UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

LIDIA ALMEIDA MENDONÇA

TUMOR MÜLLERIANO MISTO MALIGNO UTERINO: ESTUDO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS EM UMA SÉRIE DE CASOS

ARACAJU-SE
2018

LIDIA ALMEIDA MENDONÇA

TUMOR MÜLLERIANO MISTO MALIGNO UTERINO: ESTUDO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS EM UMA SÉRIE DE CASOS

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof.º Dr.º Hugo Leite de Farias Brito

ARACAJU-SE
2018

TUMOR MÜLLERIANO MISTO MALIGNO UTERINO: ESTUDO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS EM UMA SÉRIE DE CASOS

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

_____

Autora: Lidia Almeida Mendonça

_____

Orientador: Prof.º Dr.° Hugo Leite de Farias Brito

TUMOR MÜLLERIANO MISTO MALIGNO UTERINO: Estudo de Parâmetros Clínicos e Morfológicos em uma Série de Casos

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em:_____de _____de_____

BANCA EXAMINADORA

_____
Universidade Federal de Sergipe

_____
Universidade Federal de Sergipe

_____
Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

À minha mãe, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Por ser meu alicerce e ter me guiado sempre no melhor caminho.

Ao meu irmão, ao meu pai, às minhas avós, aos meus tios e tias, aos meus primos e amigos, pelo carinho e apoio, e por sempre acreditarem no meu potencial.

À Universidade Federal de Sergipe, seu corpo docente, direção e administração, que me deram subsídios para que eu concluísse minha graduação.

Ao meu orientador, Drº Hugo Leite de Farias Brito, pela oportunidade de participar deste trabalho e pela sua imensa disponibilidade durante este tempo.

À equipe do SOLIM, pela colaboração.

Por fim, muito obrigada a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram com esta etapa da minha vida.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Aparência macroscópica do tumor, evidenciando suas grandes dimensões e invasão do canal cervical.....50
Figura 2. Aspecto histológico, mostrando o componente bifásico da neoplasia.....51
Figura 3. Aspecto histológico, com presença de componente heterólogo condrossarcomatoso.....52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas das pacientes com diagnóstico de carcinossarcoma.....48
Tabela 2. Características anatomopatológicas dos carcinossarcomas.....49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
AJCC	American Joint Committe on Cancer
DM	Diabetes Mellitus
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de Massa Corpórea
TMMM	Tumor Mülleriano Misto Maligno
TRH	Terapia de Reposição Hormonal

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA 9
1.1 Introdução ao Câncer de Corpo Uterino 9
1.2 Aspectos epidemiológicos do Câncer de Corpo Uterino 10
1.3 Fatores de risco associados ao Câncer de Corpo Uterino 12
1.4 Classificação histológica e aspectos anatomopatológicos 13
1.5 Estadiamento anatomopatológico 15
1.6 Diagnóstico 16
1.7 Aspectos terapêuticos 18
1.8 Prognóstico 19
1.9 Tumor Mülleriano Misto Maligno 20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24
2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO 27
3 ARTIGO ORIGINAL 39
RESUMO 40
ABSTRACT 41
INTRODUÇÃO 42
DESCRIÇÃO DOS CASOS 43
DISCUSSÃO 44
CONCLUSÕES 47
TABELAS E FIGURAS 48
REFERÊNCIAS 53

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Introdução ao Câncer de Corpo Uterino

O câncer de corpo uterino tem origem no endométrio (em 90% dos casos) ou no miométrio. O aumento da incidência dessa neoplasia, assim como ocorre com a maior parte das doenças malignas, tem relação com a mudança no perfil sociodemográfico que vem ocorrendo na população mundial nas últimas décadas, no que se refere ao aumento da expectativa de vida global, à mudança do comportamento reprodutivo das mulheres e ao aumento da prevalência de doenças crônicas, como a obesidade (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; INCA, 2014; TORRE et al, 2015).

Suas maiores taxas de incidência ocorrem nos países industrializados, sobretudo na América do Norte e Europa Ocidental (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011). Nos Estados Unidos, o câncer de corpo uterino representa uma doença prevalente no sexo feminino, sendo a quarta neoplasia mais frequente, perdendo apenas para os tumores de mama, cólon e pulmão. Apesar da alta prevalência no mundo desenvolvido, a mortalidade por essa neoplasia vem apresentando tendência de queda (ACS, 2017; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016). No Brasil, a doença representa a sexta neoplasia mais prevalente no sexo feminino e a décima em número de óbitos. Foi estimada a ocorrência de 6.950 novos casos em 2016, o que corresponde a 3,4% dos casos novos de câncer (INCA, 2017).

A maioria dos casos está representada por adenocarcinomas do endométrio, que apresentam dois padrões morfológicos mais frequentes: o tipo endometrioide e o tipo seroso. Essa diferenciação é baseada em parâmetros morfológicos, clínicos e prognósticos da doença, além de apresentarem distintos marcadores biológicos que auxiliam no seu diagnóstico histológico (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011).

O adenocarcinoma endometrioide (Tipo I) é o tipo histológico mais comum, correspondendo a 85% dos casos. Desenvolve-se em mulheres com condições clínicas associadas a hiperestrogenismo e tem como principais fatores de risco a obesidade e a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa. É comum a neoplasia ser precedida ou estar associada ao quadro de hiperplasia do endométrio, que é considerada uma lesão histológica precursora do adenocarcinoma endometrioide. Este tipo apresenta bom prognóstico, com sobrevida global ao redor de 80% (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; de JONG et al, 2011).

O Adenocarcinoma seroso (Tipo II) geralmente ocorre em mulheres com idade mais avançada em relação ao tipo endometrioide, que desenvolveram atrofia do endométrio e sem história de hiperestrogenismo prévio. São tumores mais agressivos, com tendência a disseminação para a cavidade peritoneal através dos óstios tubários e maior mortalidade global. As alterações moleculares são distintas nos dois tipos, com predomínio de mutação no gene PTEN nos tumores endometrioides e mutação no gene p53 nos serosos (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; de JONG et al, 2011).

Tumor Mülleriano Misto Maligno ou Carcinossarcoma é neoplasia rara do endométrio, constituindo ao redor de 2% a 5% das neoplasias malignas do corpo uterino. Ocorre mais frequentemente em mulheres na pós-menopausa e apresenta comportamento clínico agressivo (CHEN et al, 2017). Por definição, o diagnóstico de Carcinossarcoma depende da identificação de dois componentes distintos na neoplasia: epitelial e mesenquimal, ambos malignos. O componente epitelial geralmente exibe aspecto de um carcinoma de alto grau do tipo seroso, sendo comum um padrão misto, com áreas de aspecto endometrioide, mucinoso e seroso entremeadas. O componente mesenquimal pode ser homólogo, semelhante a um sarcoma estromal de alto grau ou leiomiossarcoma uterino ou heterólogo, com tecido muscular esquelético, cartilaginoso ou ósseo maligno (rabdomiossarcoma-símile, condrossarcoma-símile e osteossarcoma-símile) (de JONG et al, 2011; TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012).

Os carcinossarcomas do endométrio, embora raros, apresentam importância clínica devido ao pior prognóstico quando comparados com os tumores mais frequentes, incluindo adenocarcinomas endometrioides pouco diferenciados e carcinomas serosos do endométrio. A maior parte dos casos descritos ocorre em países desenvolvidos da América do Norte e Europa. No nosso país, devido à sua raridade, ainda são escassos os estudos sobre a doença. Tendo em vista sua importância clínica, propomos a realização deste trabalho, que tem como objetivo descrever as características morfológicas e clínicas em uma série de casos de carcinossarcomas do endométrio. Com isso, pode-se corroborar dados previamente observados e, possivelmente, contribuir com políticas que visem à prevenção e diagnóstico mais precoce dessa doença.

1.2 Aspectos epidemiológicos do Câncer de Corpo Uterino

O câncer do corpo uterino é dividido em câncer do endométrio, que corresponde à maior parte dos casos (95%) e em sarcomas uterinos, que perfazem 3 a 5% do total de

neoplasias malignas desse órgão (TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012). Essa neoplasia, assim como outros tipos de câncer, vem apresentando uma tendência mundial de aumento do numero de casos. Essa característica tem relação com as mudanças no perfil sociodemográfico da população, no que se refere ao aumento da expectativa de vida, da incidência de doenças crônicas, como obesidade, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), à mudança no comportamento reprodutivo das mulheres, caracterizada pela queda das taxas de natalidade, e, por fim, ao uso crescente de terapias de reposição hormonal (TRH) para controle dos sintomas da menopausa (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; INCA, 2014; TORRE et al, 2015).

Segundo o Global Cancer Statistics, é a 6ª neoplasia mais comum no sexo feminino, tendo sido responsável por 320 mil novos casos de câncer do corpo do útero em 2012 (TORRE et al, 2015; INCA, 2017). Apesar de possuir altas taxas de incidência, sobretudo nos países industrializados, os índices de mortalidade por essa neoplasia vêm decrescendo mundialmente desde década de 1960, resultado do desenvolvimento de medidas de detecção precoce e terapêuticas mais eficazes, levando a maiores índices de cura da doença. Sua taxa de mortalidade mundial é de 4,1 óbitos a cada 100.000 habitantes, considerada pequena em relação a outras neoplasias prevalentes. Em 2012, 76 mil mulheres morreram por câncer de corpo do útero, correspondendo a 2,1% das causas de morte por câncer nesse ano (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; FELIX et al, 2010; TORRE et al, 2015).

Essa neoplasia apresenta elevadas taxas de incidência nos países industrializados, sobretudo da Europa Ocidental e América do Norte, o que tem relação direta com a maior prevalência dos fatores de risco associados à doença, em comparação com os países subdesenvolvidos. Enquanto a taxa de incidência nos países em desenvolvimento foi de 5,5 por 100.000 mulheres em 2012, no mundo desenvolvido a doença atingiu 14,7 a cada 100.000 mulheres no mesmo ano (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; FEBRASGO, 2012; TORRE et al, 2015).

Nos Estados Unidos, apresenta grande importância por ser o 4º câncer mais incidente no sexo feminino, perdendo apenas para os tumores de mama, cólon e pulmão. Segundo dados da Associação Americana de Câncer, o país conta com uma taxa de incidência de 26 por 100.000 mulheres, com 40.000 novos casos diagnosticados por ano. Em 2015, 727 mil pessoas viviam com a doença no país, acometendo, sobretudo, mulheres na pós-menopausa, na faixa etária entre 55 e 74 anos de idade (ACS, 2017; NOONE et al, 2017).

No Brasil, o câncer de corpo do útero é a 7º neoplasia mais prevalente entre as mulheres e o 10º em número de óbitos. Para o biênio 2018-2019, são estimados 6.600 novos

casos, o que corresponde a 3,4% do total de casos novos de câncer (INCA, 2017). Segundo o Registro de Câncer de Base Populacional, as maiores taxas de incidência anuais, por 100 mil mulheres, foram encontradas em Jaú, Porto Alegre e Goiânia, com 10,1, 8,0 e 7,8, respectivamente, e a menor foi observada em Belém, com 2,3. Em Aracaju-SE, estima-se uma incidência de 6,12 casos por 100 mil mesmo ano. A doença acomete mulheres acima de 50 anos, sendo a média de idade de 61 anos ao diagnóstico (FEBRASGO, 2012; INCA, 2014).

De acordo com a classificação histológica, a prevalência do câncer de endométrio do tipo I é significativamente maior do que o tipo II, perfazendo 85% dos diagnósticos. Apesar de representar apenas 15 % do total de casos, maior mortalidade é associada com o câncer de tipo II, por ser muito mais agressivo, sendo responsável por 47% do total de óbitos por essa doença (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; FELIX et al, 2010; HAMILTON et al, 2006).

