

SARCOMA DO ESTROMA ENDOMETRIAL (SEE)

Factores de prognóstico clínicos e patológicos

IRENE PAIVA, CRISTINA RAMALHO, ANA L. PAIVA, ROSA MESQUITA,
JOSÉ M. MOUTINHO, ANTÓNIO ALVES, OTÍLIA BACELAR,
MANUELA P. FERREIRA, LUÍS CEREJEIRA

Clínica Oncológica II / Serviço de Ginecologia. Instituto Português de Oncologia. Porto

RESUMO

O Sarcoma do Estroma do Endométrio (SEE), é uma neoplasia rara, responsável por cerca de 0,2% de todas as neoplasias do tracto genital feminino. Atinge preferencialmente a mulher pós-menopausa, podendo, no entanto, ocorrer em mulheres jovens e até crianças. São factores de prognóstico, a idade na altura do diagnóstico, o estadio cirúrgico do tumor, a invasão do miométrio, o index de DNA, o index mitótico e a presença de necrose tumoral. Tendo como objectivo a avaliação dos factores de prognóstico mais importantes nas doentes tratadas por esta patologia no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Centro do Porto (IPO – Porto) foi realizado o presente estudo. Da análise das curvas de sobrevivência, em 14 doentes tratadas por SEE, concluiu-se que os factores de prognóstico que influenciaram significativamente a sobrevida das doentes, foram; o estadio do tumor (de acordo com os critérios da FIGO para as neoplasias do corpo do útero), o índice mitótico da neoplasia e a invasão miometrial.

SUMMARY

ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA Prognostic factors

Endometrial Stromal Sarcomas are rare neoplasms, accounting for 0.2% of female genital tract malignancies. They occur predominantly in post menopausal women, although they can develop during the reproductive years or even in childhood. The most important prognostic factors are the patient's age at diagnosis, FIGO surgical stage, myometrial invasion, mitotic index, DNA index and tumoral necrosis. In this study we try to evaluate the main prognostic factors in the women treated in the Portuguese Oncology Institute in Oporto. From the study of the 14 patients with the diagnosis of endometrial stromal sarcoma, between 1974 and 1995, we can conclude that the main factors influencing the outcome were FIGO surgical staging, mitotic index and myometrial invasion.

INTRODUÇÃO

O Sarcoma do Estroma Endometrial (SEE) é um sarcoma uterino homólogo puro, tal como foi definido por Ober e Tovell em 1959¹. Como é uma neoplasia rara, responsável por apenas 0,2% de todas as neoplasias do tracto genital feminino, nas várias séries publicadas são analisados um pequeno número destes casos^{2,5}.

O SEE é uma doença que atinge principalmente a mulher pós menopausa, podendo, ocasionalmente, ocorrer em

mulheres jovens e até crianças. A principal sintomatologia referida pelas doentes é uma hemorragia uterina anormal e a dor pélvica. O diagnóstico é frequentemente pós-operatório, sendo, num pequeno número de casos, sugerido pela raspagem bióptica⁶. O tratamento inicial é cirúrgico e consiste em histerectomia total com anexectomia bilateral pela sugestão de que os estrogénios podem actuar como agentes tróficos nestes tumores^{3,6,7}.

Embora o número de doentes nos vários estudos seja pequeno, parece que a ooforectomia bilateral na altura da

