

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

EDIÇÃO XIII

Capítulo 6

SARCOMA ESTROMAL ENDOMETRIAL

ISABELA PALHANO CARDOSO¹
TAMMIRESS BRAZ KOCH²
THIAGO NOMINATO MARQUES³
ARIEL BENICIO COTTA³

1. Discente - Medicina pela Universidade Anhanguera.

2. Graduação - Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso.

3. Graduação - Medicina pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

Palavras-Chave: Sarcoma Estromal Endometrial; Neoplasia; Mulher.

INTRODUÇÃO

O sarcoma estromal endometrial (SEE) é uma neoplasia rara e agressiva do tecido mole endometrial, classificada como um subtipo dos sarcomas uterinos. Originando-se nas células estromais do endométrio, o SEE se apresenta em duas formas principais: de baixo grau e de alto grau, cada uma com características clínicas e prognósticos distintos (CONKLIN & LONGACRE, 2014).

Os sarcomas estromais endometriais de baixo grau costumam seguir um curso mais indolente, frequentemente invadindo o espaço local ou linfovascular. A taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes com este tipo de SEE varia entre 80% e 100%. Em contraste, os sarcomas estromais de alto grau são marcados por alta atividade mitótica, definida por pelo menos 10 figuras mitóticas por 10 campos de alta potência, além de atipia celular significativa. Esses tumores têm uma tendência maior a invadir profundamente o miométrio e a metastatizar precocemente, resultando em uma taxa de sobrevivência em cinco anos que varia de 20% a 55% (SUTTON, 2013).

As mulheres mais frequentemente afetadas pelo SEE são geralmente de meia-idade a idosas. A incidência global desta neoplasia é baixa, com os sarcomas uterinos representando cerca de 3% a 5% de todos os cânceres uterinos, e uma incidência global de 17 a 44 casos por milhão de mulheres por ano (SUTTON, 2013).

Este capítulo pretende oferecer uma visão abrangente sobre o sarcoma estromal endometrial, explorando desde a histopatologia e até os métodos de diagnóstico e as opções de tratamento. A compreensão da complexidade e variabilidade desta neoplasia é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de manejo mais eficazes e para a melhoria do prognóstico das pacientes.

Histopatologia

O sarcoma estromal endometrial origina-se nas células estromais do endométrio, sendo caracterizado por complexas alterações genéticas e moleculares. Entre os principais rearranjos genéticos envolvidos estão as fusões dos genes JAZF1-SUZ12 e YWHAE-NUTM2. A translocação t(7;17) (p15;q21), que resulta na fusão dos genes JAZF1 e SUZ12, é comum em sarcomas de baixo grau e promove o crescimento celular descontrolado. Em contrapartida, a alta atividade mitótica observada nos sarcomas de alto grau indica uma agressividade maior, refletida por uma elevada taxa de proliferação celular e atipia nuclear (LEE *et al.*, 2012; MA *et al.*, 2017).

A capacidade de invasão profunda do miométrio é uma característica distintiva dos sarcomas de alto grau, facilitando a disseminação para tecidos adjacentes. A invasão do espaço linfovascular é frequente nesses tumores, contribuindo para a metastatização precoce e impactando negativamente o prognóstico. A variabilidade na agressividade do SEE resulta em diferentes abordagens terapêuticas. Enquanto tumores de baixo grau podem ser manejados com cirurgia conservadora, os de alto grau frequentemente exigem tratamentos mais agressivos e MULTIMODAIS (BORELLA *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2012).

Essa distinção histopatológica é crucial para o planejamento terapêutico, pois determina a extensão do tratamento necessário e a previsão de resultados clínicos. Entender as nuances genéticas e moleculares dos sarcomas estromais endometriais é essencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e para a melhoria das estratégias de manejo, oferecendo uma esperança maior de sobrevivência e qualidade de vida para as pacientes afetadas por essa neoplasia complexa.

Clínica

A patologia se manifesta através de uma série de sintomas, muitos dos quais são inespecíficos e compartilhados com outras patologias ginecológicas, como leiomiomas e hiperplasia endometrial.