A raça é um importante preditor de mortalidade por câncer de endométrio. Enquanto a incidência em mulheres negras tende a ser menor do que nos outros grupos raciais, as taxas de mortalidade e de recorrências da doença são significativamente maiores entre as negras. Essa diferença é explicada pela maior proporção de tipos histológicos de pior prognóstico - incluindo o câncer de tipo II e os carcinossarcomas – e, também, pelo maior número de tumores de grau avançado ao diagnóstico nesse grupo racial (ELSHAIKY et al, 2013; JAMISON et al, 2012; NOONE et al, 2017; SMOTKIN et al, 2012).

1.3 Fatores de risco associados ao Câncer de Corpo Uterino

O câncer de corpo do útero, de forma específica o câncer endometrial do tipo I, é relacionado com condições que aumentam a exposição do tecido uterino aos hormônios estrogênios. Estes fatores são a nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, uso de TRH na pós-menopausa, obesidade, DM, HAS e algumas patologias ginecológicas como os tumores secretores de estrógenos, a síndrome dos ovários policísticos e a anovulação crônica. Dentre estes fatores, a obesidade é considerada o mais importante, sendo um fator de risco independente (NETO, 2010; FELIX et al, 2010; INCA, 2017; SINGH, 2014). O uso de tamoxifeno para terapêutica hormonal do câncer de mama também é considerado fator de risco, pois seus metabólitos agem como análogos do estrogênio sobre o endométrio (ACS, 2017; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011). Condições que contrapõem a ação estrogênica, como gravidez e uso de anticoncepcional oral, são fatores protetores para a doença (ACS, 2017).

Em relação ao câncer de endométrio do tipo II, o perfil de fatores de risco não parece ser mediado pela ação estrogênica. São condições predisponentes para este tipo histológico a idade mais avançada, - média de idade de 68 anos, enquanto o câncer do tipo I tem uma média de idade de 61 anos - multiparidade, índice de massa corpórea (IMC) baixo e raça negra. História prévia de radiação pélvica e tumores primários adicionais, como o de mama, ovário e intestino, também são fatores relacionadas a esse tipo histológico (FELIX et al, 2010; INCA, 2017).

Outros fatores de risco para câncer de endométrio são a hereditariedade, a história familiar de câncer de mama ou colorretal e algumas síndrome genéticas familiares, como síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não polipoide), caracterizada por defeitos nos mecanismos de reparo do DNA (NETO, 2010; ACS, 2017; INCA, 2014). O status menopausal também é importante e se relaciona com o tipo histológico, pois enquanto a grande maioria dos tumores do tipo II é diagnosticada na pós-menopausa, grande proporção dos tumores do tipo I têm início ainda no período pré ou perimenopausal (FELIX et al, 2010). Hábitos de vida desfavoráveis, como o sedentarismo, a má alimentação e o tabagismo também se configuram como fatores de risco (INCA, 2017; TORRE et al, 2015).

1.4 Classificação histológica e aspectos anatomopatológicos

O câncer do corpo uterino, na maior parte dos casos, tem origem no endométrio, sendo representado pelos adenocarcinomas do endométrio (em 90% dos casos), enquanto os demais se originam no miométrio ou no tecido conjuntivo do útero – são os chamados sarcomas uterinos (CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; INCA, 2014). Os adenocarcinomas do endométrio foram classificados inicialmente por Bokhman em 1983 em dois tipos histológicos, com base nas diferenças clínicas, morfológicas e prognósticas que apresentam, e essa classificação permanece até os dias de hoje: os adenocarcinomas do tipo I e do tipo II (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; de JONG et al, 2011).

Os adenocarcinomas do tipo I ou endometrioides correspondem a 80 a 90% dos tumores do endométrio, e ocorrem em mulheres no período pré ou perimenopausal com condições associadas a hiperestrogenismo, como obesidade, nuliparidade e uso de TRH. Esse tipo histológico possui como lesão precursora a hiperplasia atípica do endométrio, que se desenvolve devido à exposição prolongada aos hormônios estrogênios, e, quando presente, apresenta um risco de progressão para neoplasia maligna de cerca de 29%. A análise

anatomopatológica revela um padrão glandular confluente ou cribriforme, papilífero ou infiltrativo, podendo ser encontradas áreas de diferenciação escamosa. São caracterizados pelo comportamento pouco agressivo, sendo em geral moderadamente diferenciados, com invasão superficial do miométrio, baixo grau de malignidade e ausência de disseminação metastática, levando a um prognóstico favorável na maioria dos casos (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; FELIX et al, 2010; INCA, 2017; NETO, 2010; WHO, 2014b).

Os adenocarcinomas do tipo II, por sua vez, correspondem aos restantes 10 a 20% dos tumores do endométrio, e são representados pelo carcinoma seroso-papilífero e pelo carcinoma de células claras. Esses tumores podem se apresentar com padrão glandular, sólido ou papilífero, geralmente com células de formato poligonal, com elevada atipia nuclear e alto índice mitótico. Corpos psamomatosos podem ser encontrados. Os tumores de células claras se caracterizam também pelo citoplasma tipicamente claro e eosinofílico (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; INCA, 2017; NETO, 2010; WHO, 2014b).

Ao contrário do tipo endometrioide, os adenocarcinomas do tipo II não apresentam relação com a exposição a estrogênios e se desenvolvem a partir do endométrio atrófico, que progride para a lesão precursora do tumor, o carcinoma intraepitelial endometrial. Ocorrem tipicamente em pacientes de idade mais avançada (em média cinco anos mais velhas do que aquelas com carcinoma endometrioide), multíparas, de raça não branca e no período pós-menopausal. São caracterizados pelo prognóstico reservado, pois são em geral tumores pouco diferenciados, de alto grau histológico e com elevada propensão à disseminação regional e metastática, sendo diagnosticados frequentemente em estádios avançados (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; FELIX et al, 2010; INCA, 2017).

Existe um sistema de classificação dos carcinomas endometriais baseado no padrão arquitetural da neoplasia, criado com o objetivo de estabelecer prognóstico e nortear esquemas terapêuticos. Segundo essa classificação, os tumores de grau 1 (G1) são aqueles que apresentam menos de 5% de componente sólido, os de grau 2 (G2) possuem de 6 a 50% desse padrão e aqueles tumores que apresentam mais de 50% de padrão sólido são considerados grau 3 (G3). Os tumores G3 associam-se a um comportamento mais agressivo (WHO, 2014b).

É cada vez mais conhecida a relação de mutações genéticas específicas com as características tumorais e o perfil prognóstico dos adenocarcinomas endometriais. Esses genes regulam os mecanismos de proliferação celular e supressão tumoral, e estão sendo cada vez mais estudados na tentativa de se determinar melhores respostas a terapêuticas específicas. A expressão de receptores hormonais de estrógeno e progesterona, por exemplo, são implicados com tumores de baixo grau e pouco agressivos, sendo mais frequentes nos adenocarcinomas

do tipo I. A mutação do gene p53, por sua vez, relaciona-se a tumores de pior prognóstico (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011).

O perfil molecular difere a depender do tipo histológico. As principais alterações genéticas nos adenocarcinomas endometrioides são as mutações dos genes de reparo MLH1/MSH2, mutações dos genes PTEN e K-ras, defeito na via de sinalização Wnt/beta-catenina e instabilidade de microssatélite, além da expressão de receptores hormonais. Já nos adenocarcinomas serosos, predominam a mutação do gene p53, perda de expressão do p16 e amplificação do gene HER2/neu. Os carcinomas de células claras são classificados como tumores do tipo II pelas suas características clínicas e prognósticas, semelhantes aos tumores serosos, mas exibem marcadores moleculares comuns a ambos os tipos histológicos, o que sugere uma via patogênica distinta (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; de JONG et al, 2011).

Como já mencionado, além dos adenocarcinomas, existem também os tumores malignos do miométrio ou do tecido conjuntivo do útero - os sarcomas uterinos. Estes tumores representam 1% de todas as neoplasias malignas do trato genital feminino, sendo os mais frequentes o leiomiosarcoma, o sarcoma do estroma endometrial e os sarcomas indiferenciados. Apesar de sua raridade, são importantes devido às suas altas taxas de letalidade, somando 26% de todas as mortes causadas por neoplasias uterinas. (TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012; SCHUNEMANN et al, 2012; PRAT e MBATANI, 2015). Outra entidade nosológica é a dos tumores Müllerianos Mistos Malignos ou Carcinossarcomas, que pertenciam ao grupo dos sarcomas uterinos, mas passaram a ser reclassificados em um grupo de tumores mistos, devido ao seu padrão histopatológico distinto, caracterizado pela presença dos componentes epitelial e mesenquimal, ambos malignos (PRAT e MBATANI, 2015; de JONG et al, 2011).

1.5 Estadiamento anatomopatológico

O estadiamento anatomopatológico tem a finalidade de definir a extensão do câncer no organismo, através da determinação de parâmetros como o tamanho do tumor no órgão primário, a presença de disseminação para tecidos adjacentes, invasão linfovascular e metástases à distância. O objetivo do estadiamento é estimar a evolução da doença, a resposta à terapêutica e o prognóstico, tendo em vista que tumores de mesmo estádio tendem a apresentar características semelhantes. O modelo de estadiamento mais utilizado é o TNM, que leva em consideração a extensão do tumor no sítio primário (T), a disseminação para

cadeias linfáticas (N) e metástases à distância (M). Esses parâmetros são agrupados em combinações pré-estabelecidas para se determinar o estágio do tumor (ACS, 2016; INCA, 2017).

Existem dois sistemas validados para o estadiamento do câncer de endométrio, o sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o da American Joint Committe on Cancer (AJCC), que levam em conta basicamente os mesmos princípios (ACS, 2016). Foi definido que o estadiamento do câncer do endométrio é cirúrgico, devendo ser realizado após histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica, além de citologia do lavado peritoneal, seguidas da análise anatomopatológica da peça operatória (NETO, 2010; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011). Segue o estadiamento, segundo a FIGO (2014):

> Estádio IA (T1AN0M0): tumor limitado ao endométrio ou até metade da espessura do miométrio;
>
> Estádio IB (T1BN0M0): tumor com invasão maior que a metade da espessura do miométrio, mas restrito ao corpo uterino;
>
> Estádio II (T2N0M0): tumor invadindo o estroma cervical, mas não excedendo os limites do útero;
>
> Estádio IIIA (T3AN0M0): tumor com disseminação para a camada serosa do útero e/ou os anexos (tubas uterinas e ovários).
>
> Estádio IIIB (T3BN0M0): tumor com disseminação para a vagina e/ou o paramétrio.
>
> Estádio IIIC1 (T1-T3N1M0): metástase para linfonodos pélvicos, sem disseminação para linfonodos para-aórticos ou órgãos distantes.
>
> Estádio IIIC2 (T1-T3N2M0): metástase para linfonodos para-aórticos, sem disseminação para órgãos distantes.
>
> Estádio IVA (T4N0-2M0): tumor com invasão da mucosa do intestino ou da bexiga. Pode haver disseminação linfática, mas sem invasão para órgãos distantes.
>
> Estádio IVB (T1-3N0-2M1): metástases para órgãos distantes, incluindo metástases intra-abdominais e/ou para linfonodos inguinais (NETO, 2010; ACS, 2016; FIGO, 2014).

1.6 Diagnóstico

O diagnóstico do câncer do endométrio deve ser suspeitado pela história clínica da paciente na pós-menopausa, com a pesquisa de fatores de risco e sintomas da doença e o exame físico geral e pélvico, e confirmado através de exames de imagem e o exame

anatomopatológico da biópsia do endométrio (ACS, 2016; TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012).

