

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRICIA

CAROLINA AZEVEDO FELTZ

LOW-GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA: CASE REPORT

VITÓRIA/ES

2022

CAROLINA AZEVEDO FELTZ

LOW-GRADE ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA: CASE REPORT

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM – UFES, na forma de artigo a ser publicado em inglês na Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora: Dra. Carolina Loyola Prest Ferrugini

Co-orientadora: Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini

VITÓRIA/ES

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Residência Médica

"Low-grade endometrial stromal sarcoma: case report"

Carolina Azevedo Feltz

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de **GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em **GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**.

Aprovada em 17 de fevereiro de 2022.

Dra Carolina Loyola Prest Ferrugini
Orientador

Dra Neide Aparecida Tosato Boldrini
Co-Orientador

Dra Patricia Leite Rodrigues
Membro da banca

Lúcia Helena Mello de Lima
Membro da banca

Resumo

O sarcoma de estroma endometrial é um tumor raro que corresponde a aproximadamente 1% dos tumores uterinos. Seu diagnóstico é desafiador devido a semelhança com tumores benignos tanto nas características da lesão nos exames de imagem, quanto em relação aos sintomas, só sendo obtido a partir de análise histopatológica. No caso relatado neste artigo, para obtenção do diagnóstico foram necessárias diversas tentativas e métodos, e a paciente encontrava-se em estágio avançado, com metástase à distância, prejudicando seu prognóstico. Este artigo discute formas de diagnóstico, estadiamento, prognóstico e manejo dessa neoplasia rara.

Palavras chaves: Sarcoma. Neoplasias. Hemorragia uterina

Abstract

Endometrial stromal sarcoma is a rare tumor that corresponds to approximately 1% of uterine tumors. Its diagnosis is challenging to make due to the similarity with benign tumors both in the characteristics of the lesion in imaging exams and about the symptoms, which is only obtained from the histopathological analysis. In the case reported, to obtain the diagnosis was necessary several attempts and methods, and the patient was in an advanced stage, with distant metastasis, impairing her prognosis. This article discusses ways to diagnose, staging, prognosis, and management of this rare neoplasm.

Keywords: Uterine Hemorrhage; Neoplasms; Sarcoma.

SUMÁRIO

VERSÃO EM INGLÊS

1. INTRODUCTION	7
2. CASE DESCRIPTION	8
3. DISCUSSION	10
4. CONCLUSION	14

VERSÃO EM PORTUGUÊS

1. INTRODUÇÃO	15
2. RELATO DE CASO	16
3. DISCUSSÃO	18
4. CONCLUSÃO	23
5. REFERÊNCIAS	24

Introduction

Uterine sarcomas are rare mesenchymal neoplasms, corresponding to 3-5% of malignant neoplasms of the uterine body. ¹ These tumors are divided into two groups: homologous and heterologous tumors. The homologous sarcomas are those formed by tissues normally found in uterine tissues, and this group include endometrial stromal sarcoma and leiomyosarcomas. Heterologous tumours are those compounds of histological elements that are not themselves the uterus; for example, skeletal muscle and adipose tissue, being included in this group of tumors, the rhabdomyosarcoma, and uterine liposarcoma.

Clinically, uterine sarcomas manifest with abnormal uterine bleeding, post-menopausal bleeding, pelvic pain or abdominal pain, or patients could be asymptomatics. ²

The focus of this article will be endometrial stromal sarcoma, which represents only about 0.2% of all uterine tumors, and, considering only uterine sarcomas, the prevalence is 7-25%. ³ These tumors, in turn, are classified, according to the World Health Organization (WHO), into five categories: endometrial stromal nodule, low-grade endometrial stromal sarcoma, high-grade endometrial stromal sarcoma, undifferentiated uterine sarcoma, and uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor. ⁴ The difference between these subtypes is on degree of cell differentiation and degree of invasion to the myometrium. The nodule of the endometrial stroma is a well-defined benign tumor, and the others are malignant tumors.

This article aims to alert the possibility of malignancy in patients with abnormal uterine bleeding at menacme, discussing differential diagnoses, including endometrial stromal sarcoma. In addition, this report emphasizes the importance of valuing the patient's complaint and carrying out an adequate diagnostic investigation on time to ensure a good prognosis.

Case Description

Patient female, 49 years old, G4P3(3C)A1, hypertensive in irregular use of captopril with abnormal uterine bleeding history and abdominal mass with progressive growth. The patient does not know how long it takes for symptoms to evolve. In April / 2020, there was a worsening of the bleeding condition when she was admitted to a hospital in the municipality of origin, being subjected to transfusion of 07 red blood cell concentrates and drug therapy without bleeding control.

