrevida em 5 anos. A sobrevida média foi de 79%, 37% e 37% em um, três e cinco anos respectivamente⁴.

Molina et. al. relataram 5 pacientes com angiossarcoma e idade média de 53 anos, sendo 4 homens. Os sintomas mais presentes foram dor em QSD, febre e sangramento em 4, 2 e 2 pacientes, respectivamente. O manejo mais utilizado foi cirurgia associada a quimioterapia em 2 pacientes, cirurgia isolada em um paciente e biópsia em 1 paciente. A sobrevida média relatada foi de 6 meses⁸.

Almogly et. al. relataram 8 pacientes de idade média 52 anos, sendo 6 homens, com um espectro variado de tumores: 2 angiossarcomas, 2 leiomiossarcomas, 2 sarcomas embrionais indiferenciados, 1 hemangioendotelioma epitelióide e um sarcoma de bainha neural. Os sinais e sintomas mais comuns foram: dor em QSD (50%), febre (37,5%), sangramento (25%) e assintomáticos (25%). Como escolha terapêutica, foram utilizadas: ressecção R0 em 3 pacientes, quimioterapia em 5, radioterapia em 2 e TACE em 2. Como fator prognóstico negativo, foi relatado margens positivas após ressecção. Apenas 2 pacientes sobreviveram mais de 47 meses, os outros 6 sobreviveram menos de 1 ano².

Weitz et. al. relataram 30 pacientes com idade média de 52 anos, sendo 14 homens. O espectro de sarcomas foi variado, o hemangioendotelioma epitelióide com 10 casos foi o mais encontrado. Em seguida, o SEI com 5 casos, angiossarcoma com 5 e o leiomiossarcoma com 2 casos. As terapêuticas mais utilizadas foram ressecção R0 em 11 casos e R1 e R2 em

13 casos. Os fatores associados a mal prognóstico foram os sarcomas de alto grau e as ressecções R1 e R2. A sobrevida média foi menor em pacientes com angiossarcoma (11 meses), já em pacientes com ressecção R0 foi de 64% em 5 anos e R1 e R2 foi 0% em 3 anos⁶.

Li et. al. realizaram uma série de 7 casos e uma revisão sistemática com 27 casos de HFM, as idades médias foram de 61 anos e 57 anos respectivamente e um total de 21 homens e 13 mulheres. Os sintomas mais comuns foram: dor em QSD (6 dos 7 casos) e perda de peso (4 dos 7 casos). As terapêuticas mais utilizadas foram: cirurgia em 4 dos 7 pacientes e 20 dos 27 pacientes, apenas 1 dos 27 pacientes realizou TOF. Não foram identificados fatores prognósticos nesse trabalho e a sobrevida média dos pacientes foi de 4 meses, com 6 casos acima de 2 anos⁷.

Park et. al. relataram 6 casos de angiossarcomas em 5 homens e 1 mulher com média de 52 anos. Desses pacientes, 4 relataram dor em QSD, 3 sangraram, 2 apresentaram massa abdominal e 1 apresentou febre. As terapias utilizadas foram: quimioembolização transarterial e embolização transarterial em 4 e 2 pacientes respectivamente. Nos pacientes responsivos à TACE, a sobrevida média foi de 8 a 12 meses, já nos não-responsivos foi de 2 meses¹².

Matthaei e colaboradores relataram 22 casos de sarcoma, sendo 14 homens, em pacientes com média de 54 anos. Os tipos histológicos principais foram: 7 leiomiiossarcomas, 5 rabiomiiossarcomas e 5 angiossarcomas. Todos os pacientes foram submetidos à ressecção tumoral e 8 deles receberam quimioterapia a base de ciclofosfamida, doxorubicina, etoposida e/ou ifosfamida. Dos tipos histológicos identificados, o de pior prognóstico foi o angiossarcoma. A sobrevida média foi de 153 meses e em 2, 3 e 5 anos foi de 85.2%, 70.2% e 65.2% respectivamente⁵.

Zhou e colaboradores relataram 6 casos de angiossarcoma em pacientes com média de 55 anos, sendo 5 homens e 1 mulher. Os sinais e sintomas mais prevalentes foram: 4 pacientes com dor em QSD, 4 com perda de peso, 1 assintomático e 1 com massa abdominal. Cinco pacientes foram submetidos à ressecção R0 e 5 submetidos à TACE com lipiodol, adriamicina e carboplatina. Não foram identificados fatores prognósticos e houve 5 recorrências no período de 2 anos¹⁰.

Chi et.al. relataram 109 pacientes com leiomiosarcoma e média de idade 58 anos, sendo 60 homens e 49 mulheres. Os principais sintomas relatados foram: massa abdominal (56,8%), dor em quadrante superior direito (50,5%), perda de peso (34,7%), febre (12,6%) e sangramento (7,4%). As terapêuticas utilizadas foram: cirurgia (61%), quimioterapia (13,7%), TOF (5,3%) e radioterapia(2,1%). Não foram identificados fatores prognósticos. A sobrevida foi 100%, 41,1%, 14,5% em 1, 2 e 5 anos, respectivamente, sendo a média 19 meses³.