O sintoma mais comum é o sangramento vaginal, que se apresenta em 90% das mulheres com câncer de endométrio e é o sinal mais precoce da doença, sendo que, se o diagnóstico for realizado logo após o surgimento desse sintoma, a doença estará restrita ao útero em 75% dos casos, tendo altas chances de cura e taxas de sobrevida de 80 a 85% no período de cinco anos. Por isso, é fundamental a suspeição do câncer na presença de sangramento anormal, sobretudo na pós-menopausa (NETO, 2010; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; FEBRASGO, 2012). Outro sintoma que pode ocorrer é o corrimento vaginal anormal. Dor em região pélvica, sensação de "massa" no abdome e perda de peso não intencional também podem ser sinais da neoplasia, no entanto, geralmente já ocorrem em estádios avançados da doença (ACS, 2016). Podem ocorrer também sintomas ocasionados pelas metástases do tumor inicial, sendo os principais sítios de disseminação a pélvis, a cúpula vaginal e os pulmões (NETO, 2010; FEBRASGO, 2012).

A ultrassonografia transvaginal é considerada o exame de primeira linha para avaliação de alterações no endométrio, sendo indicada em mulheres com sangramento vaginal anormal e como método de rastreamento anual naquelas que apresentam fatores de risco para o câncer. A finalidade principal do exame é mensurar a espessura da camada endometrial, sendo que, quando este valor é menor do que quatro milímetros, não há indicação de avaliação adicional do órgão, a não ser que existam fatores de risco importantes ou recorrência do sangramento. O espessamento maior do que quatro milímetros, por outro lado, indica a necessidade de biópsia para estudo histológico do endométrio, a fim de se determinar se esse achado se trata de uma hiperplasia simples, uma hiperplasia atípica ou mesmo um câncer de endométrio, sendo os dois últimos diagnósticos indicativos de histerectomia (NETO, 2010; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011; TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012).

O exame mais indicado para a realização da biópsia do endométrio é a vídeo-histeroscopia, método que permite a visualização direta da cavidade uterina e apresenta as vantagens de ser pouco invasivo e com baixas taxas de complicações, podendo ser feito ambulatorialmente. Como alternativa à vídeo-histeroscopia, no caso de não disponibilidade desse exame, deve se proceder à curetagem uterina (NETO, 2010; ACS, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011).

Depois de feito o diagnóstico de câncer do endométrio, a paciente deve ser submetida a determinados exames com o objetivo de avaliar a disseminação da doença no organismo, o

que é importante na determinação do estadiamento do tumor e da modalidade terapêutica mais adequada. Entre esses exames, inclui-se a radiografia de tórax, que avalia metástases pulmonares; tomografias de tórax, abdome e pelve; e ressonância magnética nuclear, que, além de detectar metástases à distância, tem elevada acurácia na avaliação da invasão tumoral no miométrio, em estruturas pélvicas adjacentes ao útero e o aumento de linfonodos pélvicos. O PET-scan não é um exame feito rotineiramente, mas pode ser útil em alguns casos de tumores avançados, para a detecção mais precisa de metástases. O CA-125 é um marcador tumoral sérico que se encontra elevado em mulheres com câncer de endométrio, podendo ser solicitado antes do início do tratamento, como uma base para comparar medições futuras, e após o tratamento, na avaliação da resposta ou de recidivas da doença (NETO, 2010; ACS, 2016; TROPÉ, ABELER e KRISTENSEN, 2012).

1.7 Aspectos Terapêuticos

O tratamento do câncer de endométrio é baseado atualmente em três pilares: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A cirurgia consiste no tratamento padrão do câncer de endométrio, sendo recomendada independentemente do tipo histológico ou de marcadores imunohistoquímicos, e consiste na histerectomia total associada à salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica e para-aórtica seletiva (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011). Estudos recentes mostram que a linfadenectomia em pacientes com tumores de estádios iniciais, apesar de ter papel no estadiamento, não leva à melhora da sobrevida ou à redução das taxas de recorrência nessas pacientes (FEBRASGO, 2012).

A abordagem terapêutica a ser realizada no pós-operatório, seja a radioterapia, a quimioterapia ou a combinação de ambos, deve ser individualizada e baseada na estratificação de risco da doença. Essa avaliação é feita através do estadiamento anatomopatológico do tumor e da análise de outros fatores prognósticos, como o tipo histológico, o grau de diferenciação tumoral e, também, a idade e a opção da paciente (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016).

A radioterapia é uma técnica amplamente realizada no câncer de endométrio e que tem como objetivo o controle das recidivas locorregionais, podendo ser feita através da radiação pélvica ou da braquiterapia de fundo vaginal, técnica que tem como vantagem a menor ocorrência de efeitos colaterais. Esta abordagem é indicada como terapia adjuvante de pacientes com tumores a partir do estádio II ou com elevado grau histológico (2 ou 3). É

também indicada como terapia de resgate em caso de recidivas locais e como opção de tratamento paliativo da doença metastática. Não é recomendado em tumores em estádios iniciais (IA ou IB) na ausência de fatores de risco para recorrência, por não levar a aumento de sobrevida nesses casos (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; FEBRASGO, 2012).

O tratamento com quimioterapia, por sua vez, é recomendado para tumores de estádios avançados (III ou IV), e no tratamento de metástases extra-abdominais. Apesar da boa resposta, essa terapêutica tem como consequência a ocorrência de efeitos adversos importantes, sobretudo hematológicos, gastrintestinais, cardiovasculares e neurológicos, levando a uma alta morbimortalidade (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; FEBRASGO, 2012; WOLFSON et al, 2018).

O seguimento das pacientes deve ser realizado com consultas periódicas (a cada três ou quatro meses) nos primeiros três anos após o término do tratamento, pois é nesse período que ocorrem a maior parte das recidivas. Após isso, o acompanhamento é feito com consultas semestrais até o quinto ano e, a partir de então, com consultas anuais. As consultas de reavaliação devem ser baseadas na avaliação clínica da paciente e na solicitação de exames complementares de forma dirigida (NETO, 2010; FEBRASGO, 2012).

Tem grande potencial o desenvolvimento de terapêuticas individualizadas para o câncer de endométrio, através da aplicação de marcadores imunohistoquímicos com capacidade de predizer o nível de resposta do tumor a determinado tratamento. Com isso, seria possível diferenciar tumores de “bom prognóstico”, que responderiam a terapêuticas menos tóxicas, daqueles de “mau prognóstico”, com indicação de uma abordagem mais agressiva. No entanto, os estudos ainda se encontram em andamento (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016).

1.8 Prognóstico

A análise dos fatores de prognóstico do câncer do endométrio é fundamental para predizer a possibilidade de recorrência do tumor, a sobrevida da paciente e a necessidade de terapias adjuvantes (FEBRASGO, 2012).

Os principais fatores relacionados a um pior prognóstico no câncer de endométrio são o tipo histológico, o estádio anatomopatológico no momento do diagnóstico e o grau de diferenciação da neoplasia (NETO, 2010; ELSHAIKH et al, 2013; FEBRASGO, 2012). O tipo histológico endometrioide possui melhores taxas de sobrevida em 5 anos (77%) em

relação aos tumores não endometroides (taxa de 57%), como o carcinoma papilar seroso e o de células claras (HAMILTON et al, 2006; de JONG et al, 2011). Em relação ao estadiamento no momento do diagnóstico, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 94,9% para tumores localizados, 68,6% para tumores com disseminação regional e 16,2% na presença de metástases à distância (NOONE et al, 2017).

Outros fatores de mau prognóstico para o câncer de endométrio são a idade avançada da paciente (maior que 60 anos), o tamanho do tumor (maior que 2 cm), a profundidade da invasão miometrial, a extensão para colo uterino ou anexos e a presença de metástases linfonodais ou à distância (NETO, 2010; BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016). Na presença de comprometimento linfonodal, as taxas de sobrevida do tumor atingem valores que variam de 44 a 52% (FEBRASGO, 2012). A raça negra sempre foi associada à ocorrência de tumores mais agressivos e de prognóstico mais reservado, mas estudos mais recentes mostraram que a raça não pode ser considerada um fator independente de prognóstico (ELSHAIKH et al, 2013; SMOTKIN et al, 2012).

Mais recentemente, os estudos imunohistoquímicos do carcinoma endometrial têm demonstrado a relações de marcadores tumorais com o prognóstico. A expressão da proteína p53 é o marcador mais relacionado com pior sobrevida das pacientes. A ausência de receptor de progesterona também é associada a um pior prognóstico (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CAIRO, URBAM e SIMÕES, 2011).

1.9 Tumor Mülleriano Misto Maligno

O Tumor Mülleriano Misto Maligno, também denominado Carcinossarcoma do endométrio, é uma neoplasia rara do trato genital feminino, representando 2 a 5% dos tumores uterinos (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016). O carcinossarcoma é um tumor misto composto por dois componentes histológicos malignos: um componente epitelial e um componente mesenquimal. O componente epitelial é frequentemente de alto grau, como o tipo papilar seroso, o de células claras ou outro tipo histológico pouco diferenciado, em cerca de 2/3 dos casos, ou corresponde ao tipo endometrioide, em aproximadamente 1/3 (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; de JONG et al, 2011; PRAT e MBATANI, 2015).

O componente mesenquimal é também de alto grau e pode ser homólogo ou heterólogo. O componente homólogo corresponde a um tipo histológico com células já existentes no tecido endometrial, como o sarcoma do estroma endometrial, o leiomiossarcoma

ou o sarcoma indiferenciado. O componente heterólogo, por sua vez, contém elementos não originários do endométrio, podendo ser representado por um rabdomiossarcoma, condrossarcoma, osteossarcoma ou um lipossarcoma, nesta ordem de frequência. As proporções dos componentes epitelial e mesenquimal são variáveis (ADASHI et al, 2016; CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; GUPTA, DUDDING e SMITH, 2012; SINGH, 2014). Macroscopicamente, esses tumores formam grandes massas polipoides, que frequentemente preenchem toda a cavidade uterina, podendo se protuir através do canal cervical, sendo comuns áreas de necrose e hemorragias (WHO, 2014b).

Tradicionalmente, os carcinossarcomas eram classificados como um subtipo de sarcoma uterino, devido, sobretudo, ao seu grau de agressividade semelhante em relação aos sarcomas. No entanto, a classificação mais recente da OMS os inclui no grupo de tumores mistos, devido à sua característica bifásica (WHO, 2014a). Foram levantadas várias hipóteses que explicassem a origem dessa neoplasia, como as teorias “monoclonal” e a “biclonal”, sendo que a explicação mais aceita atualmente é teoria “conversiva”, que define essas neoplasias como carcinomas do endométrio, isto é, de origem monoclonal epitelial, que sofreram o processo de metaplasia sarcomatosa, dando origem assim ao componente mesenquimal (CHEN et al, 2017; LUZ et al, 2016; SCHUNEMANN et al, 2012; PRAT e MBATANI, 2015).

Essa teoria é baseada nos aspectos clínicos, morfológicos e moleculares dessa neoplasia, tendo em vista sua associação com fatores de risco semelhantes aos do carcinoma de endométrio, como a obesidade e a terapia estrogênica; seu padrão de disseminação e metástases semelhante; e a positividade para os mesmos marcadores imunohistoquímicos e moleculares, como as proteínas citoqueratina e a p53 (CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; de JONG et al, 2011; FERGUSON et al, 2007; GUPTA, DUDDING e SMITH, 2012).

