

Carcinossarcoma Uterino: Características Clínico-Patológicas e Fatores de Prognóstico

Uterine Carcinosarcoma: Clinicopathological Features and Prognostic Factors



Rita LUZ¹, Joana FERREIRA², Mara ROCHA³, Ana Francisca JORGE³, Ana FÉLIX²
Acta Med Port 2016 Oct;29(10):621-628 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7078>

RESUMO

Introdução: O carcinossarcoma uterino é uma neoplasia bifásica rara e agressiva e está atualmente incluído no grupo de carcinoma do endométrio de alto risco. Os objetivos deste estudo foram determinar o perfil clínico-patológico, tratamento, padrões de recidiva/progressão, sobrevivência e fatores de prognóstico.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 42 doentes, estadiadas cirurgicamente e vigiadas num centro oncológico, entre 2005 e 2013. Os dados clínicos foram consultados nos processos e as características histopatológicas foram revistas para este estudo.

Resultados: A idade mediana das doentes foi de 72 anos (61 - 81) e a maioria apresentava co-morbilidades. A distribuição por estágio foi a seguinte: 13 (31,0%) estágio I; oito (19,0%) estágio II; nove (21,4%) estágio III; e 12 (28,6%) estágio IV. A quimioterapia adjuvante foi instituída em 12 doentes e 21 realizaram radioterapia. A doença progrediu em 16 doentes e recidivou em nove após um intervalo curto. A sobrevivência global mediana foi de 18 meses (6,8 - 40) e a sobrevivência livre de doença mediana de 6 meses (0 - 22,8). O único fator prognóstico independente associado a pior sobrevivência foi a invasão da serosa ($p = 0,02$; HR ajustado 4,22; IC 95% 1,29 - 13,79).

Discussão: Em concordância com outros estudos, o diagnóstico de carcinossarcoma uterino é frequentemente realizado com doença avançada e apresenta elevada taxa de progressão/recidiva. A variável que tem sido consistentemente identificada como principal fator de prognóstico é o estágio inicial, mas neste estudo o único fator independente foi a invasão da serosa.

Conclusão: O presente estudo representa a maior série de carcinossarcoma uterino estudada em Portugal e reflete o quadro clínico, características histopatológicas e estágio no momento do diagnóstico e confirma a agressividade deste raro tumor.

Palavras-chave: Carcinossarcoma; Estadiamento de Neoplasias; Neoplasias Uterinas; Prognóstico; Taxa de Sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Uterine carcinosarcoma is a rare and aggressive biphasic malignancy and is currently included in the high risk endometrial carcinoma group. The aims of this study were to determine the clinicopathological profile, treatment, recurrence/progression patterns, survival and prognostic factors.

Material and Methods: Retrospective study of 42 patients, surgically staged and followed-up at a cancer centre, between 2005 and 2013. Clinical data was retrieved from records and pathological characteristics were reviewed for this study.

Results: Median age was 72 years (61 - 78) and the majority presented comorbid diseases. Stage distribution as follows: 13 (31.0%) stage I; eight (19.0%) stage II; nine (21.4%) stage III; and 12 (28.6%) stage IV. Chemotherapy was instituted in 12 patients and 21 received radiotherapy. Disease progressed in 16 patients and recurred in nine after a short interval. Median overall survival was 18 months (6.8 - 40) and median disease-free survival was 6 months (0 - 22.8). The only independent prognostic factor related with poor survival was serosal invasion ($p = 0.02$; HR adjusted 4.22; IC 95% 1.29 - 13.79).

Discussion: In accordance to other studies, diagnosis of uterine carcinosarcoma is frequently done with advanced disease and presents a high rate of progression/recurrence. The variable which has been consistently identified as main prognostic factor is stage, but in this study the only independent factor was serosal invasion.

Conclusion: The present study represents the larger series of uterine carcinosarcoma studied in Portugal and reflects the clinical presentation, histopathological characteristics and stage at diagnosis and confirms the aggressiveness of this rare tumor.

Keywords: Carcinosarcoma; Neoplasm Staging; Prognosis; Survival Rate; Uterine Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O carcinossarcoma uterino, também conhecido como tumor mülleriano misto maligno, é uma neoplasia rara com um comportamento agressivo. Representa menos de 5% de todos os tumores do útero, mas é responsável por mais de 15% das mortes relacionadas com neoplasia maligna do útero.¹

O carcinossarcoma é um tumor bifásico, composto por elementos malignos de origem epitelial e mesenquimatosa. Classicamente era incluído no grupo dos sarcomas uterinos, no entanto, estudos recentes apontam para a sua

origem monoclonal epitelial em que o componente sarcomatoso deriva dos elementos epiteliais malignos, sendo, portanto, um carcinoma metaplásico.² Como o componente epitelial parece ser o principal determinante na agressividade tumoral, sendo responsável pela maioria das metástases e pela invasão vascular, o carcinossarcoma passou recentemente a ser considerado carcinoma de endométrio de alto risco. O componente mesenquimatoso pode ser homólogo (se semelhante às células nativas do tecido uterino) ou heterólogo. Algumas neoplasias poderão ter origem

1. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar de Setúbal. Setúbal. Portugal.

2. Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

3. Serviço de Ginecologia. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Rita Luz. rita.luz@gmail.com

Recebido: 12 de outubro de 2015 - Aceite: 27 de abril de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



biclonal e serem tumores de colisão.^{3,4}

O carcinossarcoma surge mais frequentemente em mulheres com idade avançada (entre os 60 e 70 anos) e de raça negra. Outros fatores de risco identificados são semelhantes aos do carcinoma do endométrio e incluem nuliparidade, obesidade, uso de estrogénios exógenos, uso de tamoxifeno e história de radioterapia pélvica.^{1,5-10} No momento do diagnóstico, a maioria das mulheres está na menopausa e apresenta sintomas inespecíficos como hemorragia uterina anormal, corrimento vaginal e dor pélvica. Ao exame objetivo, o útero está geralmente aumentado de volume e pode haver protusão do tumor pelo colo. Os níveis de Ca125 estão elevados na maioria dos casos.^{1,10-12}

A ecografia permite suspeitar de patologia uterina, nomeadamente, pelo aumento da linha endometrial e/ou pela presença de um tumor heterogéneo e com elevada vascularização. No entanto, apenas a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética permitem uma correta avaliação pré-tratamento ao avaliar a profundidade de invasão miometrial, a invasão dos gânglios linfáticos pélvicos e para-aórticos e a presença de metástases loco-regionais ou à distância.^{13,14} De facto, no momento do diagnóstico, um terço dos casos apresenta doença extrauterina.¹¹

O estadiamento é cirúrgico e, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o carcinossarcoma deve ser estadiado como o carcinoma do endométrio.¹⁵ A cirurgia de estadiamento inclui citologia do lavado peritoneal, histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, biópsias peritoneais e omentectomia.¹⁶

O tratamento adjuvante pode incluir quimioterapia e radioterapia, mas não existe consenso sobre as indicações ou esquema preferencial. A maioria dos protocolos foi baseada nas linhas de orientação existentes para carcinoma do endométrio de alto grau, no entanto, em comparação com outros carcinomas do endométrio de alto risco, este tipo tem um comportamento mais agressivo e com uma elevada taxa de recidiva.^{1,17,18}

Várias características clínicas e histológicas têm sido investigadas como fatores de prognóstico e a maioria dos autores concorda que o principal determinante é o estágio inicial, sendo o papel dos restantes menos consensual.¹

Os objetivos deste estudo foram relatar as características clínicas de apresentação, o estágio cirúrgico e o tratamento instituído, avaliar a resposta ao tratamento e os padrões de recidiva/progressão, estudar a sobrevivência global e livre de doença e analisar os fatores clínicos e histopatológicos associados a pior prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo para o qual foram selecionadas 71 mulheres referenciadas por carcinossarcoma do corpo uterino ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Dr. Francisco Gentil (IPO). Foram selecionados os casos em que a cirurgia constituiu o primeiro tratamento instituído e foi realizada entre 2005 e 2013. As mulheres foram vigiadas por um período superior

a 12 meses, até abril de 2015, na própria instituição. Foram excluídas as mulheres submetidas a cirurgia noutra instituição (n = 14), que realizaram terapêutica neoadjuvante (n = 3) ou não cirúrgica (n = 10) e que foram vigiadas por um período inferior a 12 meses ou noutra centro (n = 2). Com a aplicação destes critérios foram incluídos 42 casos.

Os processos clínicos foram consultados para colheita de informações quanto aos dados demográficos, antecedentes pessoais, obstétricos e ginecológicos, sinais e sintomas de apresentação, método de diagnóstico, níveis séricos de Ca125, estágio cirúrgico, tratamento adjuvante instituído e vigilância. O índice de massa corporal foi calculado para 41 doentes e a sua classificação realizada de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁹ Os achados do exame objetivo referem-se à primeira consulta realizada no IPO. As lâminas histológicas das biópsias realizadas antes da cirurgia foram revistas pelo Serviço de Anatomia Patológica do IPO no momento do diagnóstico. Os níveis séricos de Ca125 foram avaliados antes da cirurgia e classificados em unidades internacionais por mililitro, estando disponíveis para análise em 29 casos.