Já Duan et. al., relataram 6 pacientes com angiossarcoma e média de idade de 49 anos, sendo 5 homens e 1 mulher. Os principais sintomas foram massa abdominal (1 paciente), dor no quadrante superior direito (2 pacientes), perda de peso (1 paciente) e febre (2 pacientes). As terapêuticas utilizadas foram cirurgia R0 e R2 em 5 e 1 pacientes, respectivamente. Os fatores prognóstico não foram identificados. A sobrevida com a ressecção R0 foi 100%, 41,1% e 14,5%, em 1 ano, 3 anos e 5 anos, respectivamente¹¹.

Zheng et. al. relataram 64 pacientes com angiossarcoma e média de idade de 59 anos, sendo 49 homens e 15 mulheres. Os principais sintomas foram ruptura e hemoperitônio (26,6%) e como manejo foram realizados: cirurgia (15 pacientes), paliativo (15 pacientes), TACE (10 pacientes) e TOF (5 pacientes). Não foram identificados fatores prognósticos. A sobrevida média foi de 5 meses, porém quando associado cirurgia à quimioterapia a média foi de 17 meses⁹.

Lin et. al. relatou 13 casos de sarcomas em pacientes com média de 48 anos, sendo 8 homens e 5 mulheres. A histologia das neoplasias foi variada, com 6 casos de angiossarcoma, 4 de sarcoma indiferenciado, 1 de leiomiossarcoma, 1 mesenquioma maligno e 1 hemangioendotelioma epitelióide. Os principais sinais e sintomas reportados foram: dor em QSD (69%), anemia (53%) e trombocitopenia (15%). Foram submetidos à cirurgia 11 pacientes (84,6%) do total, sendo 9 ressecções e 2 transplantes e um foi submetido à injeção percutânea de etanol. A sobrevida média geral em 1, 3 e 5 anos foi de 72,5%, 63,6% e 36,4% respectivamente, porém, os não-angiossarcomas tinham sobrevida melhor em comparação aos angiossarcomas: 85,7% vs. 33,3%, 71,4% vs. 16,7% e 57,1% vs. 0% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Além disso, a ressecção é R0 tem o melhor prognóstico, com 77,8% de sobrevida em 2 anos, já R1, todos os pacientes morreram em 1 ano¹.

Histopatologia:

O tipo histológico mais comum nessa revisão, diferente do que outros estudos vinham mostrando, foi o leiomiossarcoma com 39% dos pacientes. Seguido pelo angiossarcoma primário de fígado com 33,5% dos casos, sendo o segundo mais frequente dos sarcomas primários de fígado. Encontramos ainda o histiocitoma fibroso maligno com 12%, seguido pelo hemangioendotelioma primário de fígado com 5% e por último o sarcoma embrionário primário com 3%. Além desses, tiveram outros tipos menos frequentes que contribuíram com 7,5% no total.

Tratamento:

Como tratamento, o mais realizado foi a cirurgia com 65%, sendo esses 49% como monoterapia, 14% com quimioterapia adjuvante e 2% sendo com radioterapia adjuvante ou com associação de quimio e radioterapia adjuvante. Depois da cirurgia, o tratamento mais utilizado foi o tratamento paliativo, com 14%, seguido pela Quimioterapia como monoterapia, em 6% dos casos. Outros tipos de tratamentos foram utilizados, como:

radioterapia, TOF, TACE e TAE, com 15%, sendo utilizados como monoterapia ou relacionados entre eles.

Sobrevida e fatores prognósticos:

Na nossa revisão sistemática encontramos uma média geral das sobrevidas apresentadas pelos autores dos 12 trabalhos, de: 23,19 meses. Entretanto, este dado não é de muita precisão, pois alguns trabalhos apresentaram pacientes que estavam vivos em *follow up* tardio e alguns sem sinais de recidiva, seja hepática ou em algum outro órgão^{4-6,11}. Como fator prognóstico importante, encontramos a ressecção R0 como a única terapia curativa, aliada ou não a uma adjuvância^{4-6,9-11}. Além desse, encontramos uma relação do tamanho do tumor, que quanto maior a massa, menor a sobrevida do paciente⁹. Ainda encontramos o tipo histológico angiosarcoma primário de fígado como o mais agressivo e o grau de diferenciação se relacionando diretamente a um melhor ou pior prognóstico¹.