cirurgia inicial pode ser benéfica. Desse modo, segundo alguns AA, deve ser considerada a hipótese de reexploração nos doentes em que os ovários não são removidos na cirurgia inicial³. O prognóstico é reservado e está relacionado com alguns factores, nomeadamente a idade do diagnóstico, estadio do tumor, invasão miometrial, índice de DNA, índice mitótico, grau de diferenciação tumoral e a presença de necrose tumoral^{4,5,6}. Foi recentemente proposto por um grupo de ginecologia oncológica, a partir de uma análise multivariada, que os mais importantes seriam o estadio cirúrgico da doença e as características histológicas⁴. Um conteúdo de DNA anormal (aneuploidia), pode também ser factor de mau prognóstico, pois as neoplasias ginecológicas em que tal se verifica apresentam-se geralmente em estádios mais avançados e com uma maior frequência de metástases ganglionares, bem como de recidivas locais⁸⁻¹¹. Como terapia adjuvante, pode ser usada a radioterapia, a quimioterapia (esquemas que incluam a Adriamicina) ou a hormoterapia (progestativos e tamoxifeno)⁶. Há referência ao tratamento prolongado com Etoposide oral numa mulher com SEE progressivo, sujeita a várias cirurgias citoreductoras e vários esquemas de quimioterapia, na qual foi conseguido um controlo satisfatório da doença¹². O CA - 125 tem sido referido como um bom marcador no *follow-up*^{1,13}.

Neste estudo, os AA pretendem avaliar retrospectivamente as doentes tratadas no Instituto Português de oncologia (IPO) - Porto, por SEE, e também correlacionar os factores de prognóstico clínico e patológicos com a sobrevida.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma consulta ao registo oncológico do IPO - Porto, tendo sido identificadas as doentes com o diagnóstico de SEE no período decorrido entre Abril de

1974 e Dezembro de 1995, em número de dezoito. Foram analisados os respectivos processos clínicos valorizando-se os seguintes parâmetros: idade na altura do diagnóstico, clínica (sintomatologia inicial e exame físico), tratamento efectuado, estágio (utilizando os critérios da FIGO para o estadiamento dos tumores do corpo uterino), histologia (invasão miometrial, diferenciação tumoral e índice mitótico). O grau de necrose tumoral e o índice mitótico não foram avaliados pois não estavam referenciados na maior parte dos registos histológicos), sobrevida (desde o diagnóstico até ao último registo no processo).

As curvas de sobrevivência foram obtidas através do Método do Limite do Produto de Kaplan - Meier, sendo a significância entre as curvas estabelecida através do teste de Breslow Wilcoxon. Foi considerada significativa a diferença entre as duas curvas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre Abril de 1974 e Dezembro de 1995 foram registadas no IPO 18 doentes com o diagnóstico de SEE. Foram excluídos 2 casos, pois após a consulta dos processos, concluiu tratar-se de Nódulo do Estroma Endometrial (NEE) e não de SEE em 2 casos.

Os resultados globais são apresentados no *Quadro I*.

A idade média das 16 doentes avaliadas foi de 55 anos (mín: 16 anos, máx: 74 anos). A duração média dos sintomas previamente ao diagnóstico foi de 15,47 meses (mín: 1 mês, máx: 62 meses). O sintoma inicial foi a hemorragia uterina anormal em 81,25 % dos casos, ocorrendo em 7/10 mulheres pós-menopausas e em 5/6 mulheres pré-menopausa. A dor pélvica foi o sintoma inicial em 3 doentes e numa doente foi detectada uma tumefacção pélvica. A população foi analisada relativa-