Os carcinossarcomas ocorrem em mulheres na pós-menopausa e com idade avançada, manifestando-se usualmente entre a 6º e a 8º décadas de vida, com idade média ao diagnóstico de 70 anos (BURGHAUS et al, 2016; LUZ et al, 2016; PODOLL et al, 2018; PRAT e MBATANI, 2015). A raça negra é um importante preditor de risco relacionado tanto à maior incidência dessa neoplasia quanto a um pior prognóstico, sendo que as taxas de incidências na população negra são em geral duas vezes maiores em relação à incidência em mulheres não negras (JAMISON et al, 2012).

Os fatores de risco relacionados aos tumores mistos são semelhantes aos do adenocarcinoma do endométrio, incluindo obesidade, DM, nuliparidade, uso de TRH e uso prolongado de tamoxifeno. A exposição prévia à radiação, que ocorre em mulheres que já

foram diagnosticadas com outro tumor maligno previamente, é também um forte fator de risco, sendo relacionada à ocorrência de tumores de pior prognóstico e em idades mais jovens (BUHTOIAROVA, BRENNER e SINGH, 2016; CASTRO et al, 2007; CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; SINGH, 2014; WAKAMAYA et al, 2017; WHO, 2014b).

A apresentação clínica dos carcinossarcomas é semelhante à dos adenocarcinomas do endométrio, sendo o sangramento uterino anormal o sintoma mais comum, ocorrendo em mais de 80% dos casos. Outros sinais e sintomas são sensação de peso ou dor abdominopélvica, aumento do volume uterino, perda de peso e protrusão de massa através do orifício externo do canal cervical (ADASHI et al, 2016; BURGHAUS et al, 2016; CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; SANDO et al, 2013; PRAT e MBATANI, 2015).

O padrão de disseminação metastática dessa neoplasia é tipicamente linfonodal, semelhante ao padrão dos carcinomas epiteliais, podendo ocorrer também metástases hematogênicas, mais frequentemente para pulmão, ossos e sistema nervoso central (WHO, 2014b).

O diagnóstico pode ser suspeitado através de exames de imagem, como a ultrassonografia, que pode revelar espessamento do endométrio ou tumoração uterina heterogênea. A tomografia e a ressonância magnética são exames úteis em uma avaliação prévia ao tratamento, para determinar a extensão da neoplasia e a presença de metástases (CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; LUZ et al, 2016).

A confirmação diagnóstica é obtida através do estudo histopatológico de biópsia do endométrio ou de histerectomia, sendo o estudo da peça operatória mais adequado e recomendado para diagnóstico e estadiamento, pois a biópsia isolada pode não representar uma amostra adequada do tumor (CASTRO et al, 2007; SANDO et al, 2013).

O estadiamento desses tumores é cirúrgico e segue os mesmos princípios aplicados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para estadiamento do câncer de endométrio (NETO, 2010; LUZ et al, 2016).

Os carcinossarcomas são caracterizados pelo comportamento altamente agressivo e pelo mau prognóstico, com piores taxas de sobrevida em relação aos carcinomas de endométrio de alto grau. Cerca de 60% dos tumores já contam com doença extrauterina no momento do diagnóstico e mais de 50% apresentam recorrência em um período de dois anos, apesar de tratamento cirúrgico e adjuvante (BURGHAUS et al, 2016; CANTRELL, BLANK e DUSKA, 2015; GRASSO et al, 2017; PRAT e MBATANI, 2015; WHO, 2014b).

Possuem como principal fator prognóstico o estadiamento ao diagnóstico, sendo a sua taxa de sobrevida em cinco anos de 30 a 46% para tumores em estádio inicial (FIGO I e II) e abaixo de 10% para aqueles em estádio avançado (FIGO III e IV).

Estudos mostram que a presença de um componente epitelial de alto grau (do tipo seroso ou de células claras) é um fator de risco para doença metastática e pior sobrevida. Outros fatores relatados são a proporção do componente sarcomatoso – tumores com mais de 30% de componente mesenquimal apresentam estádio mais avançado –, a extensão da invasão miometrial e a disseminação linfática, no entanto o papel destes fatores em relação ao prognóstico é controverso (de JONG et al, 2011; LUZ et al, 2016; PODOLL et al, 2018; SANDO et al, 2013).

O tipo do componente mesenquimal (homólogo ou heterólogo) e o perfil imunohistoquímico da neoplasia não apresentam relação com o prognóstico na maioria dos estudos, apesar de também serem alvo de controvérsia (CHEN et al, 2017; FERGUSON et al, 2007).

A abordagem terapêutica destes tumores segue atualmente os mesmos princípios recomendados para os carcinomas de endométrio de alto grau. No entanto, no caso dos carcinossarcomas, a resposta é menos satisfatória, devido à maior agressividade e às maiores taxa de recorrência. O tratamento padrão é a cirurgia, que consiste na histerectomia, anexectomia total, linfadenectomia sistemática e citorredução, sendo a única abordagem implicada na melhora da sobrevida das pacientes (NETO, 2010; LUZ et al, 2016; PODOLL et al, 2018; PRAT e MBATANI, 2015).

O tratamento adjuvante é recomendado para todos os casos, mesmo para os tumores pouco avançados. A radioterapia adjuvante tem papel na redução das recidivas locorregionais, mas não leva à melhora da sobrevida global (CASTRO et al, 2007; REED et al, 2008; SANDO et al, 2013). O papel da quimioterapia adjuvante no prognóstico ainda não é claro, mas estudos mostram que o uso de quimioterapia combinada leva à melhora na progressão da doença, sendo essa terapêutica recomendada para todos os tumores. Estudos voltados para novas abordagens terapêuticas estão sendo realizados, no sentido de melhorar a sobrevida das pacientes (de JONG et al, 2011; SINGH, 2014; WOLFSON et al, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, Y. et al. Carcinosarcoma of the uterus: a case report. **Molecular and Clinical Oncology**, Osaka (Japan), v. 4, n. 4, p. 571–573, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Endometrial Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging**. ACS, Atlanta, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts and Figures 2017**. ACS, Atlanta, 2017.

BOKHMAN, J. V. Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. **Gynecol Oncol**, v. 15, p.10-17, 1983.

BUHTOIAROVA, T. N.; BRENNER, C. A.; SINGH, M. Role of current and emerging biomarkers in resolving persistent clinical dilemmas. **Am J Clin Pathol**, v. 145, n. 1, p. 8–21, 2016.

BURGHAUS, S. et al. Outcome and prognosis in uterine sarcoma and malignant mixed Mullerian tumor. **Arch Gynecol Obstet**, v. 294, n. 2, p. 343–351, 2016.

CAIRO, A.A.; URBAM, L.; SIMÕES, R. Carcinoma endometrial: diagnóstico. **Diretrizes clínicas na saúde suplementar**. 2011.

CANTRELL, L. A.; BLANK, S. V.; DUSKA, L. R. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. **Gynecol Oncol**, v. 137, n. 3, p. 581–588, 2015.

CASTRO, M. G et al. Malignant mixed mullerian tumor of the uterus with breast metastasis: a case report. **Acta Obstet Ginecol Port**, v. 1, n. 3, p. 149–153, 2007.

CHEN, X. et al. Uterine carcinosarcomas: clinical, histopathologic and immunohistochemical characteristics. **Int J Gynecol Pathol**, v. 36, n. 5, p. 412–419, 2017.

De JONG, R. A. et al. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor component. **Mod Pathol**, v. 24, n. 10, p. 1368–1379, 2011.

ELSHAIKH, M. A. et al. The impact of race on outcomes of patients with early stage uterine endometrioid carcinoma. **Gynecol Oncol**, v. 128, n. 2, p. 171-74, 2013.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Carcinoma endometrial: tratamento. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 3, p. 281-286, 2012.

FELIX, A. S. et al. Factors associated with type I and type II endometrial cancer. **Cancer Causes Control**, v. 21, n. 11, p. 1851–1856, 2010.

FERGUSON, S. et al. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. **Am J Surg Pathol**, v. 31, n. 11, p. 1653–1661, 2007.

FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 125, n. 2, p. 97-8, 2014.

GRASSO, S et al. Malignant Mixed Müllerian Tumour of the uterus: analysis of 44 cases. **Oncology**, v. 92, n. 4, p. 197-204, 2017.

GUPTA, N.; DUDDING, N.; SMITH, J. H. F. Eight Cases of Malignant Mixed Mullerian Tumor (Carcinosarcoma) of the uterus: findings in SurePath™ Cervical Cytology. **Diagn Cytopathol**, v. 42, n. 2, 2012.

HAMILTON, C. A. et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. **Br J Cancer**, v. 94, n. 5, p. 642–646, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2017.

JAMISON, P. M. et al. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 22, n. 2, p. 233–241, 2012.

LUZ, R. et al. Carcinossarcoma Uterino: Características Clinico-Patológicas e Fatores de Prognóstico. **Acta medica portuguesa**, v. 29, n. 10, p. 621–628, 2016.

NOONE, A. M. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015**. National Cancer Institute. Bethesda (EUA), 2017. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/>. Acesso em: 18 abr. 2018.

NETO, G. B. (Ed.). **Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica**. Hospital A. C. Camargo, Departamento de Ginecologia. 1 ed. São Paulo: FAP, 2010. 68 p.

PODOLL, M. B et al. Sarcomatous Component in Uterine Carcinosarcomas correlates with advanced stage and poorer prognosis. **Int J Gynecol Pathol**, v. 37, n. 1, p. 22–26, 2018.

PRAT, J.; MBATANI, N. Uterine sarcomas: FIGO Cancer Report 2015.
Int J Gynaecol Obstet, v. 131, p. 105–110, 2015.

REED, N. 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. **Eur J Cancer**, v. 44, n. 6, p. 808–818, 2018.

SANDO, Z. et al. Carcinosarcoma of the corpus uteri (Malignant Müllerian Mixed Tumor): a case report in Yaoundé (Cameroon). **Pan Afr Med J**, v. 16, p. 1–4, 2013.

SCHUNEMANN JR, E. et al. Novos conceitos e revisão atualizada sobre sarcomas uterinos. **Femina**, v. 40, n. 3, p. 149–154, 2012.

SINGH, R. Review literature on uterine carcinosarcoma. **J Cancer Res Ther**, v. 10, n. 3, p. 461–868, 2014.

SMOTKIN, D., et al. Histopathologic differences account for racial disparity in uterine cancer survival. **Gynecol Oncol**, v. 127, n. 3, p. 616–619, 2012.

TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA Cancer J Clin,** v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.

TROPÉ, C. G.; ABELER, V. M.; KRISTENSEN, G. B. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus: a review. **Acta Oncologica**, v. 51, n. 6, p. 694–705, 2012.

WAKAYAMA, A., et al. Secondary uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: case reports. **Gynecol Oncol Rep**, v. 21, p. 81–83, 2017.

WOLFSON, A. H. 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 IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. **Gynecol Oncol**, v. 107, n. 2, p. 177–185, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report 2014**. Lyon (EUA): WHO, 2014a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC). **WHO Classification of Tumors of Female Reprodutive Organs.** 4th ed. Lyon (EUA): WHO, 2014b.

2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO

REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

ESCOPO E POLÍTICA

Todo o conteúdo do periódico, salvo indicação em contrário, está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

O material submetido para análise não pode ser submetido simultaneamente para publicação em outros periódicos ou ter sido publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, avalia-se a originalidade, relevância do tema, qualidade da metodologia utilizada e adequação aos padrões editoriais adotados pela revista. O material publicado torna-se propriedade intelectual da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e Febrasgo.