TABELA I:

Autores	Sexo	Idade Média	Nº de Casos	Sinais/sintomas	Histologia	Terapia	Fatores Prognósticos	Sobrevida
Poggio JL et al ⁴ (2000)	13 ♂ 7 ♀	56	20	Massa abdominal -10 Dor em QSD - 10 Perda de peso - 8 Febre - 8 Sangramento - Ø	Leiomiossarcoma(5) Histiocitoma fibroso maligno (4) Angiossarcoma (3) Hemangioendotelioma epitelióide (3) Carcinossarcoma (2) Embrionário (1) Lipossarcoma (1) Fibrossarcoma (1)	Ressecção R0 - 19 R2 - 1 Tranplante hepático- 1 Químio - 6 Ifosfamida Doxorubicin Etoposide	Pior prognóstico: Mal diferenciado 18% 5 anos	1º ano 79% 3º ano 37% 5º ano 37%
Molina E et al ⁸ (2003)	4 ♂ 1 ♀	53	5	Massa abdominal - 1 Dor em QSD - 4 Perda de peso - 1 Febre - 2 Sangramento - 2	Angiossarcoma	Cirurgia+ Químio- 2 Cirurgia - 1 Biópsia - 2		Média 6 meses
Almogly G et al ² (2004)	6 ♂ 2 ♀	52	8	Dor em QSD - 50% Assintomático - 25% Febre - 37.5% Sangramento - 25% (angiossarcomas)	Angiossarcoma (2) Leiomiossarcoma (2) Embrionário (2) Hemangioendotelioma epitelióide (1) Sarcoma da bainha neural(1)	Ressecção R0 - 3 RXT - 2 Químio- 5 TACE - 2	Pior prognóstico: Margens positivas	2 pacientes sem retorno do câncer em 47 meses. Os outros morreram dentro de 1 ano.
Weitz J et al ⁶ (2007)	14 ♂ 16 ♀	52	30	Dor em QSD - 19 (63%) Assintomático- 6	Hemangioendotelioma epitelióide (10) Embrionário (5) Angiossarcoma (5) Histiocitoma fibroso maligno (1) Leiomiossarcoma (2) Outros(7)	Ressecção R0 - 11 R1 e R2 - 13	Pior prognóstico: Sarcoma de alto grau e Ressecções R1 ou R2.	Angiossarcoma Baixa sobrevivida (11 meses) R0 64% 5 anos R1/ R2 0% 3 anos
Li Y et al ⁷ (2008)	21 ♂ 13 ♀	58	7 casos+ Revisão de 27 casos	Massa abdominal- Ø Dor em QSD - 6/7 Perda de peso - 4/7 Febre- 1 Sangramento- Ø	Histiocitoma fibroso maligno	4/7 - Cirurgia 20/27 - Cirurgia 1/27 - Transplante hepático	-	Sobrevida média- 4 meses 6 casos > 2 anos
Park YS et al ² (2009)	5 ♂ 1 ♀	52	6	Massa abdominal- - 2 Dor em QSD - 4 Perda de peso - Ø Febre- 1 Sangramento- 3	Angiossarcoma	TACE - 4 TAE - 2		Responsivos a TACE 8-12 meses Não-responsivos 2 meses
Matthaci N et al ⁵ (2009)	14 ♂ 8 ♀	54	22	Massa abdominal- - 2 Dor em QSD - 3 Perda de peso - 2 Achado incidental - 15	Leiomiossarcoma (7) Rabdmiossarcoma (5) Angiossarcoma (5) Histiocitoma fibroso maligno(1) Outros (4)	Todos cirúrgicos Químio- 8 Ciclofosfamida Doxorubicina Etoposida e/ou ifosfamida	Pior prognóstico: Angiossarcoma	Sobrevida média 153 meses 2 anos- 85.2% 3 anos- 70.2% 5 anos- 65.2%
Zhou Y et al ¹⁰ (2010)	5 ♂ 1 ♀	55	6	Massa abdominal- - 1 Dor em QSD - 4 Perda de peso - 4 Assintomático- 1 Febre- Ø Sangramento- Ø	Angiossarcoma	Ressecção R0 - 5 TACE - 5 (Lipiodol + adriamicina + carboplatina)		5 recorrências dentro de 2 anos.
Chi M et al ³ (2012)	60 ♂ 49 ♀	58	109	Massa abdominal- 56.8% Dor em QSD - 50.5% Perda de peso - 34.7% Febre- 12.6% Sangramento- 7.4%	Leiomiossarcoma	Cirurgia- 61% Químio- 13.7% Transplante hepático- 5.3% RXT - 2.1%		Sobrevida média 19 meses 1º ano - 100% 2º ano - 41.1% 5º ano - 14.5%
Duan XF et al ¹¹ (2012)	5 ♂ 1 ♀	49	6	Massa abdominal - 1 Dor em QSD - 2 Perda de peso - 1 Febre- 2 Sangramento- Ø	Angiossarcoma	Ressecção R0 - 5 R2 - 1 Químio- 1		R0 1º ano - 100% 3º ano- 80% 5º ano- 40%
Zheng Y et al ⁹ (2014)	49 ♂ 15 ♀	59	64	26.6% Com ruptura e hemoperitônio	Angiossarcoma	Cirurgia- 30 Paliativo- 15 TACE - 10 TOF - 5 Químio- 4		Sobrevida média - 5 months Cirurgia+ Químio 17 meses