Quadro I - Resultados

Idade	Sintma	Exame físico	Tratamento	Estádio	Mitoses por 10 HPF	Invasão miométrio	Diferenc.	Tratamento adjuvante	Recorrência	Sobrevida
74	H.U.A.	Normal	HT+AB	I	>10	Sem	Mal	QT		85 F
62	H.U.A.	Normal	HT+AB	I	>10	Sem	Mal	-	Pulm	53 F
54	↑ V. abd.	↑ útero	HT+AB	III	>10	Todo	-	-	Loc+Pulm	2
34	H.U.A.	Tumef.	HT+AB	I	<10	>1/2	Bem	-		108
72	Dor	Tumef.	Lap. Exp.	IV	>10	Abdom	Mal	-2		F
51	H.U.A.	Normal	HT+AB	I	<10	Sem	Bem	QT+RT		120
55	H.U.A.	↑ útero	HT+AB+b. gg	I	>10	<1/2	Mod.	QT+RT		56
42	H.U.A.	↑ útero	HT+AB	I	<10	<1/2	Mal	RT		42 F
41	Dor	Tumef.	HT+AB	I	<10	<1/2	Bem	RT		21
73	H.U.A.	Tumef.	HT+AB+b. gg	I	>10	Pelve	Mal	-		0,73 F
59	H.U.A.	Tumef.	HT-AB	III	>10	Todo	Mal	QT+RT	Pulm+oss	17 F
72	H.U.A.	Pólipo	HT+AB	III	>10	>1/2	Mod.	RT	Óssea4	1 F
45	H.U.A.	↑ útero	HT+AB+b. gg	III	>10	Todo	-	RT		2
60	H.U.A.	↑ útero	HT+AB	I	-	Sem	Bem	-		63
16	Dor	Tumef.	HT	III	>10	Toda	Mod.	QT+RT		71 F
70	H.U.A.	↑ útero	HT+AB	III	-	>1/2	Mod.	RT		7 F

H.U.A. - Hemorragia uterina anormal; ↑ V. abd. - aumento do volume abdominal; Tumef. - Tumefacção; Pólipo CC - Pólipo de canal cervical; b. gg. - Biópsia ganglionar; QT - Quimioterapia; RT - Radioterapia; Pulm - Pulmonar; Loc - Local; Oss - Óssea; F - Falecido.

mente aos parâmetros que definem aumento do risco para carcinoma do endométrio i.e. hipertensão, diabetes, obesidade e paridade. No que refere aos três primeiros parâmetros o número de doentes foi muito pequeno para permitir qualquer tipo de análise. Duas doentes eram hipertensas e duas diabéticas. Três doentes tinham um índice de massa corporal superior a 30 (N: 24 a 28), sendo consideradas obesas. Duas doentes eram nulíparas, sendo a paridade média de 2,65 filhos (mín: 1, máx: 6). Três doentes utilizavam estroprogestativos como método anticoncepcional. Existem referências ao aumento de incidência de sarcomas uterinos em mulheres sujeitas a radioterapia prévia^{2,14}. Nenhuma das doentes avaliadas tinha sido sujeita previamente a tal tipo de terapêutica.

Características clínicas: o achado físico mais comum foi o aumento do tamanho uterino em 12 casos (85%). Protusão do tumor através do orifício externo do colo uterino, foi detectado num caso (6,25%) e em três casos 18,75%) o exame físico era normal.

A atitude terapêutica de escolha foi cirúrgica em todos os casos: Histerectomia total com anexectomia bilateral em 87,50% (n=14) dos casos, Histerectomia total sem anexectomia num caso (mulher de 16 anos). Foram efectuadas biópsias ganglionares em três casos. Uma doente foi submetida apenas a laparotomia exploradora tratando-se de uma situação irressecável.

De acordo com os critérios da FIGO para o estadiamento dos tumores do corpo do útero de 1988, oito doentes foram estadiadas no estádio I (50%), nenhuma doente no estádio II, seis doentes no estádio III (37,5%) e dois doentes no estádio IV (12,5%).

As características histológicas da peça operatória foram avaliadas, no que refere à invasão miometrial, ao índice mitótico e ao grau de diferenciação tumoral. A invasão miometrial esteve presente em 75%, dos casos. Em três casos invadia menos de metade do miométrio, em outros três mais de metade do miométrio e em seis casos a invasão atingia toda a parede ou além desta. 25% das peças de histerectomia apresentavam menos de 10 mitoses por HPF, 67,5% o número de mitoses por 10 HPF era superior a 10. Em dois casos era desconhecido. No que refere ao grau de diferenciação, 25% eram bem diferenciados, 25% moderadamente diferenciados e 37,5% mal diferenciados. Também em dois casos não foi possível avaliar a diferenciação.