Avaliação de manuscritos

Os manuscritos submetidos à revista são recebidos pelo Departamento Editorial que verifica a documentação obrigatória e examina se as normas editoriais contidas nas Instruções aos Autores foram cumpridas. Se o processo estiver em conformidade, o manuscrito é enviado ao Editor-Chefe, que fará uma avaliação do mérito do material. Se o Editor-Chefe concluir que o trabalho está em condições científicas e técnicas favoráveis, o manuscrito é encaminhado aos Editores Associados, que designarão os revisores (processo “double mind”) para avaliá-lo. Em seguida, as opiniões dos revisores e as instruções do editor são enviadas aos autores para informá-los sobre as mudanças a serem feitas. Em seguida, os autores reenviam o texto com as alterações sugeridas dentro do prazo solicitado. Ao reenviar o manuscrito, as correções solicitadas devem ser destacadas em amarelo. Em casos de desacordo com as sugestões, as observações devem ser incluídas nos balões de comentários. Seja assertivo e pontual com a investigação e apoie a hipótese com referências.

IMPORTANTE ! Os autores devem cumprir os prazos, uma vez que o não comparecimento resultará em atraso na publicação do manuscrito ou mesmo no arquivamento do processo. Em qualquer momento do processo de análise e edição do texto, os autores poderão solicitar a suspensão do processo e a retirada do manuscrito, exceto quando este for aceito para publicação. Os conceitos e declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

PREPARANDO UM MANUSCRITO PARA SUBMISSÃO

Documentos obrigatórios de submissão

Ao enviar um manuscrito para a RBGO, anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão do ScholarOne. Observe que a não anexação dos documentos resultará no cancelamento do processo. Documentação obrigatória para submissão on-line:

- Autorização de transferência de direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada);
- De acordo com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, a pesquisa envolvendo seres humanos precisa informar o número de registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número de aprovação da pesquisa (CEP / CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar documentação ética local para prosseguir com o processo de submissão;
- Carta de apresentação: escrita para justificar a publicação. Os autores devem ser identificados, juntamente com o título da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e intenção de publicação;
- Folha de rosto;
- Manuscrito.

Folha de rosto

- Título do manuscrito em inglês com no máximo 18 palavras;
- Nome completo dos autores sem abreviações (máximo seis);
- Autor correspondente (nome completo, endereço de correspondência profissional e email de contato);
- Afiliação institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil;
- Conflitos de interesse: os autores devem relatar qualquer potencial conflito de interesse, seja político, econômico, de recursos para execução de pesquisa ou propriedade intelectual;
- **Agradecimentos:** restrito a pessoas e instituições que contribuíram para o desenvolvimento da pesquisa de forma relevante. Qualquer apoio financeiro

fornecido por agências de desenvolvimento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. Para autores brasileiros, a RBGO solicita a citação do CNPq, da Capes, da FAPESP e de outras agências financiadoras, juntamente com o número do projeto ou da concessão de bolsa.

- **Contribuições:** de acordo com os critérios de autoria científica do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), o crédito de autoria deve basear-se em três condições reunidas na íntegra: 1. Contribuições substanciais para concepção e desenho, coleta ou análise de dados, e interpretação de dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual; e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Manuscrito

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

Artigos Originais, estudos prospectivos completos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados originais de pesquisa clínica ou experimental têm prioridade para publicação.

Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial. Na carta de encaminhamento, os autores devem indicar aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções de Introdução e Discussão deve ser baseado em uma revisão bibliográfica atualizada.

Artigos de Revisão, incluindo revisões abrangentes, meta-análises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto devem ser descritos e baseados em referências recentes, incluindo o ano atual. Como esse assunto ainda está sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e linhas de pesquisa em andamento. Além do texto da revisão, deve haver um resumo e conclusões. Consulte a seção "Instruções para autores" para obter informações sobre o corpo do texto e a folha de rosto.

Cartas ao Editor, tratando de assuntos editoriais ou não, mas apresentando informações

relevantes aos leitores. As cartas podem ser resumidas pelo editor, mas mantendo os pontos principais. Em caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Editorial, apenas a convite da editora.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se concentrar no título do manuscrito, que é o cartão de visita de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e preferencialmente escrito somente após a finalização do artigo. Um bom título descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente não é uma frase, porque não contém o assunto, apenas verbos e objetos arranjados. Títulos raramente contêm abreviaturas, fórmulas químicas, adjetivos, nomes de cidades, entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou base para o estudo, estabelecer os objetivos, procedimentos básicos, principais resultados e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou observações. Como o resumo é a única parte substantiva do artigo indexado em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem garantir que ele reflita o conteúdo do artigo de maneira precisa e destacada. Não use abreviaturas, símbolos e referências no resumo. No caso de artigos originais de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro no final do texto.

Resumo informativo do tipo estruturado de artigos originais. Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão colocada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para atingir o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, os principais achados e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: as conclusões; a resposta para a pergunta feita.

Resumo informativo do tipo estruturado de artigos de revisão sistemática Entre os itens incluídos estão o objetivo da questão principal, fonte de dados, procedimentos para seleção dos estudos e coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declare o objetivo principal do artigo.

Fontes de dados: Descreva as fontes de dados examinadas, incluindo a data, os termos de indexação e as limitações.

Seleção de estudos: Especifique o número de estudos revisados e os critérios utilizados em sua seleção.

Coleta de dados: Resuma a conduta usada para extração de dados e como ela foi usada.

Síntese de dados: indique os principais resultados da revisão e os métodos usados para obtê-los.

Conclusões: Indique as principais conclusões e sua utilidade clínica.

Resumo informativo do tipo não estruturado de artigos de revisão, exceto revisões sistemáticas e estudos de caso. Deve conter a substância do artigo, incluindo o propósito, método, resultados e conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que os leitores possam decidir sobre a conveniência de ler o texto completo (Limite de palavras: 150).

Palavras-chave

As palavras-chave de um artigo científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Os principais objetivos dos termos supracitados são a identificação do conteúdo da temática, indexação do trabalho em bases de dados e rápida localização e recuperação de conteúdos. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Health Sciences Descriptors - Lilacs Indexer) e o MeSH (Medical Subject Headings – MEDLINE - PubMed Indexer). Por favor, escolha cinco descritores que representem seu

trabalho nessas plataformas.

Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem ter no máximo 4.000 palavras. Observe que tabelas, gráficos e figuras nas seções Resultados e Referências não são contados).

Introdução

A **Introdução** de um artigo científico tem o objetivo de informar o que foi pesquisado e o motivo da investigação. Esta parte do artigo prepara o leitor para entender a investigação e justificação de sua realização. O conteúdo informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (ou seja, a natureza do problema e sua importância); declarar a finalidade específica, o objetivo da pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo do estudo geralmente tem um foco mais preciso quando formulado como uma questão. Os objetivos primários e secundários devem ser claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificado devem ser descritas; fornecer referências estritamente relevantes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

De acordo com o dicionário Houaiss, **Método** "É um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa". O método compreende o material e os procedimentos adotados para responder à questão central de pesquisa. Estruture a seção de Métodos da RBGO, começando com o desenho do estudo; cenário de pesquisa (local e período em que foi realizado); amostra de participantes; coleção de dados; intervenção a ser avaliada (se houver) e a intervenção alternativa; métodos estatísticos utilizados e os aspectos éticos do estudo. Ao pensar sobre a redação do delineamento do estudo, reflita se é apropriado atingir o objetivo da pesquisa, se a análise dos dados reflete o delineamento, e se foi alcançado o que se esperava com o uso do delineamento para pesquisar o tema. A seguir, as diretrizes utilizadas em pesquisas clínicas ou epidemiológicas que devem ser incluídas na seção Métodos de manuscritos enviados à RBGO:

Tipos de estudo (adaptado de Pereira, 2014*):

Relato de Caso (Estudo de caso): investigação aprofundada de uma situação em que uma

ou algumas pessoas estão incluídas (geralmente até dez); **Série de casos:** Um conjunto de pacientes (por exemplo, mais de dez pessoas) com o mesmo diagnóstico ou passando pela mesma intervenção. Em geral, são séries consecutivas de pacientes atendidos em um hospital ou outra instituição de saúde por um determinado período. Não há grupo controle interno formado simultaneamente. A comparação é feita com controles externos. O nome do controle externo ou histórico é dado ao grupo usado para comparar os resultados, mas que não foi constituído ao mesmo tempo dentro do estudo: por exemplo, a série de casos é comparada com pacientes de anos anteriores.

Estudo Transversal (ou Transversal): Investigação com o objetivo de determinar prevalência; examinar a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse) em um dado momento. Os dados de causa e efeito são coletados simultaneamente: por exemplo, a série de casos é comparada com pacientes de anos anteriores.

Estudo de caso-controle: Forma particular de investigação etiológica de abordagem retrospectiva em que a busca de causas se inicia a partir dos efeitos. Grupos de indivíduos, respectivamente com e sem um problema de saúde particular, são comparados em relação a exposições passadas, a fim de testar a hipótese de que a exposição a certos fatores de risco é a causa contribuinte da doença. Por exemplo, indivíduos aflitos com dor lombar são comparados com um número igual de indivíduos (grupo controle) do mesmo sexo e idade, mas sem dor lombar.

Estudo de coorte: Forma particular de investigação de fatores etiológicos em que a busca de efeitos parte da causa; são, portanto, o oposto dos estudos de caso-controle. Um grupo de pessoas é identificado, e informações pertinentes sobre a exposição de interesse são coletadas, para que o grupo possa ser monitorado ao longo do tempo, verificando quem não desenvolve a doença em foco e se a exposição prévia está relacionada à ocorrência da doença. Por exemplo, fumantes são comparados a controles não fumantes; a incidência de câncer de bexiga é determinada para cada grupo.

Estudo randomizado: Possuem a conotação de um estudo experimental para avaliar uma intervenção, portanto, o sinônimo de *estudo* de *intervenção*. Pode ser realizado em um ambiente clínico; por vezes referido simplesmente como ensaio clínico ou estudo clínico. Também é realizado no nível da comunidade. Em ensaios clínicos, os participantes são aleatoriamente designados para formar grupos chamados de estudo (experimental) e controle (ou testemunho), submetidos ou não a uma intervenção (por exemplo, uma droga ou vacina). Os participantes são monitorados para verificar a ocorrência do resultado de

interesse. Dessa forma, a relação entre intervenção e efeito é examinada sob condições de observação controladas, geralmente com avaliação duplo-cega. No caso de um **estudo randomizado** , informe o número do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e / ou o número da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (ICTRP/OMS) na folha de rosto.

Estudo ecológico: Pesquisa realizada com estatística: a unidade de observação e análise não é constituída de indivíduos, mas de grupos de indivíduos, daí os sinônimos: estudo de grupos, agregados, "clusters", estatística ou comunidade. Por exemplo, pesquisas sobre a variação dos coeficientes de mortalidade por doenças do sistema vascular e consumo per capita de vinho entre os países europeus.

Revisão Sistemática e Meta-análise: Tipo de revisão na qual existe uma pergunta claramente formulada, métodos explícitos são usados para identificar criticamente, selecionar e avaliar pesquisas relevantes, e também coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão. Há uso de estratégias para limitar o viés na localização, seleção, avaliação crítica e síntese de estudos relevantes sobre um determinado tema. A meta-análise pode ou não fazer parte da revisão sistemática. Meta-análise é a revisão de dois ou mais estudos para obter uma estimativa quantitativa global da questão ou hipótese investigada; e emprega métodos estatísticos para combinar os resultados dos estudos usados na revisão.

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos - Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

Roteiro para revisão estatística de trabalhos científicos originais

Objetivo do estudo: O objetivo do estudo é suficientemente descrito, incluindo hipóteses pré-estabelecidas?

Design: O design é apropriado para atingir o objetivo proposto?