A dor pélvica é frequentemente relatada por pacientes com SEE, variando de constante a intermitente. Este sintoma está geralmente associado ao crescimento do tumor e pode se intensificar conforme o tumor invade estruturas adjacentes, como o miométrio. A dor pélvica não só afeta significativamente a qualidade de vida da paciente, mas também serve como um indicador de possível progressão da doença, exigindo investigações diagnósticas detalhadas para um planejamento terapêutico apropriado (SMITH *et al.*, 2022).

Um achado clínico significativo em pacientes com SEE é a presença de uma massa pélvica palpável. Esse sinal pode ser identificado durante exames ginecológicos de rotina ou através de procedimentos de imagem motivados por sintomas relacionados. A identificação de uma massa pélvica é crucial, pois desempenha um papel central no diagnóstico diferencial com outras condições ginecológicas (TIRUMANI *et al.*, 2012).

Além dos sintomas primários, como dor e sangramento, o SEE pode manifestar-se através de sintomas inespecíficos, incluindo fadiga e perda de peso inexplicável, que são mais prevalentes nos estágios avançados da doença. Características como invasão linfovascular e metastatização precoce, típicas de sarcomas de alto grau, podem também induzir linfadenopatia e sintomas relacionados a metástases em locais distantes. Essas manifestações clínicas adicionais são indicativas da extensão da doença e são fundamentais para o desenvolvimento de um

plano de tratamento adequado (PULIYATH & NAIR, 2012).

Diagnóstico

A biópsia endometrial é frequentemente utilizada para no diagnóstico. Tipicamente, o diagnóstico definitivo é realizado durante procedimentos cirúrgicos ou através da análise patológica final do tecido extraído. No entanto, a sensibilidade da biópsia endometrial pré-operatória para o SEE é limitada, com estudos mostrando uma eficácia de apenas cerca de 64%. Este valor reflete a dificuldade de obter uma amostra representativa do tumor, especialmente nos casos em que a neoplasia imita outras condições benignas do útero (AKAEV *et al.*, 2021).

Inicialmente o SEE pode ser classificado em duas categorias principais baseadas em suas características histológicas e comportamento clínico:

- **Sarcoma Estromal Endometrial de Baixo Grau (LG-ESS):** Caracteriza-se por uma invasão local ou linfovascular e apresenta um padrão de crescimento expansivo que pode mimetizar o tecido estromal normal do endométrio. Estes tumores têm potencial de recorrência tardia e geralmente são menos agressivos (LEE *et al.*, 2012; TANNER *et al.*, 2012).

- **Sarcoma Estromal Endometrial de Alto Grau (HG-ESS):** Este tipo é definido por uma alta atividade mitótica e atipia celular significativa, com tendência a invadir profundamente o miométrio e a metastatizar precocemente. Devido à sua agressividade, o HG-ESS requer uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais intensiva (LEE *et al.*, 2012; TANNER *et al.*, 2012).

Após o diagnóstico inicial por biópsia, recomenda-se a realização de exames de imagem abrangentes, incluindo tomografias do tórax, abdômen e pelve. Estes exames são cruciais

para avaliar a extensão da doença, especialmente para identificar possíveis metástases distantes que são comuns nas formas de alto grau da doença. A imagem ajuda a determinar o estágio da doença e a planejar o manejo cirúrgico, incluindo a possibilidade de citorredução, caso haja doença extrauterina (TIRUMANI *et al.*, 2013).

A integração de métodos de biópsia e diagnóstico por imagem é essencial para um diagnóstico preciso e para a elaboração de um plano terapêutico eficaz. A sensibilidade e especificidade desses métodos influenciam diretamente o manejo clínico e o prognóstico das pacientes, tornando fundamental a utilização de técnicas diagnósticas complementares para uma abordagem abrangente e personalizada.

Tratamento

A cirurgia é considerada a principal modalidade de tratamento para o SEE. A histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral é a abordagem cirúrgica recomendada para garantir a remoção abrangente do tecido canceroso. Esta intervenção é crucial, especialmente em casos de sarcoma estromal endometrial de baixo grau, onde a preservação dos ovários tem sido associada a um aumento na taxa de recorrência tumoral (LIN; SLOMOVITZ, 2008; NASIOUDIS *et al.*, 2019).

As terapias adjuvantes para o SEE incluem radiação, quimioterapia e terapia hormonal, embora a eficácia dessas abordagens seja limitada:

- **Radioterapia Adjuvante:** Indicada principalmente para controlar a recorrência da doença na pelve, a radioterapia tem mostrado benefícios na gestão local da doença, embora seu impacto na sobrevivência global permaneça incerto (BARNEY *et al.*, 2009).

- **Quimioterapia:** Os agentes quimioterápicos utilizados incluem ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dactinomicina, dacarbazina e metotrexato. Esses medicamentos podem ser empregados dependendo do estágio e da agressividade do tumor (LIN; SLOMOVITZ, 2008).

- **Terapia Hormonal:** Progestágenos são frequentemente utilizados como parte do tratamento, particularmente em casos onde a preservação da fertilidade é desejada ou em casos recorrentes. A eficácia desses agentes, no entanto, varia, e a decisão de usar terapia hormonal deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa do perfil individual do paciente (MACCARONI *et al.*, 2022).

Em algumas circunstâncias, como em pacientes jovens que desejam preservar a fertilidade, a ressecção local com reconstrução uterina pode ser considerada. Tais procedimentos devem ser cuidadosamente planejados e executados por equipes especializadas em centros de tratamento de câncer com expertise em sarcomas ginecológicos (DELANEY *et al.*, 2012).

Prognóstico e recorrência

Os tumores estromais endometriais de baixo grau são conhecidos por seu curso indolente, com uma abordagem cirúrgica geralmente sendo curativa. No entanto, a possibilidade de recorrência existe mesmo após mais de cinco anos, com casos documentados de recidiva ocorrendo até 25 anos após o tratamento inicial. A taxa de sobrevivência global para esses tumores varia de 80% a 100%, refletindo não apenas a eficácia do tratamento inicial, mas também a capacidade de gerenciar recorrências quando elas ocorrem (LIN & SLOMOVITZ, 2008). A taxa de sobrevida em cinco anos para 96% das portadoras de sarcoma estromal endo-

metrial de baixo grau destaca o prognóstico geralmente favorável desses tumores (SHAH *et al.*, 2008).

Os tumores de alto grau, por outro lado, apresentam um comportamento mais agressivo e um prognóstico significativamente pior em comparação com os tumores de baixo grau. A recorrência é mais comum nestes casos, e a taxa de sobrevivência em cinco anos varia entre 20% e 55% (LIN & SLOMOVITZ, 2008). Os nomogramas podem ajudar a prever a sobrevida global de cinco e dez anos em mulheres com sarcoma estromal endometrial de baixo grau, oferecendo uma ferramenta útil para a previsão do curso da doença (WU *et al.*, 2020).

A eficácia da terapia agressiva é limitada por baixas taxas de resposta e pela duração limitada da resposta em pacientes com doença recorrente metastática. Isso é particularmente desafiador no manejo de tumores de alto grau, onde a recorrência e a progressão da doença são mais prováveis (LIN & SLOMOVITZ, 2008). Pacientes com sarcoma estromal endometrial

de alto grau podem ter uma maior sobrevida livre de doença, mas isso não necessariamente se traduz em uma melhora na sobrevida global, destacando a necessidade de novas estratégias terapêuticas (AYHAN *et al.*, 2021).

Considerações finais

O manejo dos sarcomas estromais endometriais, especialmente os de alto grau, continua a ser um desafio devido à sua agressividade e alta taxa de recorrência. A abordagem cirúrgica, frequentemente curativa para os tumores de baixo grau, deve ser complementada por vigilância a longo prazo devido ao risco de recidiva tardia. Para os tumores de alto grau, a necessidade de novas estratégias terapêuticas é premente, dado o limitado sucesso das terapias atuais. Nomogramas e outras ferramentas preditivas podem auxiliar no planejamento do tratamento e no monitoramento da doença, oferecendo uma abordagem mais personalizada e potencialmente melhorando os resultados para as pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKAEV, I. *et al.* Update on endometrial stromal tumours of the uterus. *Diagnostics*, v. 11, n. 3, p. 429, 2021. Doi: 10.3390/diagnostics11030429
- AYHAN, A. *et al.* High-grade endometrial stromal sarcoma versus undifferentiated uterine sarcoma: a Turkish uterine sarcoma group study-001. *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 304, p. 475-483, 2021. Doi: 10.1007/s00404-020-05915-6.
- BARNEY, B. *et al.* Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma?. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 19, n. 7, 2009. Doi: 10.1111/IGC.0b013e3181b33c9a.
- BORELLA, F. *et al.* Low-grade uterine endometrial stromal sarcoma: prognostic analysis of clinico-pathological characteristics, surgical management, and adjuvant treatments. Experience from two referral centers. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 883344, 2022. Doi: 10.3389/fonc.2022.883344.
- CONKLIN, C.M.J. & LONGACRE, T.A. Endometrial stromal tumors: the new WHO classification. *Advances in anatomic pathology*, v. 21, n. 6, p. 383-393, 2014. Doi: 10.1097/PAP.0000000000000046.
- DELANEY, A.A. *et al.* Successful pregnancy after fertility-sparing local resection and uterine reconstruction for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstetrics & Gynecology*, v. 120, p. 486-489, 2012. Doi: 10.1097/AOG.0b013e31825a7397.
- FRIEDLANDER, M. *et al.* Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: The PARAGON trial (ANZGOG 0903). *Gynecologic Oncology*, v. 161, n. 1, p. 160-165, 2021. Doi: 10.1016/j.ygyno.2021.02.016.
- LEE, C. *et al.* The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American journal of surgical pathology*, v. 36, n. 5, p. 641-653, 2012. Doi: 10.1097/PAS.0b013e31824a7b1a.
- LIN, J.F. & SLOMOVITZ, B.M. Uterine sarcoma 2008. *Current oncology reports*, v. 10, p. 512-518, 2008. Doi: 10.1007/s11912-008-0077-9
- MA, X. *et al.* The JAZF1-SUZ12 fusion protein disrupts PRC2 complexes and impairs chromatin repression during human endometrial stromal tumorigenesis. *Oncotarget*, v. 8, n. 3, p. 4062, 2017. Doi: 10.18632/oncotarget.13270
- MACCARONI, E. *et al.* New insights into hormonal therapies in uterine sarcomas. *Cancers*, v. 14, n. 4, p. 921, 2022. Doi: 10.3390/cancers14040921.
- NASIOUDIS, D. *et al.* Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 29, n. 1, 2019. Doi: 10.1136/ijgc-2018-000063.
- PULIYATH, G.; NAIR, M. Krishnan. Endometrial stromal sarcoma: a review of the literature. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, v. 33, n. 01, p. 1-6, 2012. Doi: 10.4103/0971-5851.96960
- SHAH, J.P. *et al.* Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstetrics & Gynecology*, v. 112, n. 5, p. 1102-1108, 2008. Doi: 10.1097/AOG.0b013e31818aa89a.
- SMITH, E.S. *et al.* Primary characteristics and outcomes of newly diagnosed low-grade endometrial stromal sarcoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 32, n. 7, 2022. Doi: 10.1136/ijgc-2022-003383.
- SUTTON, G. Uterine sarcomas 2013. *Gynecologic Oncology*, v. 130, n. 1, p. 3-5, 2013. Doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.015
- TANNER, E.J. *et al.* High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecologic oncology*, v. 127, n. 1, p. 27-31, 2012. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.06.030.
- TIRUMANI, S.H. *et al.* Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdominal Imaging*, v. 38, p. 397-411, 2013. Doi: 10.1007/s00261-012-9919-x.
- WU, J. *et al.* A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Cancer Communications*, v. 40, n. 7, p. 301-312, 2020. Doi: 10.1002/cac2.12067