As características histopatológicas de todos os tumores, incluindo o tipo de carcinossarcoma, caracterização do componente epitelial e mesenquimatoso, invasão do miométrio, serosa, colo e linfovascular foram revistas especificamente para este estudo por dois autores (JF e AF) do Serviço de Anatomia Patológica do IPO. Outros dados, nomeadamente a metastização à distância foram revistos a partir do relatório original. O estadiamento cirúrgico foi retrospectivamente adaptado ao sistema de estadiamento da FIGO de 2009 para tumores do endométrio.²⁰ A decisão de realizar terapêutica adjuvante foi tomada por uma equipa multidisciplinar constituída por ginecologista, oncologista médico, radio-oncologista e anatomopatologista e, no geral, dependeu do estágio, idade, co-morbilidades e desejo da mulher.

O período total de vigilância foi calculado desde a data da cirurgia ou do final do tratamento adjuvante e a data da última consulta ou do óbito. A sobrevivência global foi calculada desde a data do diagnóstico até à data da última consulta ou do óbito. A sobrevivência livre de doença foi calculada desde a data da cirurgia ou do final do tratamento adjuvante e a data do diagnóstico imagiológico ou histológico de recidiva, ou na ausência destes, até à data de suspeita clínica. Recidiva foi definida como a presença de doença loco-regional, se limitada à pelve, ou à distância, se presente para além da pelve, após um período livre de doença superior a três meses. A progressão da doença também foi classificada como loco-regional e à distância. O estado da doente na última avaliação clínica foi referido como vivo ou falecido e ainda classificado quanto à ausência de doença ou presença de doença loco-regional ou à distância.

Os dados foram analisados com o programa SPSS, versão 17.0. As variáveis contínuas foram representadas pela mediana e intervalo interquartil (IIQ) e as variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e percentagem. As curvas de sobrevivência foram calculadas segundo o

método de Kaplan Meier e foram estimadas as taxas de sobrevivência a um, dois e cinco anos. Foi elaborado um gráfico de sobrevivência global por estágio e realizada comparação pelo teste *log-rank*. O modelo de regressão de Cox foi usado para análise univariada e multivariada para determinação de fatores de prognóstico em relação à sobrevivência global. A análise multivariada incluiu todas as variáveis com significância estatística na análise univariada, a partir do qual foram calculados os *hazard ratios*. Fatores de prognóstico de recidiva ou progressão da doença foram avaliados através do teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme o mais adequado e foram calculados os *odds ratios*. O valor $p \leq 0,05$ foi considerado significativo para todos os testes e os intervalos de confiança foram estabelecidos em 95% (IC 95%).

RESULTADOS

As características clínicas são apresentadas na Tabela 1. A idade mediana das doentes foi de 72 anos (61 - 81) e a maioria (92,9%) estava na pós-menopausa. Destas, apenas três realizaram terapêutica hormonal na menopausa. Em relação às co-morbilidades, 30 (71,4%) eram hipertensas, 18 (43,9%) eram obesas e 13 (31,0%) tinham diabetes mellitus tipo 2. Nove das 11 doentes com antecedentes pessoais de neoplasia maligna tiveram cancro da mama, das quais seis realizaram hormoterapia com tamoxifeno. As restantes duas tinham antecedentes de linfoma. O intervalo mediano entre o diagnóstico destas neoplasias e o atual foi de oito anos (5 - 22). Nenhuma doente tinha história prévia de irradiação pélvica.

O principal sintoma de apresentação foi hemorragia uterina anormal, presente em todos os casos, e o intervalo mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de quatro meses (3 - 7). Ao exame objetivo, os sinais mais importantes foram a presença de volume uterino aumentado ($n = 16$; 38,1%) e procidência do tumor através do orifício externo do colo ($n = 11$; 26,2%). Em 19 (45,2%), o exame objetivo foi inconclusivo ou normal.

O diagnóstico foi realizado através de biópsia do endométrio ($n = 33$; 78,6%), do colo ($n = 2$; 4,8%) ou em peça de polipectomia per-histeroscópica ($n = 3$; 9,5%). Em quatro doentes o diagnóstico foi realizado após a cirurgia, em peça de histerectomia. Das doentes com diagnóstico pré-operatório de neoplasia maligna do corpo uterino, metade ($n = 19$) tinha diagnóstico de carcinossarcoma.

A cirurgia constituiu o primeiro tratamento instituído em todas as doentes. Trinta e uma doentes foram submetidas a cirurgia de estadiamento e nas restantes 11 foi realizada cirurgia de citorredução. A linfadenectomia radical pélvica foi realizada em 10 casos e a linfadenectomia seletiva pélvica e/ou para-aórtica, em cinco doentes. Foram encontradas metástases ganglionares pélvicas e para-aórticas em três e dois casos, respetivamente. No final da cirurgia 11 doentes apresentavam doença residual macroscópica (26,2%).