Terapêutica adjuvante foi usada em 10 casos (62,50%). Radioterapia em cinco casos, quimioterapia num caso e associação de radioterapia e quimioterapia em quatro casos.

Em quatro casos houve recidiva da doença: pulmonar isolada num caso, óssea isolada num caso, pulmonar e local num caso e pulmonar e óssea num outro. A quimioterapia foi usada em todas as situações, associada à radioterapia, excepto no caso de metastização pulmonar isolada, em que foi usada apenas quimioterapia.

Foram avaliadas as sobrevidas em função dos factores de prognóstico, tendo-se chegado aos resultados apresentados em seguida:

Curva de sobrevivência geral (Fig. 1): A sobrevida ao fim de dois anos era de 75%. Ao fim de 60 meses 50%, das doentes estavam vivas. Ao fim de 90 meses estavam vivas 7 (43,75%).

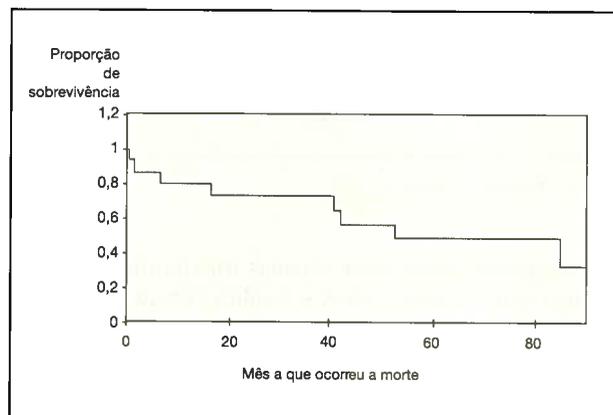


Fig. 1 - Curva de sobrevivência geral.

Fazendo a correlação entre a sobrevida das doentes e os factores de prognóstico, numa análise univariada, obtivemos os seguintes resultados:

Idade da mulher: tomando como referência o valor médio da idade (55 anos), verificamos que a diferença entre as duas curvas não foi significativa ($p=0,0592$) (Fig. 2).

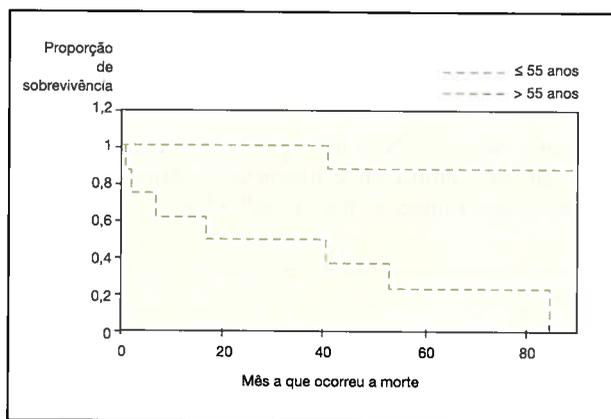


Fig. 2 - Idade

Estádio da doença: comparando as curvas de sobrevivência nos estádios I e III ($p=0,0119$), I e IV ($p=0,0071$) e III e IV ($p=0,0150$), podemos concluir que este influenciou estatisticamente a sobrevida (Fig. 3).

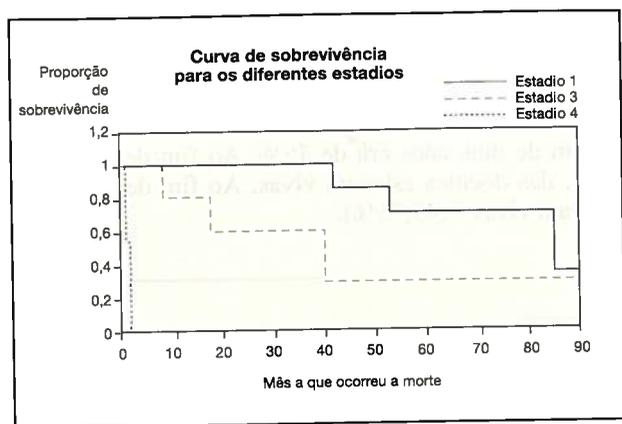


Fig. 3 – Estádio da doença

Invasão do miométrio: Apenas foi significativa a diferença entre a sobrevivência das doentes em que não havia invasão miometrial e aquelas em que esta atingia toda a parede, órgãos pélvicos ou abdominais ($p = 0,0162$ (Fig. 4).