Características da amostra: Existe um relatório satisfatório sobre a seleção de pessoas para inclusão no estudo? Uma taxa satisfatória de respostas (casos válidos) foi alcançada? O acompanhamento dos participantes, se existente, foi longo e completo o suficiente? O emparelhamento (por exemplo, de casos e controles), se existente, é apropriado? Como você lidou com dados perdidos?

Coleta de dados (medição de resultados): Os métodos de medição foram detalhados para cada variável de interesse? Existe uma descrição da comparabilidade dos métodos de

medição utilizados nos grupos? Houve consideração da validade e reprodutibilidade dos métodos utilizados?

Tamanho da amostra: Foram fornecidas informações adequadas sobre o cálculo do tamanho da amostra? A lógica é usada para determinar o tamanho do estudo descrito, incluindo considerações práticas e estatísticas?

Métodos estatísticos: O teste estatístico usado para cada comparação foi informado? Indique se as premissas para uso do teste foram seguidas. Havia informações sobre os métodos usados para qualquer outra análise? Por exemplo, análise de subgrupo e análise de sensibilidade. Os principais resultados são acompanhados da precisão da estimativa? Informe o valor p e o intervalo de confiança. O nível alfa foi informado? Indique o nível alfa abaixo do qual os resultados são estatisticamente significativos. O erro beta foi informado? Ou indique o poder estatístico da amostra. O ajuste foi feito para os principais fatores de confusão? Os motivos que explicaram a inclusão de alguns e a exclusão de outros foram descritos? A diferença encontrada é estatisticamente significativa? Certifique-se de que existem análises suficientes para mostrar que a diferença estatisticamente significativa não se deve a qualquer viés (por exemplo, falta de comparabilidade entre grupos ou distorção na coleta de dados). Se a diferença encontrada é significativa, também é relevante? Especifique a diferença mínima clinicamente importante. Deixe clara a distinção entre diferença estatisticamente relevante e diferença clínica relevante. É um teste de uma ou duas extremidades? Forneça esta informação, se apropriado. Qual programa estatístico é usado? Informe a referência onde encontrá-lo e a versão utilizada.

Resumo: O resumo contém a síntese correta do artigo?

Recomendação sobre o artigo: O artigo está em padrão estatístico aceitável para publicação? Se não, o artigo pode ser aceito após uma revisão adequada?

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos - Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

IMPORTANTE!

A RBGO juntou-se à iniciativa do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) e da Rede EQUATOR, cujo objetivo é melhorar a apresentação dos resultados das pesquisas. Verifique os seguintes guias internacionais:

Ensaio clínico randomizado:

<http://www.consort-statement.org/downloads/consort-statement>

Revisões sistemáticas e meta-análises:

<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>

Estudos observacionais em epidemiologia:

<strobe-statement.org /fileadmin/ Strobe/uploads/ checklists/ STROBE_checklist _v4_ combined.pdf>

Estudos qualitativos:

<http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>

Resultados

O objetivo dos **resultados** é mostrar as descobertas do estudo. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor com o objetivo de responder a questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em seqüência lógica no texto, tabelas e ilustrações, mencionando primeiramente os achados mais importantes. Não repita todas as informações das tabelas ou ilustrações no texto. Enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou complementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice onde eles estarão acessíveis sem interromper o fluxo do texto. Alternativamente, esta informação pode ser publicada apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção de resultados, forneça resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, porcentagens), mas também em valores absolutos a partir dos quais as derivadas foram calculadas, e especifique os métodos estatísticos utilizados para sua análise. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e avaliar sua fundação. Quando cientificamente apropriado, inclua a análise de dados com variáveis como idade e sexo. Não exceda o limite máximo de cinco tabelas, cinco gráficos ou cinco figuras. Tabelas, gráficos e / ou figuras devem ser incluídas no corpo do manuscrito e não são incluídas no limite solicitado de 4000 palavras.

ATENÇÃO!

Em **Estudos de Caso**, as seções **Métodos** e **Resultados** devem ser substituídas pelo

termo **Descrição do Caso**.

Discussão

Na seção **Discussão,** enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhes de dados ou outras informações apresentadas nas seções de introdução ou resultados. Para estudos experimentais, é útil começar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparando e contrastando os resultados com outros estudos relevantes, afirmando as limitações do estudo e explorando as implicações dos resultados para futuras pesquisas e práticas clínicas. Evite reivindicar precedência e referir-se a estudos incompletos. Não discuta dados não diretamente relacionados aos resultados do estudo apresentado. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualifique-as claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão, cite quais informações do seu trabalho contribuem relativamente para o avanço do conhecimento.

Conclusão

A seção **Conclusão** tem a função de relacionar as conclusões aos objetivos do estudo, mas os autores devem evitar afirmações infundadas e conclusões não adequadamente apoiadas pelos dados. Em particular, os autores devem evitar fazer declarações sobre benefícios e custos econômicos, a menos que seu artigo inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Um estudo é baseado nos resultados de outras pesquisas que o precederam. Uma vez publicado, torna-se suporte para trabalhos futuros sobre o assunto. No relato de sua pesquisa, os autores declaram as referências de trabalhos anteriores consultados que consideram pertinentes para informar os leitores, daí a importância de se escolher boas Referências. Referências corretamente escolhidas conferem credibilidade ao relato. Eles são uma forma de convencer os leitores da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no manuscrito e usar esses números para citações de texto. Evite referências excessivas, selecionando o mais relevante para cada declaração e

dando preferência ao trabalho mais recente. Não use citações de difícil alcance, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações restritas (não indexadas). Procure citar as referências primárias e convencionais (artigos em revistas científicas e livros didáticos). Não use referências como 'observações não publicadas' e 'comunicação pessoal'. Publicações dos autores (autocitação) devem ser usadas somente se houver uma clara necessidade e relação com o tópico. Nesse caso, incluir nas referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não cite capítulos ou revisões). O número de referências deve ser 35, com exceção de artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela precisão dos dados contidos nas referências.

Por favor, verifique o estilo de citação da American Medical Association (AMA) para formatar suas referências.

* As Instruções aos Autores desta revista foram elaboradas com base na obra literária ***Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar, de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.***

SUBMISSÃO DE PERIÓDICOS

Os artigos devem, necessariamente, ser submetidos eletronicamente, de acordo com as instruções publicadas no site: <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>.

Não há taxa para submissão e revisão de artigos.

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Endereço: Avenida Brigadeiro Luiz Antônio, 3421, 01401-001, sala 903, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil.
Telefone: + 55 11 5573.4919
Email: editorial.office@febrasgo.org.br
Home page: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/issue/10.1055/s-006-33175>.

3 ARTIGO ORIGINAL

TUMOR MÜLLERIANO MISTO MALIGNO UTERINO: ESTUDO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS EM UMA SÉRIE DE CASOS

MALIGNANT MIXED MÜLLERIAN TUMOR OF UTERUS: STUDY OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS IN A SERIE OF CASES

Lidia Almeida Mendonça[1], Hugo Leite de Farias Brito[1]

[1] Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Correspondência para:

Lidia Almeida Mendonça

Rua Cláudio Batista, s/n, Santo Antônio

49060-100 – Aracaju, SE, Brasil

lidiamendonca1025@gmail.com.br

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos: Os autores gostariam de agradecer ao Laboratório SOLIM, pela disponibilização dos dados pertinentes a este trabalho.

Contribuições: Este trabalho contou com as contribuições de Dr. Luccas Melo Chagas, Dr. Celio Lima Oliveira, Dr. Rodrigo Bicudo Krempel Santana, Dr. Roberto Queiroz Gurgel, Dra. Karina Oliveira Ferreira e Dra. Tathiane da Silva Oliveira.

RESUMO

O Tumor Mülleriano Misto Maligno é neoplasia rara do trato genital feminino caracterizado pela sua alta agressividade. Há poucos estudos descritivos sobre esses tumores em nosso meio. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e anatomopatológicas em uma série de seis casos. A idade média das pacientes foi 70 anos e a principal manifestação cínica foi o sangramento uterino na pós-menopausa. O diagnóstico pré-operatório não é realizado na maioria das vezes, pela não obtenção de amostra adequada do tumor. A doença é frequentemente diagnosticada em estádios avançados. Apesar de o estadiamento inicial ser considerado fator prognóstico, mesmo tumores precoces apresentam elevado índice de progressão ou recidiva. O papel das terapias adjuvantes ainda não está estabelecido.

Palavras-chave: Carcinossarcoma; Endométrio; Neoplasia.

ABSTRACT

Malignant Mixed Müllerian Tumor is a rare neoplasia of the female genital tract characterized by high aggressiveness. There are few descriptive studies about these tumors in our region. The aim of this study was to describe the clinical and anatomopathological features in a series of six cases. The average age of the patients was 70 years and the main clinical presentation was postmenopausal uterine bleeding. Preooperative misdiagnosis is a frequent ocurrence due to inadequate tumoral sampling in endometrial biopsies. The disease is often diagnosed in advanced stages. Despite early stage be considered a prognostic factor, even these tumors present high rate of progression or recurrence. The role of adjuvant therapy is not yet established.

Keywords: Carcinosarcoma; Endometrium; Neoplasm.

INTRODUÇÃO

Tumor Mülleriano Misto Maligno (TMMM) ou Carcinossarcoma é neoplasia rara do endométrio, constituindo ao redor de 2% a 5% das neoplasias malignas do corpo uterino. Ocorre mais frequentemente em mulheres na pós-menopausa e apresenta comportamento clínico agressivo.[1,2] O diagnóstico de Carcinossarcoma depende da identificação de componentes epitelial e mesenquimal na neoplasia, ambos malignos. O componente epitelial geralmente exibe aspecto de um carcinoma de alto grau do tipo seroso, sendo comum um padrão misto, com áreas de aspecto endometrioide, seroso e mucinoso entremeadas. O componente mesenquimal pode ser homólogo, semelhante a um sarcoma estromal de alto grau ou leiomiossarcoma uterino ou heterólogo, com tecido muscular esquelético, cartilaginoso ou ósseo maligno (rabdomiossarcoma-símile, condrossarcoma-símile e osteossarcoma-símile).[3,4,5]

Os fatores de risco são semelhantes aos dos carcinomas do endométrio, tais como: obesidade, diabetes mellitus (DM) nuliparidade, terapia de reposição hormonal (TRH), uso do tamoxifeno no tratamento do carcinoma da mama e irradiação pélvica prévia.[6,7]

O estadiamento dos carcinossarcomas baseia-se nos mesmos princípios aplicados no estadiamento dos carcinomas de endométrio.[4] É recomendado tratamento cirúrgico em todos os casos, que consiste na histerectomia total com salpingoooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica sistemática e citorredução. Quimioterapia e radioterapia são recomendados como terapia adjuvante.[8,3]

O prognóstico mostra-se pior quando comparado ao dos tumores mais frequentes, incluindo carcinomas endometrioides de alto grau, apresentando sobrevida em 5 anos entre 20 e 30%.[9,10] A maioria dos casos descritos destas lesões ocorre em países desenvolvidos da América do Norte e Europa. Assim, o estudo de séries de casos de tumores raros é importante porque pode corroborar dados previamente observados e avaliar se os padrões morfológicos e clínicos são semelhantes aos descritos em outras regiões geográficas. O trabalho tem como objetivo descrever as características clínicas e morfológicas em uma série de casos de carcinossarcomas do endométrio.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Foram selecionadas seis pacientes com o diagnóstico de carcinossarcoma uterino, a partir de consulta aos arquivos do laboratório de anatomia patológica SOLIM em Aracaju-SE, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017. A idade média de apresentação foi de 70 anos (variou de 57 a 81 anos). Todas as pacientes encontravam-se na fase pós-menopausal. Três pacientes apresentavam obesidade ou sobrepeso e duas tinham história de DM. Uma paciente era portadora de síndrome de Lynch. Todas as pacientes apresentaram quadro de sangramento uterino na pós-menopausa, e exteriorização de tumoração pela vagina foi observada em um dos casos. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi curto (Tabela 1).