As características histopatológicas são apresentadas na Tabela 2. A distribuição das doentes por estágio foi a seguinte: 13 (31,0%) estágio I; oito (19,0%) estágio II; nove

Tabela 1 - Características clínicas das doentes

Características clínicas	N ou mediana	% ou IIQ
Idade (anos)	72	61 - 81
< 60	9	21,4
60 - 69	10	23,8
70 - 79	11	26,2
≥ 80	12	28,6
Menarca (anos)	13	12 - 14
Menopausa (anos)	50	47 - 50
Estado hormonal		
Pré-menopausa	3	7,1
Pós-menopausa	39	92,9
Paridade		
Nulípara	7	16,7
Múltipara	35	83,3
IMC (kg/m²)	28	24 - 33
Peso normal	14	34,1
Excesso de peso	9	22,0
Obesidade	18	43,9
Co-Morbilidades		
HTA	30	71,4
Diabetes mellitus tipo 2	13	31,0
Tabagismo	3	7,1
História de cancro da mama	9	21,4
História de linfoma	2	4,8
Tamoxifeno	6	14,3
Sintomas		
Hemorragia uterina anormal	42	100
Dor pélvica	3	7,1
Duração (meses)	4	3 - 7
Sinais		
Útero volumoso	16	38,1
Procidência do tumor através do colo	11	26,2
Envolvimento do colo	3	7,1
Envolvimento da vagina	1	2,4
Ca125 (UI/mL)	40	15 - 92
Elevado (> 35 UI/mL)	16	55,2

(21,4%) estágio III; e 12 (28,6%) estágio IV.

A cirurgia foi o único tratamento em 16 doentes. Em seis doentes foi decidido não realizar terapêutica adjuvante por diagnóstico de estágio I e indicação para vigilância ($n = 2$),

Tabela 2 - Características histopatológicas do tumor

Características histopatológicas	N ou mediana	% ou IQ
Tamanho tumoral (maior eixo) em cm	10	6 - 14
Carcinosarcoma homólogo	28	66,7
Carcinosarcoma heterólogo	14	33,3
Componente epitelial		
Seroso	10	23,8
Endometrióide	9	21,4
Indiferenciado	4	9,5
Células claras	1	2,4
Misto	18	42,9
Componente mesenquimatoso		
Sarcoma	15	35,7
Leiomiossarcoma	4	9,5
Indiferenciado	1	2,4
Rabdomiossarcoma	1	2,4
Misto	21	50,0
Invasão da metade interna do miométrio	12	28,6
Invasão da metade externa do miométrio	18	42,9
Invasão da serosa	10	23,8
Invasão do istmo	27	64,3
Invasão do colo	22	52,4
Invasão linfovascular	28	66,7
Metástases nos anexos (41 casos)	10	24,4
Citologia do líquido peritoneal positiva (39 casos)	10	25,6

por ausência de condições devido a outras co-morbilidades (n = 2) ou por indicação para cuidados paliativos por doença avançada (n = 2). Em oito doentes, a terapêutica adjuvante não foi instituída por morte no período pós-operatório imediato (n = 2) ou nos três meses após a cirurgia por progressão da doença (n = 4) ou descompensação de co-morbilidades (n = 2). Em duas doentes foi diagnosticada progressão da doença à distância e realizado um ajuste da terapêutica instituída. A Tabela 3 apresenta o tratamento

Tabela 3 - Estadiamento cirúrgico (FIGO 2009) e respetivo tratamento

	n (%)	Cirurgia	Cirurgia + QT	Cirurgia + RT	Cirurgia + QT + RT
Estádio I	13 (31,0)	3	1	5	4
Estádio II	8 (19,0)	1	0	7	0
Estádio III	9 (21,4)	4	1	2	2
Estádio IV	12 (28,6)	8	3	0	1
		16	5	14	7

adjuvante efetuado de acordo com o estágio.

A quimioterapia adjuvante foi instituída em 12 doentes (28,6%) com quatro a oito ciclos de carboplatina ou cisplatina associada a paclitaxel. Vinte e uma doentes (50,0%) realizaram radioterapia adjuvante após a cirurgia ou após o término da quimioterapia. Na radioterapia pélvica externa foram administradas doses entre 45 e 65 Gy. Duas doentes realizaram adicionalmente radioterapia externa lombo-aórtica (com 25 Gy) e 13 braquiterapia vaginal em duas a quatro aplicações com doses entre 10 e 30 Gy.