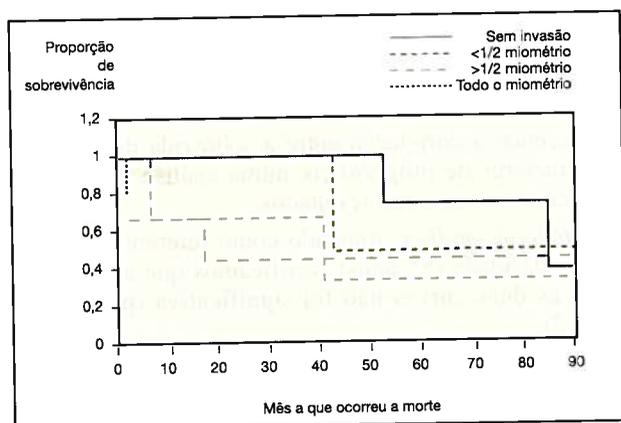


Fig. 4 – Invasão do miométrio

Índice mitótico: Não foi significativa a diferença entre as doentes cujo exame histológico apresentava mais ou menos de 10 mitoses por 10 HPF (Fig. 5).

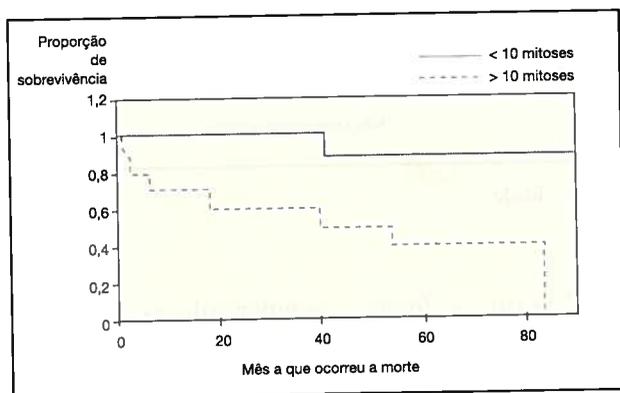


Fig. 5 – N.º de mitoses/10 HPF

Grau de diferenciação: A sobrevivência foi significativamente influenciada pelo grau de diferenciação tumoral, sendo estatisticamente significativa a diferença entre as bem e mal diferenciadas ($p = 0,0412$) (Fig. 6).

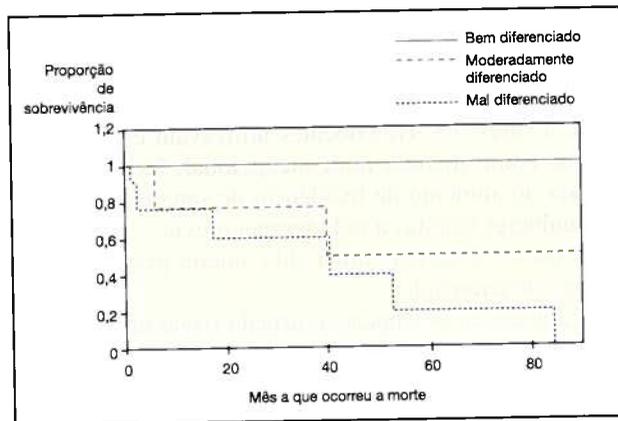


Fig. 6 – Diferenciação tumoral

CONCLUSÕES

O SEE é uma neoplasia rara, responsável por 0,2% de todas as neoplasias do tracto genital feminino.