Lin YH et al ¹ (2015)	8 ♂ 5 ♀	48	13	Dor em QSD – 9 Anemia – 7 Trombocitopenia – 2	Angiossarcoma (6) Sarcoma indiferenciado (4) Hemangioendotelioma epiteloide (1) Sarcoma embrionário (1) Leiomiossarcoma (1)	Cirurgia + Químio – 4 Cirurgia – 4 Cirurgia + TAE – 3 Transplante – 2 Ressecção: - R0: 9 pacientes; - R1: 1 paciente.	Não angiossarcomas maior sobrevida que angiossarcomas: 85,7% vs. 33,3% 71,4% vs. 16,7% 57,1% vs. 0% em 1, 3 e 5 anos.	A sobrevida média em 1, 2 e 5 anos: Geral: 61.5%, 53.8% e 30.8%; Pacientes cirúrgicos: 72.7%, 63.6%, and 36.4%.
----------------------------------	------------	----	----	---	---	---	--	---

DISCUSSÃO

Os sarcomas primários de fígado são doenças raras^{1-5,10,20-22} com espectro heterogêneo^{2,4}, seu prognóstico é variável^{1,3} e, em geral, ruim^{2,3,5-10}. Os resultados deste trabalho mostram uma predileção dessas neoplasias pelo sexo masculino (60%). A maioria dessas neoplasias é de causa idiopática^{8,10,22}, porém, existe associação com exposição ao torotraste^{1,2,4,8,10,12,16,22-26}, cloreto de vinilo e arsênio^{1,8,26}.

Nos últimos 3 anos, no IMIP, foram tratados dois casos de SPF, acarretando na busca dos métodos de tratamento dessa neoplasia, na qual foi encontrada uma literatura limitada, composta por algumas séries de caso e diversos relatos de caso. As séries de caso, além de escassas eram curtas e não uniformes, pois abordavam inúmeros tipos de SPF, além disso, em alguns casos haviam pacientes vivos em *follow-up* tardio. Desse modo, visou-se uniformizar o tratamento para facilitar o entendimento futuro sobre a doença.

Diagnóstico:

Devido a sua raridade, e seus sintomas inespecíficos o diagnóstico de SPF é difícil e demorado, geralmente ocorrendo em estágios avançados^{1-3,7,10,13-15} ou em autópsia²². Porém, essa neoplasia requer diagnóstico e tratamento urgentes⁸. Seu diagnóstico pré-operatório é importante, visando descobrir o tipo histológico^{1,2,11,27,28} e avaliar seu estadiamento e ressecabilidade através de exames de imagem^{2,3}. Entretanto, durante a pesquisa histológica podem haver complicações graves no angiossarcoma e histiocitoma fibroso, nos quais a punção pode levar a sangramento maciço e óbito^{1,2,7,8,10,16,17,19,29}. Para controlar o sangramento a TAE pode ser utilizada^{2,8-10,12,19,22}.

Tipos histológicos:

Os tipos histológicos mais encontrados nesse trabalho foram: leiomiossarcoma, angiossarcoma, histiocitoma fibrótico maligno, hemangioendotelioma epitelióide e sarcoma embrional indiferenciado. Esses totalizaram 300 casos, aproximadamente 93% do total deste estudo.

- Leiomiossarcoma:

O LMS foi o mais comum sarcoma primário de fígado encontrado nessa revisão sistemática, com 126 casos (39%). O quadro clínico era principalmente composto por hepatomegalia, grande massa abdominal e dor epigástrica^{3,30}. Segundo a literatura, esse tumor ocorre mais em pessoas de meia idade ou idosos e a distribuição entre os sexos é parecida³⁰, nesse trabalho, a idade média dos pacientes com essa neoplasia foi de aproximadamente 57 anos e não houve predileção por sexo, sendo 52% homens.

O prognóstico desse tumor foi o melhor entre os sarcomas, com sobrevida mediana de 19 meses e sobrevida em 1, 2 e 5 anos de aproximadamente 61%, 41% e 14%, respectivamente, variando de 0,5 a 141 meses. Os piores fatores prognósticos foram margem comprometida e tumores grandes³.

Nos exames de imagem o leiomiossarcoma foi descrito na Tomografia Computadorizada (TC) como uma massa grande, bem definida, heterogênea e hipodensa com o contraste realçando áreas internas e periféricas^{1,31}. Foi relatado também como uma grande massa hipervascular com hemorragia ou necrose liquefativa^{1,31}. Já na Ressonância Magnética (RM), o tumor foi descrito em T1 com hipointensidade homogênea ou heterogênea e em T2 com hiperintensidade e observação ocasional de encapsulamento³⁰.