Patient was transferred to University Hospital Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) on 04.26.2020, which was subjected to the tomography of the abdomen and pelvis, which showed an increased volume of the uterus (1569 cm³) with multiple nodules myometrial poorly defined, thick endometrium, and heterogeneous (Figure 1), in addition to a large thrombus extending from the inferior vena cava to the right atrium and another thrombus in the left external iliac vein (Figure 2). Subsequently, also held magnetic resonance of the abdomen and pelvis that could better define the uterine lesions and the largest with intermediate signal intensity on T2 and restriction on diffusion, hinting and filling almost for complete the uterine cavity, which is presented extended without cleavage planes with your component myometrial previous body, probable neoplastic nature. Ovaries of increased dimensions were observed with intermediate signal intensity, which may be secondary neoplastic involvement. In the chest resonance was described a sparse nodular lesions in bilateral pulmonary parenchyma irregular outline, probably secondary injuries.

Adding the high surgical risk due to the presence of extensive thrombus and large bleeding without control, it was decided the holding Novak curette in April 28 to obtain a sample of the endometrium and tentative of diagnosis. However, anatomopathological was inconclusive, obtaining only necrotic tissue and blood clots.

The patient maintained heavy bleeding, unresponsive to medication, with the need for transfusion of more 03 red blood cell concentrates. Therefore, it was

decided in conjunction with the vascular surgery team for embolization of uterine arteries to control bleeding and clinical stabilization of the patient. Procedure performed on May 06, with embolization of the left uterine artery with microspheres. Upon angiographic study of the right internal iliac artery, no arterial branch was observed in the usual uterine topography, and the right side was not embolized.

After the embolization procedure, the patient stopped vaginal bleeding, and a second attempt was made to collect the endometrium sample using semiotic uterine curettage on May 12. During the procedure, the patient returns with significant bleeding. Histopathology was inconclusive again, obtained only material with necro-hemorrhagic fibrin.

On May 21, she was then submitted to diagnostic hysteroscopy, which showed an endometrium with no changes and masses of myometrial origin in the anterior wall of the uterus, bulging the endometrium and deforming the entire uterine cavity. A deep biopsy of the lesion was performed, and a histopathological study diagnosed low-grade endometrial stromal sarcoma. In immunohistochemical was the expression of CD10 and estrogen receptors, confirming the diagnosis (Figure 3).

Patient with advanced disease, with distant metastasis and high surgical risk due to extensive thrombus in the vena cava, being opted for palliative treatment. She was forwarded to a clinical oncologist and opted for hormone therapy with megestrol acetate 160 mg/day. The patient remains clinically stable, without further episodes of vaginal bleeding.

Discussion

Uterine sarcoma is a rare malignant tumor and usually affects young women between 42 and 58 years old, and in 10 to 25% of the time, it affects premenopausal women.⁵ The most common clinical manifestations are pelvic pain and abnormal uterine bleeding, which are also the same symptoms as leiomyomas, the most common benign tumors in the uterus.²

Low-grade endometrial stromal sarcoma can manifest as intramural or submucosal tumors with undefined margins. They may also have a polypoid shape or growing and deforming the uterine cavity.⁶

In imaging studies, sarcomas are also similar to leiomyomas. Both are focal nodules in the uterus. Furthermore, although some ultrasound signals such as echogenicity mixed, central necrosis, irregular distribution of vessels, and the Doppler peak systolic velocity high, may be suggestive of sarcomas, none of that are pathognomonic, could also being found in fibroids.⁷ Therefore, the diagnosis is not easy to perform, is based on the histological analysis of the tumor.

The histopathological study of the lesion can be done by obtaining a sample of endometrial tissue or after a hysterectomy or myomectomy of a mass that presumably was a leiomyoma. In patients with uterine sarcoma, the diagnosis is obtained from an endometrial sample in 33 to 68% of cases. There is no difference in the sensitivity of the diagnosis between the different techniques for obtaining an endometrial sample: curettage or direct biopsy of the endometrium using hysteroscopy.⁸

In the case exposed, the patient is in the most prevalent age group of the disease and presented the most common clinical manifestation of abnormal uterine bleeding. The diagnostic difficulty is evident from the delay in seeking care, being diagnosed at an advanced stage of the disease, and the need for numerous surgical approaches and methods of investigation to obtain a satisfactory sample for histological study and diagnostic definition.

Histologically, low-grade endometrial sarcoma is characterized by densely uniform stromal cells with minimal cellular pleomorphism, mild nuclear atypia, and variable mitotic figures.⁹ Generally, myometrial invasion and blood and lymph vessels are observed. The number of mitoses is variable, but it is usually low.⁶

For a better diagnostic definition and differentiation between the subtypes of endometrial stromal sarcomas, an immunohistochemical study and analysis of molecular pathology are generally used, and this analysis is also important for adjuvant therapeutic definition. Most tumors express CD10 and WT1 receptors.¹⁰ Tumors may also have gonadotropin-releasing hormone (GnRH), estrogen, and progesterone receptor expression, as observed in the case-patient. Cyclin D1 has heterogeneous and variable nuclear expression in less than 10% of tumor cells, being important in the distinction between these lesions and high-grade endometrial stromal sarcomas.^{6,10}