Três pacientes foram submetidas a estudo ultrassonográfico que revelou espessamento endometrial difuso. Foi realizado estudo histológico da lesão em três pacientes por biópsia de tecido endometrial. O diagnóstico foi de adenocarcinoma endometrial de alto grau em todos os casos.

Todas as pacientes foram submetidas a histerectomia total e salpingooforectomia bilateral, sendo que duas também foram submetidas a linfadenectomia pélvica e uma delas a omentectomia. O estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas revelou um padrão exofítico ou polipoide em todos os casos. As lesões ocupavam extensamente a cavidade uterina (Figura 1). O tamanho variou de 3,5 a 12,5 cm, com média de 8,8 cm.

O aspecto histológico da lesão exibia o padrão bifásico característico em todos os casos, com predomínio do componente epitelial em sua maioria (66,6%) (Figura 2). O componente epitelial era heterogêneo, com a presença de vários subtipos histológicos em todos os casos, com predomínio dos padrões seroso e endometrioide. O componente epitelial exibia grau histológico III (alto grau) na maioria dos casos (83%). Em todos os tumores, o componente sarcomatoso apresentava padrão fusocelular, com áreas pleomórficas e indiferenciadas. A presença de componente heterólogo foi observada em todos os casos, caracterizado por um padrão misto em sua maioria, com predomínio dos padrões condrossarcomatoso e rabdomiossarcomatoso (Figura 3).

Metade das pacientes apresentava comprometimento neoplásico extrauterino no momento do diagnóstico (estádio FIGO III ou IV). Destas, duas pacientes exibiam disseminação para cadeias linfáticas e em uma delas havia comprometimento peritoneal, em anexos e omento. Todas as pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante com quimioterapia. Uma delas realizou também tratamento radioterápico.

Três pacientes apresentaram recidiva da doença, após um tempo médio de 12 meses de evolução. Destas, duas evoluíram com metástases pulmonares e outra apresentou recidiva pélvica e peritoneal. O padrão histológico das metástases foi variável, com a presença de componente epitelial seroso em um dos casos e de padrão misto (epitelial e mesenquimal) em dois casos. O endométrio não neoplásico se apresentava atrófico na maioria dos casos (83,3%). Os achados morfológicos estão descritos na Tabela 2.

Atualmente, uma paciente continua em tratamento quimioterápico e uma paciente recebe cuidados paliativos. Não houve seguimento clínico nos demais casos.

DISCUSSÃO

Tumor Mülleriano Misto Maligno é uma neoplasia rara do trato genital feminino caracterizada pelo comportamento altamente agressivo e pelo mau prognóstico, sendo que mais da metade dos casos apresentam recorrências em curto prazo, mesmo com tratamento cirúrgico e adjuvante.[11]

Dados da literatura mostram que os TMMM se apresentam habitualmente em mulheres em idades avançadas no período pós-menopausal, entre a sexta e a oitava décadas de vida, sendo a principal manifestação clínica o sangramento uterino anormal[2,4], o que condiz com o nosso estudo, em que a média de idade foi de 70 anos e todos os casos se apresentaram com sangramento uterino. Os fatores de risco observados nesse estudo, como obesidade, DM, nuliparidade, uso de TRH e radiação pélvica anterior, também condizem com a literatura.[6,8] Uma das pacientes apresentava síndrome de Lynch, fator fortemente associado à ocorrência de neoplasias uterinas.[12]

Existem três teorias que explicam a histogênese dos carcinossarcomas: a teoria monoclonal, que sugere origem a partir de uma única célula-tronco, com potencial para formar os distintos componentes da neoplasia; a teoria biclonal, que propoem a coexistência de populações celulares com diferentes origens; e por fim, a última teoria, atualmente a mais aceita, sugere que esses tumores são primariamente carcinomas endometriais serosos de alto grau que sofrem processo de desdiferenciação, dando origem a áreas de componente sarcomatoso.[13] Alguns dados dão suporte a esta teoria, podendo-se citar a coexistência dos mesmos fatores de risco presentes nos carcinomas de endométrio; o padrão semelhante de disseminação, preferencialmente para pelve e cadeias linfáticas; e a similaridade de padrões moleculares.[1,14] Devido a isso, atualmente os carcinossarcomas são tratados da mesma forma que os carcinomas de endométrio de alto grau.[3] Os principais fatores de risco encontrados em

nosso estudo também são relatados nos carcinomas do endométrio. Em relação ao padrão de metástases, houve predileção de disseminação para linfonodos, pelve e peritônio, semelhante ao descrito nos carcinomas. Além disso, a maioria das pacientes do nosso estudo apresentou endométrio não neoplásico atrófico e, em um dos casos, havia também carcinoma seroso intra-epitelial, assemelhando-se ao padrão encontrado nos carcinomas serosos.[15] Esses dados dão suporte à teoria de origem dos TMMM a partir de carcinomas endometriais.

Um ponto importante de discussão é a dificuldade no diagnóstico pré-operatório da neoplasia. Em nosso estudo, todas as pacientes que realizaram biópsia do tecido endometrial receberam o diagnóstico inicial de carcinoma epitelial de alto grau, retardando o diagnóstico de carcinossarcoma, obtido somente com o estudo da peça operatória. Essa dificuldade condiz com os dados de estudos prévios, que reforçam a necessidade de obtenção de amostra adequada de tecido endometrial para a identificação do componente sarcomatoso, uma vez que há predomínio do componente epitelial nestes tumores.[16,9]

Esses tumores se apresentam, em geral, com grandes dimensões, que variam entre 2 e 20 cm, muitas vezes preenchendo toda a cavidade endometrial e se estendendo através do canal cervical. Apresentam padrão polipoide ou vegetante e infiltram o miométrio.[7,5] Esses dados estão de acordo com os casos relatados em nosso estudo, em que a média de tamanho dos tumores foi de 8,8 cm. Em todos os casos houve infiltração do miométrio, sendo que em metade deles a lesão comprometia mais de 50% da camada miometrial.

O estudo histológico mostrou que o componente epitelial das neoplasias era de alto grau e apresentava padrão misto em sua maioria, com predomínio dos componentes seroso e endometrioide. Há concordância desse padrão com estudos já realizados, tendo sido relatado por Prat e Mbatani (2015)[11] que o componente epitelial é de alto grau em 80% dos carcinossarcomas, havendo predomínio dos componentes seroso em 2/3 e endometrioide em 1/3 dos casos. Uma análise de 42 casos de TMMM mostrou predomínio dos padrões seroso (57%) e endometrioide (26%).[17] Em relação ao componente mesenquimal da neoplasia, houve também concordância com outros estudos, sendo relatado um predomínio de componentes fusocelulares pouco diferenciados no componente homólogo e presença de componente heterólogo em cerca de 2/3 dos TMMM, com os padrões condro e rabdomiossarcomatoso presentes na maioria dos casos.[11,18] No nosso estudo, o padrão fusocelular e pleomórfico de alto grau foi observado em todos os casos e a maioria apresentou componente heterólogo, com predomínio dos mesmos padrões descritos na literatura.

Os TMMM são caracterizados pela alta agressividade, com evolução para metástases na maioria dos casos. Quanto ao padrão de disseminação, Shunemman (2012)[13] relata

comprometimento ganglionar e peritoneal importantes, de forma semelhante aos carcinomas de endométrio. Apesar disso, estudos mais recentes observaram que metástases hematogênicas também estão presentes de forma considerável, provavelmente devido à presença do componente sarcomatoso.[4,7] No vigente estudo, 83,3% dos casos apresentaram metástases, sendo que três apresentaram metástase peritoneal ou para cadeias linfáticas e dois casos evoluíram com disseminação à distância. Esses achados confirmam que, apesar de originários a partir de carcinomas do endométrio, os TMMM apresentam maior agressividade e, consequentemente, prognóstico mais reservado, como já referido em estudos prévios.[1,19] Em relação ao padrão histológico das metástases, em um caso do nosso estudo foi encontrado padrão epitelial seroso e em dois casos houve concomitância dos componentes epitelial e sarcomatoso, contrariando os achados da literatura, que revelam que o padrão epitelial é responsável pela maior parte das metástases nessa neoplasia.[3,6] No entanto, deve ser considerado o pequeno número de pacientes do nosso estudo.

O principal fator prognóstico relacionado a essa neoplasia é o estadiamento inicial do tumor.[16,20] Em nosso estudo, embora 50% dos casos se apresentaram em estádio inicial ao diagnóstico, a maior parte evoluiu com recorrência em curto prazo, apesar do tratamento cirúrgico e adjuvante. Esse dado reforça que a evolução biológica dos TMMM não está necessariamente relacionada ao estádio inicial. Tumores precoces podem exibir uma evolução desfavorável.[6] Outro fator prognóstico descrito por alguns estudos é o tipo histológico do componente epitelial, mas isso permanece alvo de controvérsia.[4,11]

Em nosso estudo, 50% dos casos apresentaram doença extrauterina ao diagnóstico (estádios III ou IV). O diagnóstico em estádios avançados também foi reportado em um estudo retrospectivo de 44 pacientes, em que 40% foram diagnosticadas nos estádios III ou IV.[21] É importante observar que os sintomas surgem em fases avançadas da doença, o que leva a um diagnóstico tardio, confirmando a rápida progressão dessa neoplasia.

O tratamento cirúrgico é recomendado para todos os casos, sendo a única terapêutica relacionada a melhora da sobrevida.[7] A utilização de terapias adjuvantes, apesar de recomendado, não tem papel claro em relação ao prognóstico, pois não são encontradas diferenças significativas nas taxas de recidiva e sobrevivência nas pacientes submetidas a essas terapêuticas.[4,20] No nosso estudo, apesar de todas as pacientes terem sido submetidas a quimioterapia, com uso combinado de radioterapia em um dos casos, a taxa de recidiva da doença foi significativa (50%). Torna-se evidente a necessidade de novas estratégias terapêuticas para aumentar a sobrevida das pacientes com carcinossarcoma uterino, e novos estudos estão já sendo desenvolvidos nesse sentido.[7]

Esse estudo foi limitado pela pequena amostra de casos de carcinossarcomas e pela perda de seguimento de parte das pacientes, o que impossibilitou análises quanto ao tempo de sobrevida da doença. Recomendamos que estudos futuros sejam realizados, para melhor determinar as características desses tumores em nosso meio e, possivelmente, contribuir com políticas que visem ao diagnóstico precoce e à melhora das abordagens terapêutica dessa doença.

CONCLUSÃO

O presente estudo confirma que, apesar de raros, os TMMM apresentam importância clínica devido ao mau prognóstico. Ressalta-se a dificuldade no diagnóstico pré-operatório dessa neoplasia. Há uma importante dificuldade em se realizar o diagnóstico precoce, já que as manifestações clínicas se apresentam em fases avançadas da doença. Apesar de o estadiamento inicial ser considerado um fator de prognóstico, observa-se que mesmo os tumores diagnosticados em estádios iniciais apresentam recorrência em curto prazo, apesar do tratamento precoce. Não existe evidência quanto ao benefício do tratamento adjuvante em relação ao prognóstico, não havendo um consenso sobre a melhor estratégia terapêutica.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 Características clínicas das pacientes com diagnóstico de carcinossarcoma

Característica	n	%
Idade média	70 anos	
Fatores de Risco		
Obesidade/Sobrepeso	3	50
HAS	2	33,3
DM	2	33,3
Nuliparidade	2	33,3
Uso de TRH	1	16,6
História familiar de CA de endométrio	1	16,6
Radiação pélvica prévia	1	16,6
Síndrome de Lynch	1	16,6
Quadro clínico		
Sangramento uterino	5	83,3
Sangramento uterino e tumoração exteriorizada pela vagina	1	16,6

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; TRH: terapia de reposição hormonal; CA: câncer

Tabela 2 Características anatomopatológicas dos carcinossarcomas

Característica	n	%
Estadiamento FIGO ao diagnóstico		
IA	1	16,6
II	2	33,3
IIIC	2	33,3
IVB	1	16,6
Padrão do componente epitelial		
Seroso	2	33,3
Seroso e endometrioide	1	16,6
Seroso, endometrioide e mucinoso	1	16,6
Seroso, endometrioide e células claras	1	16,6
Endometrioide e células claras	1	16,6
Grau histológico do componente epitelial		
GII	1	16,6
GIII	5	83,3
Padrão do componente mesenquimal		
Componente homólogo		
Fusocelular/Pleomórfico/Indiferenciado	6	100
Componente heterólogo		
Osteossarcoma	2	33,3
Rabdomiossarcoma	1	16,6
Condrossarcoma e lipossarcoma	1	16,6
Condrossarcoma, rabdomiossarcoma e lipossarcoma	2	33,3
Invasão do miométrio		
≤ 50%	3	50
> 50%	3	50
Infiltração do colo uterino		
Presente	3	50
Ausente	3	50
Comprometimento de anexos		
Presente	1	16,6
Ausente	5	83,3
Presença de metástases		
Metástase em linfonodos	1	16,6
Metástase pélvica/peritoneal	2	33,3
Metástase em órgãos distantes	1	16,6
Metástase regional e à distância	1	16,6
Padrão histológico das metástases		
Componente epitelial seroso	1	16,6
Misto (epitelial e sarcomatoso)	2	33,3
Não avaliado	2	33,3
Padrão histológico do endométrio não neoplásico		
Atrofia	5	83,3
Carcinoma seroso intra-epitelial	1	16,6

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

Figura 1 Aparência macroscópica do tumor, evidenciando suas grandes dimensões e invasão do canal cervical

Figura 2 Aspecto histológico, mostrando o componente bifásico da neoplasia

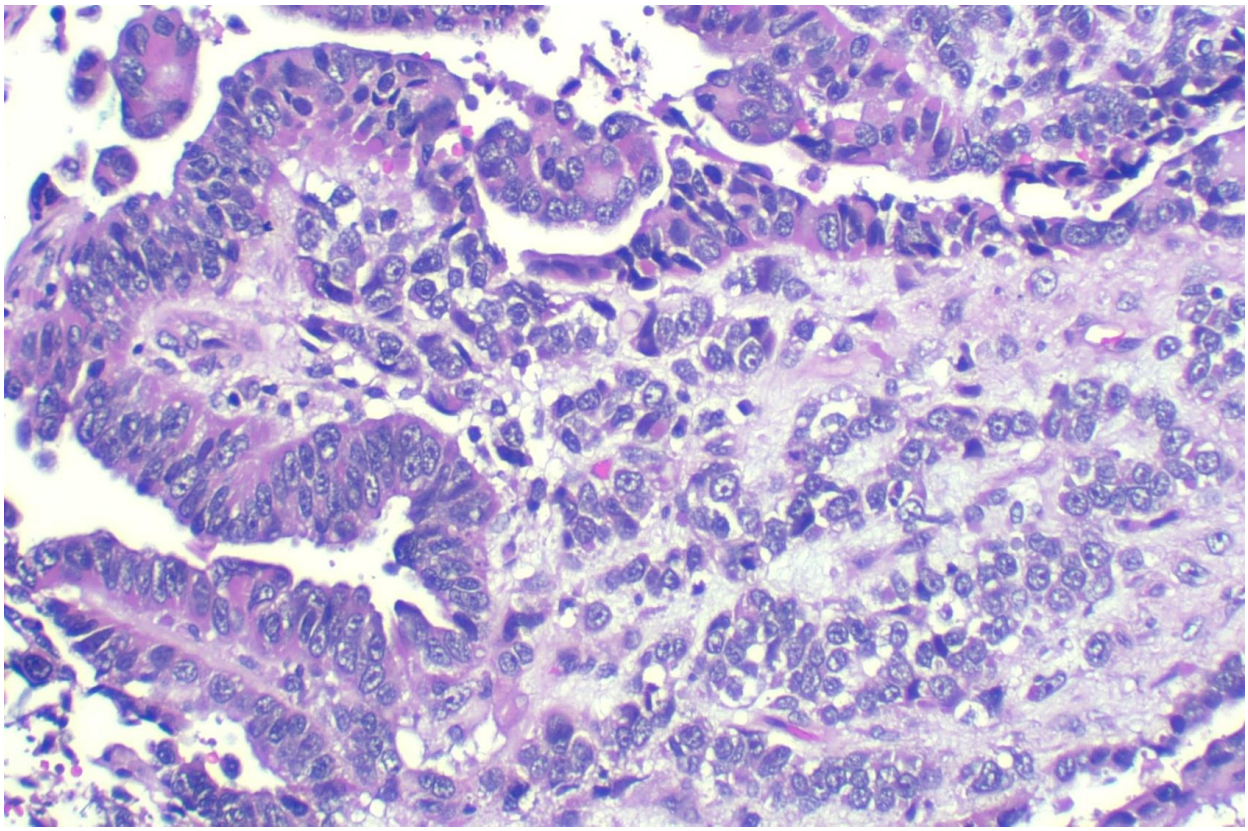
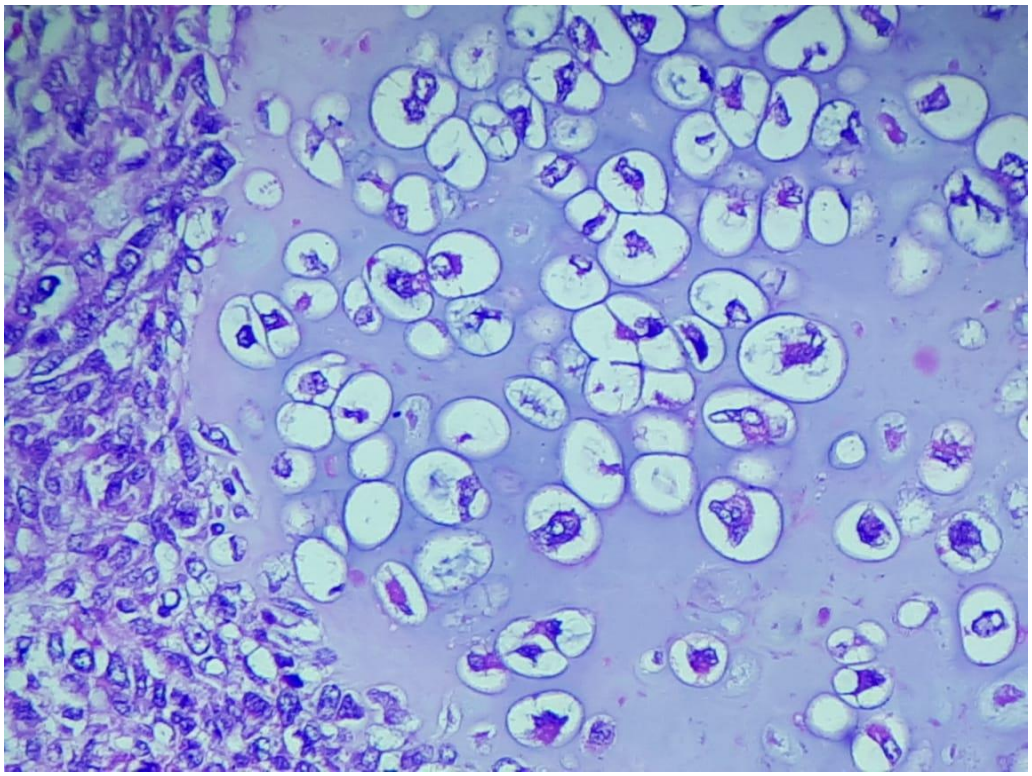


Figura 3 Aspecto histológico, com presença de componente heterólogo condrossarcomatoso



REFERÊNCIAS

1 Buhtoiarova TN, Brenner CA, Singh M. Endometrial Carcinoma: role of current and emerging biomarkers in resolving persistent clinical dilemas. *Am J Clin Pathol.* 2016; 145(1): 8-21.

2 Gupta N, Dudding N, Smith JHF. Eight Cases of Malignant Mixed Mullerian Tumor (Carcinosarcoma) of the uterus: findings in SurePathTM Cervical Cytology. *Diagn Cytopathol*. 2012; 42(2): 165-69.

3 De Jong RA, Nijman HW, Wijbrandi TF, Reyners AKL, Boezen HM, Hollema H. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial tumor componente. *Mod Pathol.* 2011; 24(10): 1368-79.

4 Luz R, Ferreira J, Rocha M, Jorge AF, Félix A. Carcinossarcoma Uterino: Características Clinico-Patológicas e Fatores de Prognóstico. *Acta Med Port.* 2016; 29(10): 621-28.

5 Adachi Y, Nonogaki H, Minamiguchi S, Li M, Ikehara S. Carcinosarcoma of the uterus: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2016; 4(4): 571-73.

6 Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015; 137(3): 581-88.

7 Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Can Res Ther.* 2014; 10(3): 461.

8 Castro MG, Sousa S, Marques A, Peralta F, Campos O. Tumor mulleriano misto maligno uterino com metastização mamária: caso clínico. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2007; 1(3): 149-53.

9 Rajshekar SK, Guruprasad B, Shakunthala PN, Rathod P, Devi U, Bafna UD. Malignant mixed Mullerian tumour of the uterus. *Ecancer.* 2013; 7: 302.

10 Kanthan R, Senger JLB, Diudea D. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: histopathological evaluation of cell cycle and apoptotic regulatory proteins. *World J Surg Oncol.* 2010; 8: 60.

11 Prat J, Mbatani N. Uterine sarcomas: FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131: 105-10.

12 American Cancer Society. C*ancer Facts and Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

13 Schunemann Jr E, Dória MT, Souza RT, Spautz CC. Novos conceitos e revisão atualizada sobre sarcomas uterinos. *FEMINA.* 2012; 40(3).

14 Chen X, Arend R, Hamele-Bena D, et al. Uterine Carcinosarcomas: Clinical, Histopathologic and Immunohistochemical Characteristics. *Int J Gynecol Pathol.* 2017; 36(5): 412-19.

15 Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA. Factors associated with Type I and Type II endometrial câncer. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(11): 1851-56.

16 Monappa V, Kudva R, Hasan R. Uterine malignant mixed müllerian tumor camouflaging as pelvic sarcoma. *J Can Res Ther.* 2015; 11(4): 997-9.

17 Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic Features of Surgical Stage I Uterine Carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(11): 1653-61.

18 Gutiérrez YJ, Ferrer FP, Mainar LB, Laga AL, Arregui SV, Conde MAR. Tumores müllerianos mixtos malignos uterinos: casos clínicos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011; 76(6): 420 – 426.

19 Felix AS, Stone RA, Bowser R, et al. Comparison of Survival Outcomes Between Patients With Malignant Mixed Mullerian Tumors and High-Grade Endometrioid, Clear Cell, and Papillary Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(5): 877-84.

20 Burghaus S, Halmen S, Gass P, et al. Outcome and prognosis in uterine sarcoma and malignant mixed Mullerian tumor. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294(2): 343–51.

21 Grasso S, Loizzi V, Minicucci V, et al. Malignant Mixed Müllerian Tumour of the Uterus: Analysis of 44 Cases. *Oncology*. 2017; 92(4): 197-204.