As metástases foram comuns nesses pacientes, ocorrendo em aproximadamente 43% dos casos durante o curso do tratamento, o sítio principal foi o pulmão, seguido em ordem por pleura/caixa torácica/diafragma, rim e osso³.

O tratamento foi feito com cirurgia, buscando ressecção completa do tumor primário. Esquemas de terapia sistêmica com quimioterapia ou radioterapia não foram estabelecidos nem parecem ter aumentado a sobrevida desses pacientes³.

- Angiossarcoma:

O angiossarcoma é responsável por aproximadamente 2-3% dos sarcomas de tecido mole em adulto⁹ e tem sua etiologia associada a exposição a torotraste^{1,2,4,8,10,12,16,22-26}, cloreto de vinilo e arsênico^{1,8,20}, com incidência da doença cerca de 9-35 anos após o contato com o primeiro⁹. Essa exposição causa mutações nos genes p53 e K-ras, que leva ao desenvolvimento do câncer⁹. Segundo a literatura, esse SPF é o mais comum em homens 76% e em geral acomete pacientes entre 50 e 60 anos⁹ e foi responsável por 108 casos, 33,4% do total da revisão. Além disso, essa revisão encontrou uma idade média de aproximadamente 57 anos e uma proporção de homens para mulheres de 3:1, igual a relatada pela literatura⁹.

Os principais sintomas são: dor abdominal^{1,9}, fadiga, fraqueza e perda de peso^{8,10,22}, seus principais sinais são: hepatoesplenomegalia, ascite, icterícia e anemia⁹. Além disso, entre 17% e 27% dos casos cursam com ruptura e do tumor e hemoperitônio^{1,8,9,30,32-34}.

O diagnóstico é complicado, pois os principais marcadores tumorais (CA-19.9 e alfafetoproteína) não se elevam durante o desenvolvimento da doença^{1,5}. Além disso, a biópsia em casos suspeitos está contraindicada por ter alto risco de causar sangramento maciço durante o procedimento⁸⁻¹¹. Porém, algumas características de imagem puderam ser estabelecidas. No exame de TC, o angiossarcoma é hipoatenuante quando comparado ao fígado normal, além disso, o contraste pode realçar em áreas centrais ou periféricas de modo não usual^{1,35,36}. Já na RM, as imagens em T1 mostram áreas focais de alta intensidade de sinal e as T2 mostram uma arquitetura heterogênea do tumor^{1,35,36}.

O tratamento dessa neoplasia é basicamente cirurgia com objetivo de ressecção R0, sendo esse tratamento o único curativo^{10,37}. Não há padronização específica para qualquer tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia ou radioterapia²². Porém, estudos recentes associaram quimioterapia ao prolongamento da vida de pacientes com AS avançado^{22,38,39}. Com o tratamento padrão, os principais fatores prognósticos são: ressecção com margem completa, com 75% de sobrevida em 6 meses⁹.

Entre os sarcomas primários de fígado esse é o de pior prognóstico, com sobrevida mediana de aproximadamente 6 meses¹. Os principais fatores de mal prognóstico são sangramento e ruptura espontâneas do tumor⁹.

- Histiocitoma fibrótico maligno:

O histiocitoma fibrótico maligno (HFM) foi a terceira neoplasia mais comum dessa revisão, com 36 casos, aproximadamente 12% do total. Segundo a literatura, os pacientes eram em geral homens com idade entre 34 e 87 anos⁷, nessa revisão, a média de idade foi aproximadamente 57 anos e não houve predileção por sexo, como publicado por Li et al⁷. O quadro clínico era composto principalmente por dor e desconforto abdominal, febre baixa, anorexia e perda de peso⁷. A maioria dos tumores eram solitários, com diâmetro médio de 12 cm (7 a 19cm)⁷. Além disso, assim como no angiossarcoma, durante a biópsia pode haver sangramento maciço com hemoperitônio e até óbito⁷.

O principal método terapêutico foi a ressecção cirúrgica, e assim como os outros tumores, não se obteve um padrão para tratamento com quimioterapia e radioterapia. A sobrevida geral foi menor que 1 ano, porém, houve relato de paciente que sobreviveu mais que 9 anos. Os piores fatores prognósticos associados a esse tumor foram: tumor grande, estágio clínico avançado e escore de Ezrin alto⁷.