Estão referidos vários factores de prognóstico, que poderão influenciar a sobrevivência das doentes nas quais é diagnosticado este tipo de tumores.

Neste estudo pretendeu-se efectuar uma análise retrospectiva dos casos de SEE tratados no IPO - Porto e correlacionar os factores de prognóstico com a sobrevivência.

Das 16 doentes com o diagnóstico de SEE desde 1974, dois anos após o diagnóstico 75% das doentes estavam vivas, 50% ao fim de cinco anos e 43,75% ao fim de sete anos e meio. Da análise das curvas de sobrevivência sobressai que na nossa amostra os factores de prognóstico que tiveram influência na sobrevivência foram: *estádio do tumor*, sendo a sobrevivência tanto melhor quanto menor fosse o estágio da neoplasia, o *grau de invasão miometrial*, comparando a curva referente às doentes em que não havia invasão miometrial e aquelas em que havia invasão de toda a parede, e o *grau de diferenciação tumoral*, comparando as mulheres com tumor mal e bem diferenciado. No que se refere à idade na altura do diagnóstico e ao *índice mitótico*, na nossa amostra, estes não mostraram influência.

BIBLIOGRAFIA

1. OBER WB, TOVEL HM: Mesenchymal Sarcomas of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1959;77:246.
2. FUSCO PA, GAFFEY TA, GEORGE DM, LONG HJ, CHA SS: Endometrial Stromal Sarcoma: Review of Mayo Clinic Experience, 1945-1980. Gynecologic Oncology 1989;35:8-14.
3. BERCHUCK A, RUBIN SC, HOKIN WJ, SAIGO PE, PIERCE VK, LEWIS JL. Treatment of Endometrial Stromal Tumors. Gynecologic Oncology 1990;36:60-5.
4. WOLFSON AH, WOLFSON DJ, SITTLER SY, BRETON L, MARKOE AM, SCHADE JG, and al: A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. Gynecologic Oncology 1994;52:56-62.

5. BENNANI O, HIMMI A, LAGHZAOU M, ADERDOUR M: Les sarcomes de l'utérus. À propos de 25 cas. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995;90 (1):12-6.
6. MORROW PC, CURTIN JP, TOWNSEND DE. *Synopsis of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Churchill Livingstone. New York, 1994; 189.208.
7. BAGGIMS, WOODRUFF DJ. Uterine Sarcomatosis: Clinicopathologic features and hormone dependency. *Obstet. Gynecol* 1972;40:487-98.
8. STRANG P, STENDAHL U, BERSTROM R, FRANKENDAL B, TRIBUKAIT B. Prognostic flow cytometric information in cervical squamous cell carcinoma: A multivariate analysis of 307 patients. *Gynecologic Oncology* 1991;43:3-8.
9. STRNG P: Cytogenetic and cytometric analyses in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:54-63.
10. JAKOBEN A: Ploidy level and short-term prognosis of early cervix cancer. *Radiat. Oncol* 1984;1:271-75.
11. DAWSON AE, NORTON JA, WEINBERG DS. Comparative assessment of proliferation and DNA content in breast carcinoma by image analysis and flow cytometry. *Am J Pathol* 1990;136:1115-24.
12. LIN YC, KUDELKA AP, TRESUKOSOL D, MALPICA A, CAR-RASCO CH, LAWRENCE D, and al. Prolonged Stabilization of progressive endometrial stromal sarcoma with prolonged oral etoposide therapy. *Gynecologic Oncology* 1995;58:22-5.
13. PATSNER B, MANN WJ: Use of serum Ca - 125 in monitoring patients with uterine sarcoma: a preliminary report. *Cancer* 1988; 62:1355.
14. MEREDITH RF, EISERT DR, KAKA Z, HODGSON SE, JOHN-TON GA, BOUTSELIS LG: An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986;58:2003-7.