A vigilância das doentes foi realizada pelo Serviço de Ginecologia e incluiu realização de exame objetivo e exames complementares de acordo com os sintomas e/ou sinais. O tempo de vigilância mediano foi de 12,5 meses (2 - 29). Em 16 (38,1%) doentes a doença progrediu após a terapêutica inicial com metástases à distância (n = 9) ou a nível loco-regional (n = 7). Nove (34,6%) doentes desenvolveram recidiva loco-regional (n = 4) e à distância (n = 5). Os locais mais frequentemente envolvidos na doença à distância foram o peritoneu (n = 10), pulmão (n = 6), gânglios distantes (n = 5) e fígado (n = 5). O intervalo de tempo mediano entre o final da terapêutica inicial e o diagnóstico de recidiva foi de 10 meses (6 - 13,5). Nas 25 doentes com progressão ou recidiva, o tratamento incluiu cirurgia para ressecção de metástases, quimioterapia, radioterapia pélvica externa ou sobre as metástases à distância e hormonoterapia com acetato de megestrol. Na avaliação da última consulta realizada ou aquando da morte da doente, 20 (47,6%) doentes não apresentavam sinais de doença, 11 (26,2%) apresentavam doença loco-regional e 11 (26,2%) tinham doença à distância.

A sobrevivência global mediana foi de 18 meses (6,8 - 40) e a sobrevivência livre de doença mediana de 6 meses (0 - 22,8). A estimativa de sobrevivência a um, dois e cinco anos foi de 57%, 43% e 21%, respetivamente. A sobrevivência global por estágio é representada na Fig. 1 e a diferença entre estádios é estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

De todos os parâmetros avaliados, incluindo as características clínicas e os sinais e sintomas de apresentação, alguns demonstraram estar significativamente relacionados com pior sobrevivência global na análise univariada, nomeadamente o estágio II a IV, a doença residual, a invasão do miométrio superior a 50%, a invasão da serosa, a invasão do colo, a invasão linfovascular, as metástases dos anexos e a citologia positiva do líquido peritoneal (Tabela 4). No entanto, o único fator prognóstico associado a pior