Nos exames de imagem é possível destacar na TC um tumor grande, com baixa densidade, ou uma massa multinodular com calcificação intratumoral na fase não-

contrastada³⁰. Já na fase contrastada é possível achar uma massa com realce heterogêneo com diversas áreas necróticas, ou uma massa cística multilocular com parede cística e septo fibroso³⁰. Apenas 4 casos de em pacientes com HFM foram reportados na literatura^{30,40-42}, nesses casos, em T1 foi observada uma massa lobulada, bem circunscrita, e com baixa intensidade homogeneamente. Já em T2, mostra-se uma massa sólida de alta intensidade, quando contrastado um realce gradual das áreas internas é mostrada, principalmente em fases tardias^{30,40}.

Não foi possível estabelecer particularidades sobre os outros sarcomas primários de fígado, pois foram encontrados um pequeno número de casos incluídos em artigos com diversas histologias. Porém, em relação ao histiocitoma fibroso, alguns autores relataram melhora significativa do tumor com quimioterapia a base de ifosfamida, recomendando dessa terapia para pacientes com esse tipo histológico^{2,38,43,44}.

Tratamento:

Apesar da pouca disponibilidade de artigos e do baixo nível de evidência dos que foram selecionados, o tratamento indicado por essa revisão foi a ressecção, sendo a R0 a única modalidade curativa^{4-6,9-11,22,26,45,46}. Em contrapartida, não foi possível estabelecer um padrão para quimioterapia ou radioterapia^{2-5,9,11,26,45,47-52} apesar de Almogy et. al, Weber et. al, Urban et. al e Bisogno et. al acreditam que quimioterapia a base de ifosfamida deve ser oferecida em casos de sarcoma embrional indiferenciado^{2,53,43,44} e estudos recentes terem associado quimioterapia ao prolongamento da vida de pacientes com AS avançado^{22,38,39}. Não há base científica para indicar tratamentos com TOF ou TACE.

CONCLUSÃO

Nesse contexto, a revisão sistemática teve baixo nível de evidência e pesquisas futuras são necessárias para estabelecer terapias sistêmicas (quimioterapia e radioterapia) mais eficazes para o tratamento dessas neoplasias. Porém, conseguimos indicar que o principal

tratamento é a ressecção do tumor, se possível R0. Além disso, a precocidade no diagnóstico e tratamento foram consideradas essenciais e alguns fatores prognósticos importantes puderam ser reconhecidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Lin Y-H, Lin C-C, Concejero AM, Yong C-C, Kuo F-Y, Wang C-C. Surgical experience of adult primary hepatic sarcomas. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015;13:87. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4358880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Almogy G, Lieberman S, Gips M, Pappo O, Edden Y, Jurim O, et al. Clinical outcomes of surgical resections for primary liver sarcoma in adults: results from a single centre. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(4):421–7.
3. Chi M, Dudek AZ, Wind KP. Primary hepatic leiomyosarcoma in adults: Analysis of prognostic factors. Vol. 35, *Onkologie*. 2012. p. 210–4.
4. Poggio JL, Nagorney DM, Nascimento AG, Rowland C, Kay P, Young RM, et al. Surgical treatment of adult primary hepatic sarcoma. *Br J Surg* [Internet]. novembro de 2000;87(11):1500–5. Available at: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.1365-2168.2000.01564.x>
5. Matthaei H, Krieg A, Schmelzle M, Boelke E, Poremba C, Rogiers X, et al. Long-term survival after surgery for primary hepatic sarcoma in adults. *Arch Surg*. 2009;144(4):339–44; discussion 344.
6. Weitz J, Klimstra DS, Cymes K, Jarnagin WR, D'Angelica M, La Quaglia MP, et al. Management of primary liver sarcomas. *Cancer*. 2007;109(7):1391–6.
7. Li Y, Akbari E, Tretiakova MS, Hart J, Akbari M, Urbanski SJ, et al. Primary Hepatic Malignant Fibrous Histiocytoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. agosto de 2008;32(8):1144–58. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-200808000-00005>
8. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci*. 2003;48(4):677–82.
9. Zheng Y, Zhang X, Zhang J, Hui Z, Du W, Li R, et al. Primary hepatic angiosarcoma and potential treatment options. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;29(5):906–11. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12506>
10. Zhou Y-M, Li B, Yin Z-M, Xu F, Wang B, Xu W, et al. Results of hepatic resection for primary hepatic angiosarcoma in adults. *Med Sci Monit*. 2010;16(2):CR61–R66.
11. Duan XF, Li Q. Primary hepatic angiosarcoma: A retrospective analysis of 6 cases. *J Dig Dis*. 2012;13(7):381–5.
12. Park YS, Kim JH, Kim KW, Lee IS, Yoon HK, Ko GY, et al. Primary hepatic angiosarcoma: imaging findings and palliative treatment with transcatheter arterial chemoembolization or embolization. *Clin Radiol*. 2009;64(8):779–85.