The staging of endometrial stromal sarcoma is the same as leiomyosarcoma and follows the FIGO and TNM classification (Table 1), and is the main prognostic factor of low-grade tumors.¹⁰ Tumor lesions can develop in places other than the uterus, such as ovaries, pelvis, abdominal cavity, and also vulva and vagina.¹¹

In patients diagnosed with endometrial stromal sarcoma, chest, abdomen, and pelvic imaging exams are recommended for the stage and diagnosis of metastases. The most common site of metastasis is the ovaries.¹²

The stagings FIGO I and II are the most prevalent in diagnosis in 65% of cases. Patients with these stagings have a 5-year survival of more than 90%; however, the patient in whom the diagnosis is stage FIGO III or stage IV have a survival by 50% at 05 years.³

Wu et al. proposes the creation of a nomogram in which he uses the combination of independent variables to estimate patient survival. The variables used were age, tumor size, marital status, radiotherapy, chemotherapy, lymphadenectomy and FIGO tumor staging. Scores are applied depending on the importance of each factor, and the sum of this score will determine whether the

patient is at low risk (<325), medium risk (325-359) and high risk (≥ 360). The article concludes that the nomogram have increased accuracy, good clinical utility, and more need prognosis prediction compared with conventional staging system. ¹³

The case-patient already had metastasis to ovaries and lungs, she was already classified as stage IV and have a reserved prognosis.

The treatment of choice is total hysterectomy with bilateral annexectomy. ^{10,14} The ovaries are removed since most tumors have many steroid receptors and because most metastases are from the uterus to the ovary. ³ If extrauterine tumors are diagnosed on imaging or intraoperative exams, the resection of metastatic implants should be evaluated. ¹⁴ If the diagnosis of endometrial stromal sarcoma was made following hysterectomy for a presumed benign condition, it could be reoperated to perform bilateral salpingoophorectomy, particularly if positive tumor to ovarian hormone receptors. ¹⁴ The involvement of pelvic and para-aortic lymph nodes does not influence the prognosis; therefore, lymphadenectomy is not routinely recommended. ³ Shah et al. found that there were no statistically significant differences in the 5-year survival rate between node positive and node-negative (86% vs. 95%). ¹⁵ It is indicated only in case of lymph node involvement in imaging exams or lymphadenopathy seen during the surgery. ¹⁶ The recent literature reports that the lymph node metastasis rate is between the 7% and 9.9%, more frequent locally within the pelvis. ¹⁷

There is no consistent data to prove that adjuvant chemotherapy has benefits. In a large observational study conducted by the National Cancer Database, patients with low-grade endometrial stromal sarcoma who underwent adjuvant chemotherapy did not experience increased survival, only those with the high-grade variant. ¹⁸

The expression of estrogen, progesterone, and aromatase receptors suggests that adjuvant therapy with progestogens, GnRH analogs, or aromatase inhibitors may be effective, but the studies have not been conclusive. For tumors

that have not been safely removed, adjuvant hormone therapy is a therapeutic possibility. In the study by Dahhan et al., a remission rate of 82% was demonstrated in 10 years. ¹⁹

In patients on stage FIGO I, the guideline of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), considered ideal for surgical treatment and monitoring without adjuvant therapy. The endocrine therapy should be indicated from stage II, associated with radiotherapy, which reduces local recurrence risk. ¹⁴ The drugs available for hormone therapy are medroxyprogesterone acetate or megestrol acetate or aromatase inhibitors, such as letrozole or anastrozole. ¹⁰ There is also no consensus regarding the duration of endocrine therapy, but there is a preference to remain for 05 years. ¹⁴

Follow-up will include physical examination every three months for the first 02 years and, subsequently, every 6 to 12 months. It should also take imaging, prefers abdomen and pelvis tomography every 6 to 12 months in the first 05 years of the disease. Also, lifestyle changes should be guided, with weight loss in obese individuals, encouraging physical activity, nutritional monitoring, and smoking cessation. ¹⁴

The recurrence risk in low-grade endometrial sarcoma corresponds to about 10-20%, being common in this disease appearance onset of the late, in more than 10-30 years. ²⁰ Despite this, follow-up with imaging tests is not recommended for more than 05 years due to the increased risk of exposure to radiation. ¹⁴ The sites more commonly affected are vagina and lower pelvis but could have distant metastases to the lung and abdominal wall. ²⁰

In patients with metastasis naïve of treatment should consider hormone therapy as the primary treatment. However, patients previously submitted to treatment presenting recurrence should perform second-line chemotherapy-associated hormone therapy, and the doxorubicin is the drug of choice. The surgical treatment should always be considered, and mainly in case of a single tumor mass. ¹⁴ Only complete resection surgery of tumors presents a cure rate of excellent and prolonged survival. ²¹

Conclusion

The endometrial stromal sarcoma are rare malignant tumors, that manifest with abnormal uterine bleeding, pelvic mass, and pelvic pain and must be listed as the differential diagnosis in patients who have those signals and symptoms.