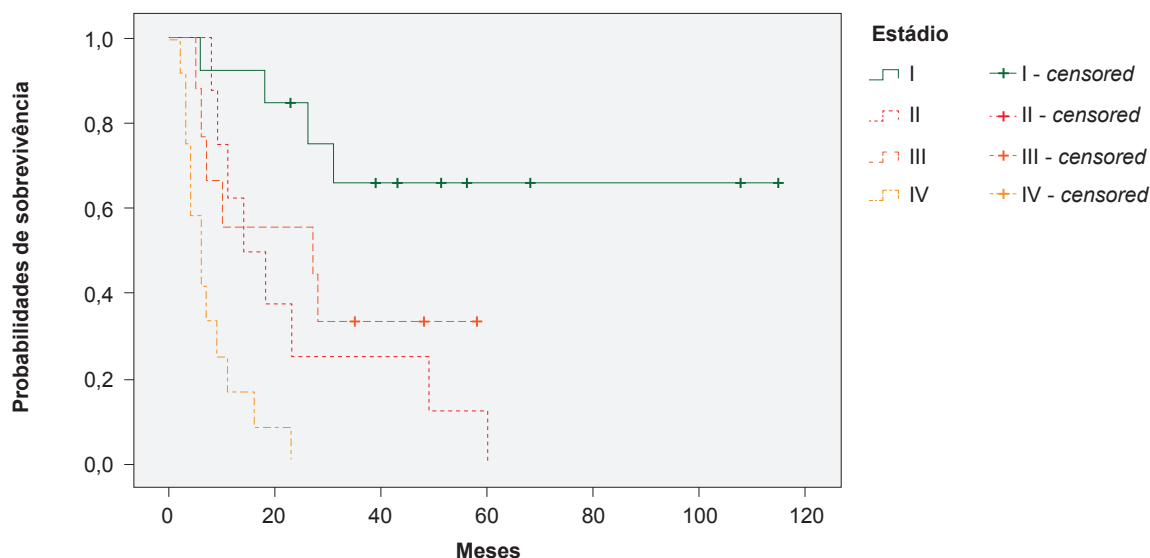


Figura 1 – Sobrevivência global por estágio

Tabela 4 - Análise univariada e multivariada em relação à sobrevivência global

Parâmetros avaliados	Análise univariada			Análise multivariada		
	Valor <i>p</i>	HR	IC 95%	Valor <i>p</i>	HR ajustado	IC 95%
Estádio (I vs II, III ou IV)	0,001	5,83	2,00 - 16,96	0,11	3,19	0,76 - 13,36
Doença residual (ausente <i>versus</i> presente)	0,006	3,01	1,37 - 6,61	0,99	1,02	0,10 - 10,43
Invasão do miométrio (<i><</i> 50% <i>vs</i> \geq 50%)	0,006	3,63	1,46 - 9,03	0,33	1,77	0,57 - 5,55
Invasão da serosa (ausente <i>versus</i> presente)	0,001	4,28	1,87 - 9,79	0,02	4,22	1,29 - 13,79
Invasão do colo (ausente <i>versus</i> presente)	0,024	2,37	1,12 - 5,03	0,23	0,51	0,17 - 1,53
Invasão linfovascular (ausente <i>versus</i> presente)	0,009	3,37	1,35 - 8,39	0,18	2,14	0,71 - 6,44
Metástases nos anexos (ausente <i>versus</i> presente)	0,000	5,01	2,16 - 11,60	0,76	0,64	0,04 - 11,13
Citologia do líquido peritoneal (negativa <i>versus</i> positiva)	0,001	4,11	1,73 - 9,77	0,06	4,21	0,94 - 18,90

sobrevivência na análise multivariada foi a invasão da serosa ($p = 0,02$; HR ajustado 4,22; IC 95% 1,29 - 13,79). Por outro lado, o único fator de prognóstico para progressão ou recidiva foi a presença de doença residual após a cirurgia ($p = 0,02$; OR 10,7; IC 95% 1,2 - 93,7).

DISCUSSÃO

O carcinossarcoma é um tumor raro que contribui desproporcionalmente para a mortalidade por cancro do corpo uterino. A maioria do conhecimento sobre este tipo de tumor deriva de estudos retrospectivos realizados durante um longo período de tempo ou de pequenas séries de doentes

e alguns ensaios randomizados controlados. Este estudo é baseado na experiência de um único centro oncológico durante um período de nove anos e incluiu 42 doentes. Em Portugal os únicos artigos publicados sobre este tema foram relatos de caso.^{21,22}

O carcinossarcoma uterino incide em mulheres com idade avançada, geralmente com várias co-morbilidades e com fatores de risco semelhantes ao carcinoma do endométrio (8,23). Na série apresentada, a maioria das mulheres era múltipara e não realizou terapêutica hormonal na pós-menopausa. No entanto outros fatores de risco estavam presentes em elevada proporção, como a obesidade,

presente em mais de 40% das doentes. O uso de tamoxifeno também é considerado um fator de risco provavelmente devido ao seu efeito semelhante aos estrogénios no endométrio e o seu uso no passado foi identificado em 14% das doentes.⁵

O quadro clínico e os exames complementares de diagnóstico permitem suspeitar de doença uterina maligna, mas não permitem distinguir entre carcinosarcoma, carcinoma do endométrio ou sarcoma uterino. A biópsia do endométrio permite, frequentemente, o diagnóstico pré-operatório de neoplasia maligna, mas nem sempre de carcinosarcoma, tal como demonstrado na nossa série em que apenas metade das doentes tinham diagnóstico pré-operatório de carcinosarcoma.¹⁷

Metade das doentes foi diagnosticada no estágio III ou IV, sendo a duração dos sintomas até ao diagnóstico relativamente curta. Isto sugere que os sintomas surgem em fases mais avançadas da doença o que condiciona um diagnóstico tardio e que, por outro lado, se trata de uma doença de evolução rápida. O diagnóstico em fases mais avançadas da doença também foi reportado num grande estudo com base num registo oncológico populacional dos Estados Unidos da América com quase 4 000 casos de carcinosarcoma em que 41% foi diagnosticada em estádios III ou IV.²⁴

A cirurgia é o tratamento primário preferencial e esta pode incluir cirurgia de estadiamento ou cirurgia de citorredução. Na cirurgia de estadiamento, a linfadenectomia pélvica permite um estadiamento mais preciso, melhorando a seleção de doentes para a terapêutica adjuvante, mas também pode estar associada a uma melhoria na sobrevivência global.^{25,26} Nas mulheres com doença avançada, a cirurgia de citorredução é uma opção razoável e no grupo de mulheres sem doença residual, está associada a um aumento da sobrevivência.²⁷ Neste estudo, em 11 mulheres foi realizada citorredução cirúrgica, mas apenas dois ficaram sem doença residual macroscópica.

No presente, não existe consenso em relação ao tratamento adjuvante e, no nosso grupo de doentes, para além das linhas de orientação existentes para carcinoma do endométrio, outras condições, como idade, co-morbilidades e desejo da doente foram incluídas na decisão. Em suma, 14 doentes realizaram radioterapia, cinco quimioterapia e sete quimioterapia seguida de radioterapia. A radioterapia adjuvante está associada a uma diminuição das recidivas loco-regionais, mas o impacto na sobrevivência é menos claro.^{12,25,28,29} O papel da quimioterapia adjuvante também não está definido. Num estudo retrospectivo multicêntrico, a administração de quimioterapia adjuvante esteve associada a melhor progressão livre de doença, mas não a melhor sobrevivência global.³⁰ O estudo do Gynecologic Oncology Group (GOG) comparou radioterapia e quimioterapia com cisplatina e ifosfamida, mas não foram encontradas diferenças significativas em relação à sobrevivência e taxa de recidiva.³¹ Também não existe consenso quanto ao regime mais adequado, mas os regimes combinados estão associados a uma melhor resposta e a combinação de paclitaxel

e carboplatina parece ser uma escolha razoável e bem tolerada, tendo sido a associação mais frequentemente usada no grupo de estudo.^{32,33} A terapêutica adjuvante sequencial com quimioterapia seguida de radioterapia não foi suficientemente estudada, mas pode ser uma opção lógica para diminuir o risco de recidiva loco-regional e à distância.³⁴⁻³⁶ Na doença avançada, recorrente ou metastática e apesar dos dados disponíveis serem reduzidos, parece racional iniciar terapêutica anti-neoplásica semelhante àquela que seria iniciada para o carcinoma do endométrio, sobretudo por num grande número de doentes o componente epitelial ser de alto grau, nomeadamente seroso.³⁷ Num estudo de fase II do GOG com 46 doentes a taxa de resposta global com carboplatina e paclitaxel foi de 54% e a toxicidade foi aceitável.³⁸

O carcinosarcoma é um tumor muito agressivo e tanto as recidivas loco-regionais como à distância são frequentes e surgem após um intervalo curto. No grupo de estudo, das 26 doentes com remissão inicial completa, 35% desenvolveu recidiva após um intervalo mediano inferior a um ano. Estes resultados são comparáveis ao estudo retrospectivo realizado por Sorbe *et al.* com 322 doentes e vigilância a longo prazo, em que a taxa de recidiva foi de 38%, loco-regional em 11% e à distância em 28% com um intervalo mediano de 13 meses.¹⁸ Na coorte estudada, a estimativa de sobrevivência global aos cinco anos foi de 21%, inferior ao relatado em estudos anteriores que reportaram taxas de sobrevivência global aos cinco anos de cerca de 30% e de 50% para o estágio I.^{12,24} Esta discrepância pode estar relacionada com a idade mais avançada e com a presença de mais co-morbilidades no grupo de estudo comparativamente aos estudos referidos, bem como com a menor dimensão da amostra.

A principal variável que tem sido consistentemente identificada como fator de prognóstico independente é o estágio inicial. Outras características clínicas e histopatológicas, como a idade, invasão do miométrio e a invasão linfovascular têm sido associados a pior prognóstico na maioria dos estudos, mas o impacto prognóstico de outros aspetos como a presença de componente epitelial mais agressivo, a maior extensão do componente sarcomatoso e a presença de elementos heterólogos, é controverso.³⁹⁻⁴² Estes dados são consistentes com os verificados no presente estudo, no entanto, o único fator prognóstico independente identificado foi a invasão da serosa. Níveis elevados de Ca125 no pré-operatório também se correlacionam com disseminação extrauterina e associam-se a pior sobrevivência,⁴³ mas essa relação não foi confirmada neste estudo, provavelmente por não estar disponível em todos os casos.

Este estudo apresenta várias limitações relacionadas com o facto de ser um estudo retrospectivo, nomeadamente, a ausência de informação completa em alguns processos clínicos e a falta de padronização quanto à terapêutica adjuvante instituída. A baixa incidência deste tumor uterino e os critérios de exclusão limitou o número de doentes incluídas o que dificultou a avaliação dos fatores de prognóstico.

Dada a heterogeneidade do grupo de estudo em relação à terapêutica adjuvante instituída, o impacto da mesma na sobrevivência não foi avaliado, o que poderá condicionar os resultados obtidos. Por outro lado, a inclusão apenas de doentes operadas inicialmente no IPO assegurou a uniformização da cirurgia e permitiu a revisão histopatológica atual.

CONCLUSÃO

O presente estudo representa a maior coorte estudada em Portugal e reflete o quadro clínico, características histopatológicas e estágio no momento do diagnóstico e confirma a agressividade deste raro tumor. A cirurgia continua a ser o principal tratamento para esta neoplasia maligna, mas a taxa de recidivas e de progressão é preocupante, apontando para a necessidade de um melhor controlo da doença. Não existe clara evidência que a radioterapia adjuvante, a quimioterapia ou ambas melhorem a sobrevivência nestas doentes, nem existe um claro consenso em relação à melhor estratégia terapêutica. O conhecimento de fatores de prognóstico resulta de estudos pequenos e heterogêneos, tal como este, e a importância das características cli-

nico-patológicas na história natural e prognóstico não está bem definida.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Kanthan R, Senger JL. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumours): a review with special emphasis on the controversies in management. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:470795.
- Kobayashi H, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Koike N, et al. The biology of uterine sarcomas: A review and update. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:599-609.
- De Jong RA, Nijman HW, Wijbrandi TF, Reyners AK, Boezen HM, Hollema H. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. *Mod Pathol*;2011;24:1368-79.
- El-nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:292-304.
- Treilleux T, Mignotte H, Clement-Chassagne C, Guastalla P, Bailly C. Tamoxifen and malignant epithelial-nonepithelial tumours of the endometrium: report of six cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:477-82.
- Grigoriadis C, Androutsopoulos G, Zygouris D, Arnogiannaki N, Terzakis E. Uterine malignant mixed Müllerian tumor after adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34:94-8.
- Leung F, Terzibachian JJ, Govyadovskiy A, Bourtembourg A, Aouar Z, Fat BC, et al. Carcinosarcomes utérins associés au traitement par le tamoxifène. À propos de deux cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2009;38:173-8.
- Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman M, Sturgeon S, Kurman R, Barrett R, et al. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol*. 1998;69:253-7.
- Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, Deavers MT, Wilton A, Alektiar K, et al. Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;103:948-51.
- Salazar O, Bonfiglio T, Patten S, Keller B, Feldstein M, Dunne M, et al. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer*. 1978;42:1152-60.
- D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010;116:131-9.
- Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:786-96.
- Teo SY, Babagbemi KT, Peters HE, Morteale KJ. Primary malignant mixed müllerian tumor of the uterus: findings on sonography, CT, and gadolinium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:278-83.
- Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaia NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:213-23.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;104:179.
- Greer BE, Koh W, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos SM, et al. Uterine neoplasms. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7:498-531.
- Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 2008;110:43-8.
- Sorbe B, Paulsson G, Andersson S, Steineck G. A population-based series of uterine carcinosarcomas with long-term follow-up. *Acta Oncol*. 2013;52:759-66.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO Tech Rep Ser; 2000. p. 894.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:103-4.
- Clara A, Fonseca I, Francisca A, Bettencourt A, Vaz F. Unexpected long-term survival in a BRCA2 patient with metastatic carcinosarcoma associated with tamoxifen. *Gynecol Oncol case reports*. 2013;4:44-6.
- Castro MG, Sousa S, Marques A, Campos O. Caso clínico / case report tumor mülleriano misto maligno uterino com breast metastasis : a case report. *Acta Obs Ginecol Port*. 2007;1:149-53.
- McCluggage W. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:687-90.
- Bansal N, Herzog TJ, Seshan VE, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers. *Obstet Gynecol*. 2008;112:64-70.
- Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;111:82-8.
- Park J, Kim D, Kim J, Kim Y, Kim Y, Nam J. The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:861-8.
- Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2011;123:548-52.
- Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1998;68:8-13.
- Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli

- S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008;44:808–18.
30. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, O'Malley D, Liotta M, Secord AA, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2012;127:22–6.
 31. Wolfson A, Brady M, Rocereto T, Mannel R, Lee Y, Futoran R, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2007;107:177–85.
 32. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and / or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD006812
 33. Makker V, Abu-Rustum N, Alektiar K, Aghajanian C, Zhou Q, Iasonos A, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapybased versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I–IV uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2008;111:249–54.
 34. Gonzalez Bosquet J, Terstriepe SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol*. 2010;116:419–23.
 35. Wong L, See HT, Khoo-Tan HS, Low JS, Ng WT, Low JJ. Combined adjuvant cisplatin and ifosfamide chemotherapy and radiotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1364–9.
 36. Menczer J, Levy T, Piura B, Chetrit A, Altaras M, Meirovitz M, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005;97:166–70.
 37. Markman M. Chemotherapeutic management of recurrent/metastatic uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors): time for a re-appraisal? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:645–8.
 38. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2727–31.
 39. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, et al. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol*. 1997;67:70–5.
 40. Inthasom P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Müllerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:348–53.
 41. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer*. 2000;88:2782–6.
 42. Ferguson S, Tornos C, Hummer A, Barakat R, Soslow R. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1653–61.
 43. Huang G, Chiu L, Gebb J, Gunter M, Sukumvanich P, Goldberg G, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2009;107:513–7.