13. Soyer P, Bluemke DA, Riopel M, Hruban RH, Fishman EK. Hepatic leiomyosarcomas: CT features with pathologic correlation. *Eur J Radiol* [Internet]. 1 de março de 1995;19(3):177–82. Available at: <http://imr.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/147323000903700543>
14. Soyer P, Blanc F, Vissuzaine C, Marmuse J-P, Menu Y. Primary leiomyosarcoma of the liver MR findings. *Clin Imaging* [Internet]. outubro de 1996;20(4):273–5. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-012-0821-y>
15. Soyer P, Riopel M, Bluemke DA, Scherrer A. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: MR features with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* [Internet]. 1 de janeiro de 1997;22(1):67–71. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s002619900142>
16. Locker GY, Doroshov JH, Zwelling LA, Chabner BA. The clinical features of hepatic angiosarcoma: a report of four cases and a review of the English literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. janeiro de 1979;58(1):48–64. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2014.153>
17. Leibach WK. A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med* [Internet]. maio de 1996;29(5):446–58. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-004-9194-1>
18. Andreu V, Elizalde I, Mallafré C, Caballería J, Salmerón JM, Sans M, et al. Plexiform neurofibromatosis and angiosarcoma of the liver in von Recklinghausen disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. julho de 1997;92(7):1229–30. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-013-0975-2>
19. Stambo GW, Guiney MJ. Hepatic angiosarcoma presenting as an acute intraabdominal hemorrhage treated with transarterial chemoembolization. *Sarcoma* [Internet]. março de 2007;2007(1):90169. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855304001402>
20. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* [Internet]. março de 1990;211(3):277–87. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-010-0254-4>
21. Neshiwat LF, Friedland ML, Schorr-Lesnick B, Feldman S, Glucksman WJ, Russo RD. Hepatic angiosarcoma. *Am J Med* [Internet]. agosto de 1992;93(2):219–22. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-009-0449-8>
22. Huang N-C, Kuo Y-C, Chiang J-C, Hung S-Y, Wang H-M, Hung Y-M, et al. Hepatic Angiosarcoma May Have Fair Survival Nowadays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. maio de 2015;94(19):1–10. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201505030-00009>

23. Kim KA, Kim KW, Park SH, Jang SJ, Park M-S, Kim PN, et al. Unusual mesenchymal liver tumors in adults: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. novembro de 2006;187(5):W481–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433064>
24. Carbone A, Gloghini A, Volpe R. The value of immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* [Internet]. abril de 1992;3 Suppl 2(5):S51–4. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-201205000-00017>
25. Srinivasan R, Dean HA. Thorotrast and the liver. *J Toxicol Clin Toxicol* [Internet]. maio de 1997;35(2):199–202. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728907005898>
26. Forbes A, Portmann B, Johnson P, Williams R. Hepatic sarcomas in adults: a review of 25 cases. *Gut* [Internet]. 1 de junho de 1987;28(6):668–74. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550728908000087>
27. Lyburn ID, Torreggiani WC, Harris AC, Zwirewich C V, Buckley AR, Davis JE, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: sonographic, CT, and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1 de maio de 2003;180(5):1359–64. Available at: <http://link.springer.com/10.1381/096089206778663896>
28. Tateishi U, Hasegawa T, Muramatsu Y, Moriyama N. Hepatic metastases of soft tissue angiosarcoma: CT and MR imaging findings. *Abdom Imaging* [Internet]. fevereiro de 2013;28(5):660–4. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-012-0747-4>
29. Andreu V, Elizalde I, Mallafre C, Caballería J, Salmerón JM, Sans M, et al. Plexiform neurofibromatosis and angiosarcoma of the liver in von Recklinghausen disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1 de julho de 1997;92(7):1229–30. Available at: <http://link.springer.com/10.1381/096089201321336601>
30. Yu R-S, Chen Y, Jiang B, Wang L-H, Xu X-F. Primary hepatic sarcomas: CT findings. *Eur Radiol* [Internet]. outubro de 2008;18(10):2196–205. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-013-0936-9>
31. Ferrozzi F, Bova D, Zangrandi A, Garlaschi G. Primary liver leiomyosarcoma: CT appearance. *Abdom Imaging* [Internet]. 1 de março de 1996;21(2):157–60. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510708001065>
32. Koyama T, Fletcher JG, Johnson CD, Kuo MS, Notohara K, Burgart LJ. Primary hepatic angiosarcoma: findings at CT and MR imaging. *Radiology* [Internet]. março de 2002;222(3):667–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347350>
33. Ikeda K, Maehara M, Ohmura N, Kurokawa H, Koda K, Yokoyama H, et al. Spontaneous rupture of a necrotic hepatic angiosarcoma: findings on dual-phase computed tomography and angiography. *Radiat Med* [Internet]. junho de