Diagnosis is challenging once initial disease is difficult to differentiate in imaging tests of leiomyomas, benign condition, and more prevalent. Thus, it is essential that if differentiated findings are observed on ultrasound, or if the patient has an atypical clinical evolution, with exacerbated symptoms or evolve in unexpected ways, be done complement research action with magnetic resonance and study of the endometrium.

Clinical suspicion, adequate investigation, and early diagnosis are fundamental for this neoplasia to be discovered early, thus guaranteeing a better prognosis and survival for the patient.

Introdução

Os sarcomas uterinos são neoplasias raras de origem mesenquimal, correspondendo a 3-5 % das neoplasias malignas de corpo uterino. ¹ Estes tumores são divididos em dois grupos: os tumores homólogos e os heterólogos. Os sarcomas homólogos são aqueles formados por tecidos próprios do útero, e nesse grupo estão incluídos o sarcoma do estroma endometrial e os leiomiossarcomas. Os tumores heterólogos são aqueles compostos por elementos histológicos que não são próprios do útero, como por exemplo, tecido muscular esquelético ou adiposo, estando incluído nesse grupo de tumores os rabdomyossarcomas e lipossarcomas uterinos.

Clinicamente, os sarcomas uterinos se manifestam com sangramento uterino anormal, sangramento pós-menopausal, dor pélvica/abdominal, ou podem ser assintomáticos. ²

O foco deste artigo será o sarcoma do estroma endometrial, que representa apenas 0,2% de todos os tumores uterinos, e, considerando apenas os sarcomas uterinos, a prevalência é de 7-25%. ³ Estes tumores são, por sua vez, classificados, de acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), em cinco categorias: nódulo do estroma endometrial, sarcoma do estroma endometrial de baixo grau, sarcoma do estroma endometrial de alto grau, sarcoma uterino indiferenciado e/ou tumores uterinos semelhantes aos tumores dos cordões sexuais do ovário. ⁴ A diferença entre esses subtipos está no grau de diferenciação celular e grau de invasão ao miométrio. O nódulo do estroma endometrial é um tumor benigno bem delimitado, e os demais são neoplasias malignas invasoras.

Este artigo tem como objetivo alertar para a possibilidade de malignidade em pacientes com sangramento uterino anormal no menacme, discutindo diagnósticos diferenciais, incluindo o sarcoma do estroma endometrial. Além disso, este relato enfatiza a importância de valorizar a queixa da paciente e realizar uma investigação diagnóstica adequada em tempo hábil para garantir um bom prognóstico.

Relato de Caso

Paciente feminino, 49 anos, G4P3(3C)A1, hipertensa, em uso irregular de captopril, com história de sangramento uterino anormal e massa abdominal com crescimento progressivo. Paciente não sabe precisar tempo de evolução de sintomas. Em abril/2020 houve piora do quadro de sangramento, quando foi internada em hospital no município de origem, sendo submetida a transfusão de 07 concentrados de hemácias e terapia medicamentosa, sem controle do sangramento.

Paciente foi transferida para Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) em 26/04/2020, onde foi submetida à tomografia de abdome e pelve, que evidenciaram útero de volume aumentado (1569 cm³), com múltiplos nódulos miometriais mal definidos e endométrio espesso e heterogêneo (Figura 1), além de volumoso trombo se estendendo de veia cava inferior até o átrio direito e outro trombo em veia ilíaca externa esquerda (Figura 2). Posteriormente, também realizou ressonância magnética de abdome e pelve que conseguiu definir melhor as lesões uterinas, sendo a maior com intensidade de sinal intermediária em T2 e restrição a difusão, insinuando e preenchendo quase por completo a cavidade uterina, que se apresentava distendida, sem planos de clivagem com seu componente miometrial corporal anterior, de provável natureza neoplásica. Observou-se ovários de dimensões aumentadas com intensidade de sinal intermediária, podendo ser comprometimento neoplásico secundário. Na ressonância de tórax foram descritas lesões nodulares esparsas no parênquima pulmonar bilateral de contorno irregular, também provavelmente lesões secundárias.

Somando o alto risco cirúrgico devido a presença de trombo extenso e o sangramento de grande volume sem controle, optou-se inicialmente pela realização de cureta de Novak em 28/04 para obtenção de amostra de endométrio e tentativa de diagnóstico. Porém, o anatomopatológico foi inconclusivo, com obtenção apenas de tecido necrótico e coágulos sanguíneos.

Paciente manteve sangramento intenso, não responsivo a medicação, com necessidade de transfusão de mais 03 concentrados de hemácias. Diante disso,

optado em conjunto com a equipe de cirurgia vascular, pela realização de embolização de artérias uterinas para controle de sangramento e estabilização clínica da paciente. Procedimento realizado em 06/05, com embolização de artéria uterina esquerda com microsferas. Ao estudo angiográfico de artéria ilíaca interna direita, não foi observado ramo arterial na topografia usual de uterina, não sendo embolizado o lado direito.

Após procedimento de embolização, paciente cessou sangramento vaginal, sendo feita segunda tentativa de coleta de amostra de endométrio através de curetagem uterina semiótica em 12/05. Durante o procedimento paciente retorna com sangramento importante, e novamente histopatológico foi inconclusivo, com material fibrino necro-hemorrágico.

Em 21/05 foi submetida então a histeroscopia diagnóstica que evidenciou um endométrio sem alterações e massas de origem miometrial na parede anterior do útero, abaulando endométrio e deformando toda cavidade uterina. Realizada biópsia profunda de lesão, e estudo histopatológico diagnosticou sarcoma de estroma endometrial de baixo grau. Em estudo imuno-histoquímico houve a expressão de CD10 e receptores de estrogênio, corroborando o diagnóstico (Figura 3).

Paciente com doença avançada, com metástase a distância e alto risco cirúrgico devido a trombo extenso em veia cava, sendo optado por tratamento paliativo. Foi encaminhada para oncologista clínica e optado por realização de hormonioterapia com acetato de megestrol 160 mg/dia. Paciente mantém-se estável clinicamente, sem novos episódios de sangramento vaginal.

Discussão

O sarcoma uterino é um tumor maligno raro, e geralmente acomete mulheres jovens, entre 42 e 58 anos, sendo que em 10 a 25% das vezes acomete mulheres na pré-menopausa. ⁵ As manifestações clínicas mais comuns são dor pélvica e sangramento uterino anormal, que são também os mesmos sintomas dos leiomiomas, tumores benignos mais comuns no útero. ²

O sarcoma do estroma endometrial de baixo grau pode se manifestar como tumores intramurais ou submucosos com margens indefinidas. Também podem ter formato polipoide, crescendo e deformando a cavidade uterina. ⁶

Nos exames de imagens, os sarcomas também são similares ao leiomiomas. Ambos são nódulos focais no útero. Embora alguns sinais ecográficos, como ecogeneidade mista, necrose central, distribuição irregular de vasos ao Doppler e pico de velocidade sistólica alto, possam ser sugestivos de sarcomas, não são patognomônicos, podendo também ser encontrados nos miomas. ⁷ Sendo assim, o diagnóstico não é de fácil realização, sendo baseado na análise histológica do tumor.

O estudo histopatológico da lesão pode ser feito através da obtenção de uma amostra de tecido endometrial ou após uma histerectomia ou miomectomia de uma massa que presumivelmente se tratava de um leiomioma. Nas pacientes com sarcoma uterino obtém-se o diagnóstico a partir de amostra endometrial em 33 a 68% dos casos. Não há diferença na sensibilidade do diagnóstico entre as diferentes técnicas de obtenção de amostra endometrial: curetagem ou biópsia direta do endométrio a partir de histeroscopia. ⁸

No caso exposto a paciente encontra-se na faixa etária mais prevalente da doença e apresentou manifestação clínica mais comum de sangramento uterino anormal. A dificuldade diagnóstica fica evidente tanto pela demora em procurar atendimento, já sendo diagnosticada em fase avançada da doença, quanto pela necessidade de inúmeras abordagens e métodos cirúrgicos de investigação para se obter amostra satisfatória para estudo histológico e definição diagnóstica.

Histologicamente, o sarcoma endometrial de baixo grau é caracterizado por células estromais densamente uniformes com pleomorfismo celular mínimo, atipia nuclear leve e figuras mitóticas variáveis. ⁹ Geralmente se observa invasão miometrial e de vasos sanguíneos e linfáticos. O número de mitoses é variável, mas normalmente é baixa. ⁶

Para melhor definição diagnóstica e diferenciação entre os subtipos de sarcomas do estroma endometrial geralmente se utiliza de estudo imuno-histoquímico e análise de patologia molecular, sendo importante também essa análise para definição terapêutica adjuvante. A maioria dos tumores expressa receptores CD10 e WT1.¹⁰ Os tumores também podem ter expressão de receptores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), estrogênio e progesterona, assim como observado na paciente do caso clínico. A Ciclina D1 tem expressão nuclear heterogênea e variável em menos de 10% das células tumorais, sendo importante na distinção entre essas lesões e os sarcomas do estroma endometrial de alto grau.^{6,10}

O estadiamento do sarcoma de estroma endometrial é a mesma do leiomiossarcoma e segue a classificação da FIGO e TNM (Tabela 1), e representa o principal fator prognóstico dos tumores de baixo grau.¹⁰ As lesões tumorais podem se desenvolver em locais além do útero, como ovários, pelve, cavidade abdominal e também vulva e vagina.¹¹

Nas pacientes com diagnóstico de sarcoma do estroma endometrial, recomenda-se realização de exames de imagem de tórax, abdome e pelve para estadiamento e diagnóstico de metástases. O local mais comum de metástase são os ovários.¹² Os estadiamentos de FIGO I e II são os mais prevalentes, estando presente no momento do diagnóstico em cerca de 65% dos casos. As pacientes com estes estadiamentos apresentam uma sobrevida em 5 anos de mais de 90%, entretanto as paciente nas quais o diagnóstico é tardio, com estadiamento FIGO III ou IV, possuem sobrevida de 50% em 05 anos.³

Wu et al. propõe a criação de um nomograma no qual utiliza a combinação de variáveis independentes para estimar a sobrevida do paciente. As variáveis utilizadas foram idade, tamanho do tumor, estado civil, radioterapia,

quimioterapia, linfadenectomia e estadiamento FIGO do tumor. Os escores são aplicados de acordo com a importância de cada fator, e a soma desse escore determinará se o paciente é de baixo risco (<325), médio risco (325-359) e alto risco (≥ 360). O artigo conclui que o nomograma apresentou maior acurácia, boa utilidade clínica e maior precisão na predição de prognóstico em comparação com o sistema de estadiamento convencional.¹³

No caso apresentado a paciente já possuía metástase para ovários e pulmão, sendo então já classificada como FIGO IV e possuindo prognóstico reservado.

O tratamento de escolha é a histerectomia total com anexectomia bilateral.^{10,14} Os ovários são removidos já que a maioria dos tumores apresenta grande quantidade de receptores de esteróides e, também, devido ao fato da maioria das metástases serem do útero para o ovário.³ Caso tumores extrauterinos sejam diagnosticados nos exames de imagem ou no intraoperatório, deve-se avaliar a ressecção dos implantes metastáticos.¹⁴ Caso o diagnóstico de sarcoma do estroma endometrial seja realizado após uma histerectomia total devido a suspeição prévia de doença benigna, deve-se reabordar a paciente com realização de salpingooforectomia bilateral, principalmente se tumor positivo para receptores de hormônios ovarianos.¹⁴ O acometimento de linfonodos pélvicos e para-aórticos não tem influência no prognóstico, logo, não é recomendada a linfadenectomia de rotina.³ Shah et al. demonstrou em seu estudo que não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevida em 5 anos entre pacientes com linfonodo positivo e linfonodo negativo (86% vs. 95%).¹⁵ Sendo apenas indicada em caso de acometimento linfonodal em exames de imagem ou linfadenopatia observada no intra-operatório.¹⁶ A literatura recente relata que a taxa de metástase linfonodal está entre 7% e 9,9%, mais frequentemente localizada na pelve.¹⁷

Não há dados consistentes que provem que a quimioterapia adjuvante traga benefícios. Em um grande estudo observacional conduzido pelo National Cancer Database, as pacientes com sarcoma do estroma endometrial de baixo grau que foram submetidas a quimioterapia adjuvante não apresentaram aumento de sobrevida, apenas aquelas com a variante de alto grau.¹⁸

A expressão de receptores de estrogênio, progesterona e aromatase leva a crer que a terapia adjuvante com progestágenos, análogos de GnRH ou inibidores da aromatase possa ser efetiva, porém os estudos não foram conclusivos. Para tumores que não foram removidos com margem de segurança, a endocrinoterapia/hormonioterapia adjuvante é uma possibilidade terapêutica. No estudo de Dahhan et al, foi demonstrada taxa de remissão de 82% em 10 anos.¹⁹ Nas pacientes no estágio FIGO I, a diretriz do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), considera ideal fazer tratamento cirúrgico e acompanhamento, sem terapia adjuvante. A partir do estágio II, a endocrinoterapia deve ser indicada, associada a radioterapia, atuando na redução do risco de recorrência local.¹⁴ As drogas disponíveis para hormonioterapia são acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol ou inibidores da aromatase, como letrozol ou anastrozol.¹⁰ Também não há consenso quanto a duração da endocrinoterapia, porém há uma preferência por se manter por 05 anos.¹⁴

O seguimento incluirá exame físico a cada 3 meses nos primeiros 02 anos e, posteriormente, a cada 6 a 12 meses. Deve-se também realizar exames de imagem, de preferência, tomografia do tórax, abdome e pelve a cada 6 a 12 meses nos primeiros 05 anos de doença. Além disso, deve-se orientar mudança no estilo de vida, com perda de peso em obesos, estimular realização de atividade física, acompanhamento nutricional e cessação do tabagismo.¹⁴

O risco de recorrência no sarcoma endometrial de baixo grau corresponde a cerca de 10-20%, sendo comum nessa doença o aparecimento de recorrência tardia, em mais de 10-30 anos.²⁰ Apesar disso, não se recomenda seguimento com exames de imagem durante mais de 05 anos, devido ao aumento do risco de exposição a radiação.¹⁴ Os locais mais comumente afetados são vagina e pelve inferior, mas também pode-se ter metástases a distância para parede abdominal e pulmões.²⁰

Nas pacientes com metástase, virgens de tratamento, deve-se considerar a hormonioterapia como tratamento primário. Já nas pacientes submetidas a tratamento previamente que apresentam recorrência, deve-se realizar uma segunda linha de hormonioterapia associada a quimioterapia, sendo a doxorubicina a droga de escolha. O tratamento cirúrgico sempre deve ser

considerado, principalmente em caso de massa tumoral única.¹⁴ Apenas a cirurgia com ressecção completa dos tumores apresenta uma taxa de cura satisfatória e sobrevida prolongada.²¹

Conclusão

O sarcoma uterino e, mais especificamente, o sarcoma do estroma endometrial, são tumores malignos raros, e que se manifestam com sangramento uterino anormal e dor pélvica, devendo ser listados como diagnóstico diferencial nas pacientes que apresentarem esses sinais e sintomas.

Há uma dificuldade no diagnóstico, uma vez que na doença inicial é difícil de diferenciar em exames de imagens dos leiomiomas, condição benigna e mais prevalente. Dessa forma, é importante que em casos nos quais se observe achados diferenciados em ultrassonografia, ou caso paciente apresente quadro clínico atípico, com sintomas exacerbados, ou evolua de maneira inesperada, seja feita complementação de investigação com ressonância magnética e/ou estudo do endométrio.

Suspeição clínica, investigação adequada e diagnóstico precoce são de extrema importância para que esta neoplasia seja descoberta em um estágio inicial garantindo assim melhor prognóstico e sobrevida para a paciente.

Referências

1. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012 Jul;51(6):694-705.
2. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997 May;33(6):907-11
3. Thiel FC, Halmen S. Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma - a Review. *Oncol Res Treat* 2018;41(11):687-692.
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 4.ed. Lyon: IARC; 2014.
5. Tavassoli FA, Deville P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.3.ed. Lyon: IARC; 2003.
6. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol* 2015 May;68(5):325-32.
7. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 Dec;10(12):1188-98.
8. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, Yamashiro K, Kanemoto T, Kudo R. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004;67(1):33-9.
9. Oliva E, Zaloudek CJ, Soslow RA. Tumours of the uterine corpus: Mesenchymal tumors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4.ed. Lyon: IARC; 2014. p.136
10. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, et al. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015 Oct;75(10):1028-1042.

11. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology* 2018 Feb;50(2):162-177.
12. Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012 May;36(5):641-53.
13. Wu J, Zhang H, Li L, Hu M, Chen L, Xu B, Song, Q. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: A population-based analysis. *Cancer Communications*, 2020; 40(7), 301-312.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 1.2021. [acesso em 05 dez 2020]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
15. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (5): 1102–1108.
16. Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007 Jun;105(3):630-4.
17. Capozzi, V. A., Monfardini, L., Ceni, V., Cianciolo, A., Butera, D., Gaiano, M., & Berretta, R. Endometrial stromal sarcoma: A review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2020; 46(11), 2221–2236.
18. Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (1):61-70.
19. Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade

endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 May;144(1):80-4.

20. Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, Cui Q, Chen J, Lang J, Shen K. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol* 2014 Mar;132(3):654-60.

21. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 Dec;25(6):751-60.

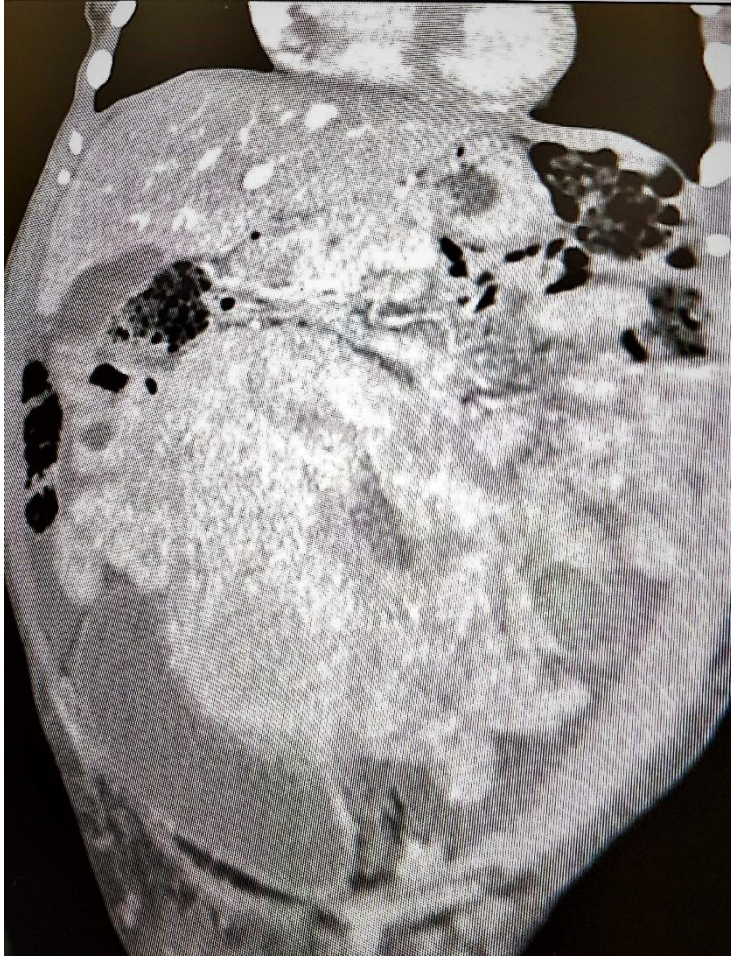


Figure 1. Tomography of the abdomen and pelvis with an enlarged and irregular uterus

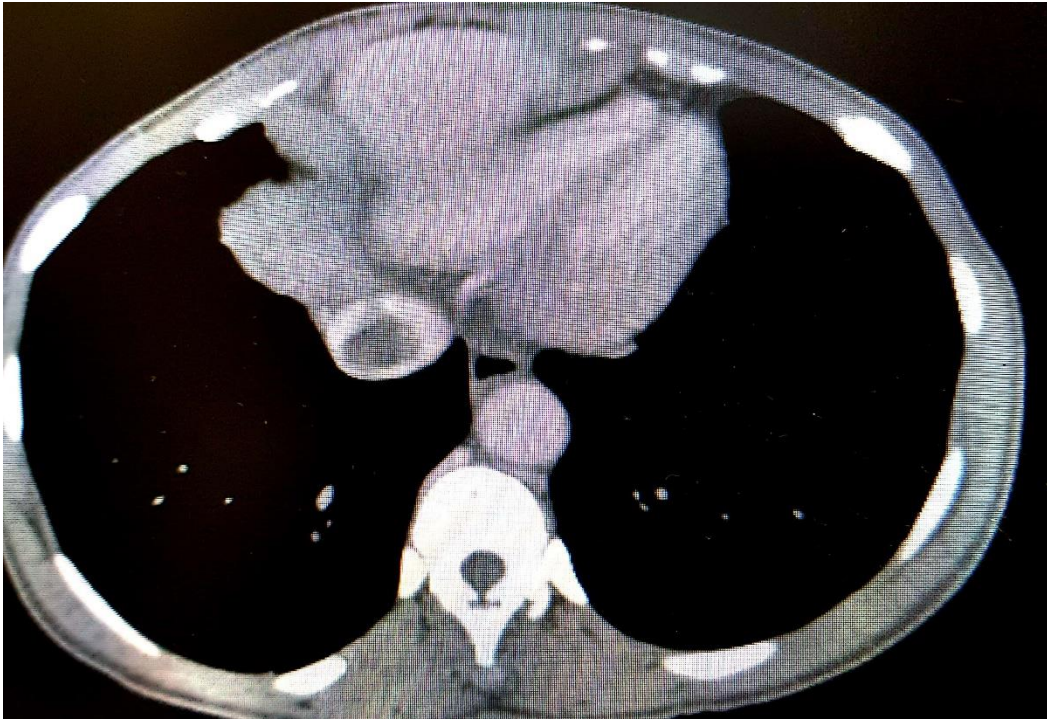


Figure 2. Chest tomography showing thrombus in the vena cava

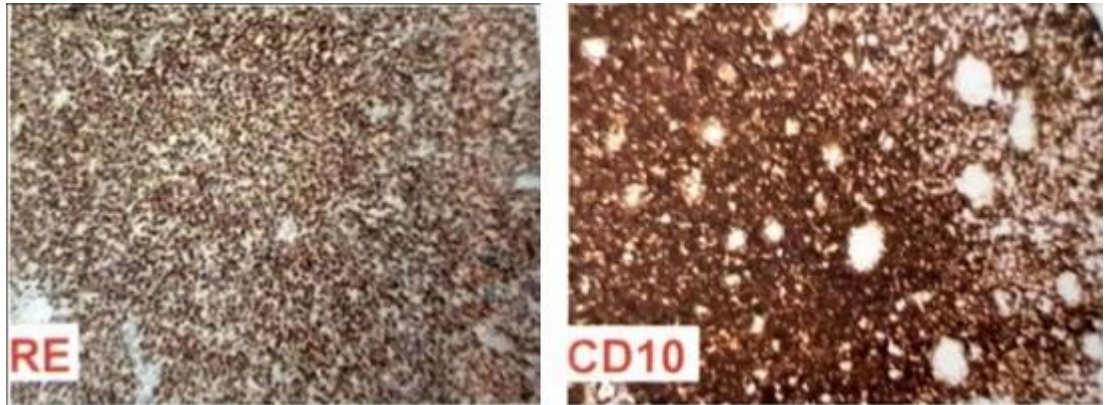


Figure 3. Immunohistochemistry with expression of estrogen and CD10 receptors

Table 1. FIGO / TNM stage for leiomyosarcomas and low-grade endometrial stromal sarcoma

TNM STAGE	FIGO STAGE	DEFINITION
T1	I	Tumor limited to the uterus
T1a	IA	Tumor 5 cm or less in the larger diameter
T1b	IB	Tumor more than 5 cm
T2	II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	IIA	Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor involves other pelvic tissues
T3	III	Tumor infiltrates abdominal tissues
T3a	IIIA	One site
T3b	IIIB	More than one site
N1	IIIC	Regional lymph node metastasis
T4	IVA	Tumor invades bladder or rectum
M1	IVB	Distant metastasis