- 2006;24(5):369–72. Available at:
<http://www.springerlink.com/index/10.1163/156856005774423791>
34. Verma S, Sharma D, Kanwar P, Sohn W, Mohanty SR, Tortolani AJ, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in bariatric patients: a histologic assessment. *Surg Obes Relat Dis* [Internet]. setembro de 2013;9(5):679–85. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2012.10.001>
 35. Nelson V, Fernandes NF, Woolf GM, Geller SA, Petrovic LM. Primary liposarcoma of the liver: a case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. março de 2001;125(3):410–2. Available at:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032008000300018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 36. Peterson MS, Baron RL, Rankin SC. Hepatic angiosarcoma: findings on multiphasic contrast-enhanced helical CT do not mimic hepatic hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. julho de 2000;175(1):165–70. Available at:
<http://link.springer.com/10.1007/s11695-012-0747-4>
 37. Adam YG, Huvos AG, Hajdu SI. Malignant vascular tumors of liver. *Ann Surg* [Internet]. março de 1972;175(3):375–83. Available at:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0046817709001403>
 38. Li Q, Hao X. Hepatic angiosarcoma: a review of twelve cases. *Chinese J Clin Oncol* [Internet]. fevereiro de 2005;2(1):457–61. Available at:
<http://link.springer.com/10.1007/s11695-013-0936-9>
 39. Kim HR, Rha SY, Cheon SH, Roh JK, Park YN, Yoo NC. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Ann Oncol* [Internet]. 19 de janeiro de 2009;20(4):780–7. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179547>
 40. Yu JS, Kim KW, Kim CS, Yoon KH, Jeong HJ, Lee DG. Primary malignant fibrous histiocytoma of the liver: imaging features of five surgically confirmed cases. *Abdom Imaging* [Internet]. 1999;24(4):386–91. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390563>
 41. Wunderbaldinger P, Schima W, Harisinghani M, Saini S. Primary malignant fibrous histiocytoma of the liver: CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. setembro de 1998;171(3):900–1. Available at:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-201205000-00017>
 42. Reed JG, Goodman P, Soloway RD. Primary malignant fibrous histiocytoma of the liver MRI findings. *Magn Reson Imaging* [Internet]. maio de 1993;11(1):139–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347350>
 43. Webber EM, Morrison KB, Pritchard SL, Sorensen PH. Undifferentiated embryonal

- sarcoma of the liver: Results of clinical management in one center. *J Pediatr Surg* [Internet]. 22 de novembro de 1999;34(11):1641–4. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-015-1687-6>
44. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, Ferrari A, Harms D, Ninfo V, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood. *Cancer* [Internet]. 1 de janeiro de 2002;94(1):252–7. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.10191>
 45. Chang WWL, Agha FP, Morgan WS. Primary sarcoma of the liver in the adult. *Cancer* [Internet]. 15 de abril de 1983;51(8):1510–7. Available at: <http://link.springer.com/10.1381/096089206776116507>
 46. Peiper M, Rogiers X, Zornig C. [Primary sarcoma of the liver in adults]. *Langenbecks Arch Chir* [Internet]. março de 1994;379(6):368–71. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20098>
 47. Stocker JT, Ishak KG. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Report of 31 cases. *Cancer* [Internet]. julho de 1978;42(1):336–48. Available at: [http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142\(197807\)42:1<336::AID-CNCR2820420151>3.0.CO;2-V](http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142(197807)42:1<336::AID-CNCR2820420151>3.0.CO;2-V)
 48. Pinson CW, Lopez RR, Ivancev K, Ireland K, Sawyers JL. Resection of primary hepatic malignant fibrous histiocytoma, fibrosarcoma, and leiomyosarcoma. *South Med J* [Internet]. 26 de março de 1994;87(3):384–91. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-007-9285-x>
 49. Fujita S, Lauwers GY. Primary hepatic malignant fibrous histiocytoma: report of a case and review of the literature. *Pathol Int* [Internet]. 1 de março de 1998;48(3):225–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027532>
 50. Horowitz ME, Etcubanas E, Webber BL, Kun LE, Rao BN, Vogel RJ, et al. Hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma and rhabdomyosarcoma in children. Results of therapy. *Cancer* [Internet]. 1 de fevereiro de 1987;59(3):396–402. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2008.03.251>
 51. Smithson WA, Telander RL, Carney JA. Mesenchymoma of the liver in childhood: five-year survival after combined-modality treatment. *J Pediatr Surg* [Internet]. fevereiro de 1982;17(1):70–2. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2008.02.009>
 52. Harris MB, Shen S, Weiner MA, Bruckner H, Dasgupta I, Bleicher M, et al. Treatment of primary undifferentiated sarcoma of the liver with surgery and chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 15 de dezembro de 1984;54(12):2859–62. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-014-4022-8>
 53. Urban CE, Mache CJ, Schwinger W, Riccabona M, Pakisch B, Ranner G, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver in childhood. Successful combined-modality therapy in four patients. *Cancer* [Internet]. 15 de outubro de

1993;72(8):2511–6. Available at:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032008000300018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt