

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

**Evidências para uma Etiologia Comum entre Carcinomas de Endométrio e
Tumores Malignos Mullerianos Mistos**

Alice de Medeiros Zelmanowicz

Orientador: Prof. Dr. Bruce B. Duncan
Co-orientador: Dr. Allan Hildesheim

Dissertação de Mestrado

1999

À minha família

Agradecimentos

Para a realização deste trabalho, recebi o incentivo e a colaboração de muitas pessoas e instituições. A todas elas quero oferecer o meu agradecimento. Em especial agradeço:

- Ao Prof. Bruce B. Duncan pela orientação desta dissertação e por ter compreendido que além de uma boa pesquisadora eu sempre quis ser uma boa mãe.
- Ao Dr. Allan Hildesheim por ter me recebido no *National Cancer Institute*, EUA, de forma tão acolhedora e por ter compreendido que além de uma boa mãe eu sempre quis ser uma boa pesquisadora.
- À Dra. Louise Brinton por ter me aceito como *Visiting Fellow* no *National Cancer Institute*, EUA, e ter me permitido trabalhar neste banco de dados.
- Aos professores e funcionários da Assessoria Científica da Faculdade de Medicina da UFRGS que me proporcionaram tantas oportunidades de aprimoramento científico.
- À Dra. Helena von Eye Corletta pelo apoio e sugestões nos diversos momentos deste trabalho e pela amizade e incentivo.
- Ao Prof. Luiz Carlos Gayotto, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP, pelas sugestões inestimáveis.

- Ao Prof. Gilberto L. Sanvitto, do Departamento de Fisiologia do Instituto de Biociências da UFRGS, meu marido, pelas sugestões, críticas e auxílio na realização deste trabalho, mas sobretudo pela amizade e companheirismo.
- Aos professores, colegas e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicina por terem colaborado na minha compreensão sobre a formação acadêmica e pela agradável convivência.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Índice

1. Introdução

- 1.1. Tumores Malignos do Corpo Uterino
- 1.2. Tumores Malignos Mullerianos Mistos
 - 1.2.1. Embriologia
 - 1.2.2. Histologia
 - 1.2.3. Aspectos Clínicos
 - 1.2.4. Teorias sobre a Patogênese dos Tumores Malignos Mullerianos Mistos
- 1.3. Evidências Sugestivas da Primazia do Componente Epitelial
- 1.4. Epidemiologia do Carcinoma de Endométrio
- 1.5. Referencial Teórico

2. Revisão Bibliográfica

Fatores de Risco

- 2.1. Raça
- 2.2. História Gineco-obstétrica
 - 2.2.1. Estado Marital
 - 2.2.2. Excesso de Exposição ao Estrogênio
 - 2.2.2.1 Menarca Precoce
 - 2.2.2.2. Menopausa Tardia
 - 2.2.2.3. Métodos anticoncepcionais
 - 2.2.2.4. Terapia de Reposição Hormonal Pós-menopáusia
 - 2.2.2.5. Tamoxifen
 - 2.2.3. Paridade e Infertilidade
 - 2.2.4. Outros Fatores
- 2.3. Doenças Associadas
 - 2.3.1. Neoplasias

2.3.2. Outras doenças

2.4. Fumo

2.5. Radioterapia

3. Objetivos

3.1. Objetivo Principal

3.2. Objetivos Secundários

4. Referências da Revisão Bibliográfica

5. Artigo Científico Redigido em Inglês

6. Versão em Português do Artigo Original

7. Anexo

1. INTRODUÇÃO

1.1. Tumores Malignos do Corpo Uterino

Os tumores malignos do corpo uterino podem ser divididos amplamente em três grandes grupos: as neoplasias de origem epitelial, as neoplasias de origem mesenquimal e os tumores mistos do corpo uterino.

Os tumores de origem epitelial são os adenocarcinomas endometriais e suas variantes e os outros tipos de carcinomas menos comuns, como o carcinoma seroso, de células claras, mucinoso, etc. Estes tumores têm sido amplamente estudados e o primeiro tipo, por ser o mais comum, já tem seus fatores de risco bem definidos (Brinton e colaboradores, 1992; Sherman e Silverberg, 1995 e Canavan e Doshi, 1999), relacionando a sua fisiopatogenia à exposição ao estrogênio, como será exposto mais adiante.

As neoplasias de origem mesenquimal são os sarcomas puros de corpo uterino. Estas perfazem menos de 5% de todos os tumores do corpo uterino e por serem extremamente raros, com uma incidência mundial que varia de 0,5 a 3,3 casos por 100.000 mulheres, os estudos que analisam estes tumores carecem de poder estatístico (Hannigan e colaboradores, 1992). Os tipos mais comuns de sarcomas puros de corpo uterino são os tumores estromiais endometriais, que se originam no estroma do endométrio e os leiomiosarcomas, que tipicamente são massas tumorais que acometem o miométrio. Estes últimos podem ser intra-murais, sub-mucosos ou sub-serosos e o critério microscópico mais importante que o separa da variante benigna, o leiomioma, é o número de mitoses encontrado no anatomopatológico. Estes dois tumores por conterem apenas linhagens celulares que pertencem aos tecidos do corpo uterino normal são chamados homólogos. Além destes, existem os tumores heterólogos que apresentam características histológicas de tecidos que não estão

presentes normalmente no útero e são extremamente raros. Em ordem de frequência são os seguintes: rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma e liposarcoma (Clement e Scully, 1992).

Por fim, o terceiro grupo de tumores do corpo uterino e que é o objeto de estudo desta dissertação, são compostos pelos tumores mullerianos mistos, que por suas duas porções serem malignas na imensa maioria dos casos, chamam-se tumores malignos mullerianos mistos (MMMT). Eles perfazem aproximadamente 40% dos tumores não-epiteliais. Eles possuem dois componentes histológicos distintos: o componente epitelial que é na maioria das vezes um adenocarcinoma e o componente estromial, que pode ser homólogo ou heterólogo, aparentemente na mesma proporção (Clement e Scully, 1992; Hannigan e colaboradores, 1992 e Sherman e Silverberg, 1995).

1.2. Tumores Malignos Mullerianos Mistos

É difícil definir a incidência destes tumores já que na maior parte dos sistemas de classificação os MMMT são incluídos na categoria dos sarcomas e por ter um componente misto muitas vezes é classificado erroneamente como um sarcoma ou um carcinoma.

Pela classificação atual da Organização Mundial da Saúde, os tumores malignos mullerianos mistos são sinônimo dos tumores malignos mesodérmicos mistos e dos carcinosarcomas, apesar destes últimos em algumas vezes serem usados exclusivamente para os tumores mistos com componente sarcomatoso homólogo (Clement e Scully, 1992).

1.2.1. Embriologia

Embriologicamente, o sistema urogenital se deriva do mesoderma intermediário, inicialmente como um cordão rígido que se estende da região occipital à cloaca embrionária. Com a junção do pronefron com o mais caudal mesonefron por volta da sétima semana, surge o chamado ducto mesonéfrico ou ducto de Wolff. Este último persiste no embrião masculino para dar origem ao sistema reprodutor interno e externo. No embrião feminino, os ductos de Wolff involuem e dão lugar aos ductos paramesonéfricos ou ductos mullerianos que se desenvolvem paralelamente de cada lado dos ductos mesonéfricos. Os ductos mullerianos formam o oviduto (tubas de falópio e tubas uterinas) de sua porção mais cranial. Caudalmente, os dois ductos se fundem na linha média e dão origem ao corpo e colo uterino e a porção superior da vagina. O epitélio que cobre os ductos mullerianos se diferenciam em glândula endometriais e estroma (Moore e Persaud, 1991 e Garcia e colaboradores, 1991).

As gonadas também se originam do mesoderma intermediário, porém de outra estrutura primitiva, o epitélio germinal (Garcia e colaboradores, 1991).

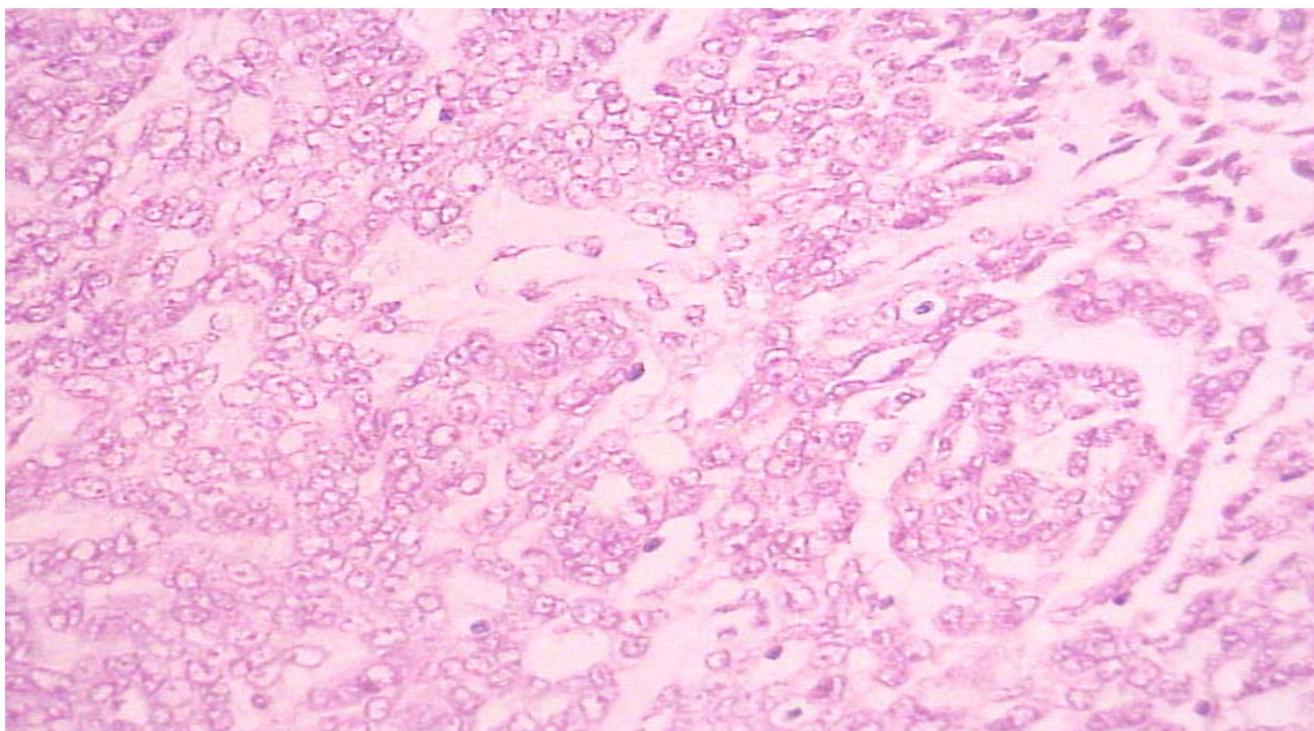
Assim, os dois componentes histológicos do corpo uterino têm a mesma origem embrionária, o mesoderma, originando o nome de tumor maligno mulleriano misto, numa referência desta origem comum que lhe proporciona características histológicas bifásicas.

1.2.2. Histologia

Por definição, este tumor tem características histológicas bifásicas à microscopia eletrônica (Silverberg e colaboradores, 1990 e Sherman e Silverberg, 1995). A porção epitelial do MMMT é geralmente semelhante a um adenocarcinoma endometrióide ou adenocarcinoma endometrióide com diferenciação escamosa de grau 2 ou 3. Porém, porções epiteliais que se assemelham à carcinoma seroso ou de células claras também são vistos. A porção sarcomatosa pode ser homóloga ou heteróloga, como já citado anteriormente. Usualmente, quando homóloga, a porção sarcomatosa se assemelha a um sarcoma estromial endometrial de alto grau, um fibrosarcoma, um fibriohistiocitoma maligno, ou um leiomiosarcoma. Quando heteróloga, a porção sarcomatosa geralmente apresenta características semelhantes ao rabdiosarcoma ou condrosarcoma, porém, sarcoma osteogênico, liposarcoma ou padrões variados também podem ser diagnosticados (Clement e Scully, 1992).

Um exemplo da apresentação histológica bifásica deste tumor pode ser visto na figura 1, que se segue:

Figura 1: Tumor Maligno Mulleriano Misto mostrando componente epitelial malformado e células malignas no estroma.



Fonte: Griffiths CT e colaboradores. Oncologia Ginecológica. 1997, Artes Médicas, São Paulo.

1.2.3. Aspectos Clínicos

Clinicamente os MMMT são caracteristicamente tumores de mulheres pós-menopausicas, apesar de poder ocorrer em mulheres mais jovens. Eles são em geral grandes massas solitárias polipóides que se apresentam com sangramento vaginal, podendo ser às vezes abundante. Por sua característica histológica agressiva eles com freqüência ocupam toda a cavidade uterina e podem protuir pelo orifício cervical (Sherman e Silverberg, 1995). Por esta mesma característica, pacientes com esta neoplasia têm um prognóstico desfavorável com uma sobrevida em cinco anos que não ultrapassa os 40 % na maioria das séries estudadas (Lotocki e colaboradores, 1982; Doss e colaboradores, 1984; Dinh e colaboradores, 1989; Nielsen e colaboradores, 1989 e Arrastia e colaboradores, 1997).

Estes tumores são mais comuns entre mulheres da raça negra e sua relação com radioterapia pélvica prévia já está bem estabelecida (Meredith e colaboradores, 1986; Hannigan e colaboradores e Alark e colaboradores, 1996).

Nas figuras 2 e 3, que se seguem, pode-se observar exemplos de tumores ocupando uma grande porção da cavidade uterina:

Figura 2: Tumor Maligno Mulleriano Misto. Grande tumor polipóide com óbvio padrão maligno à macroscopia. (Damjanov I e Linder J. Anderson's Pathology. Décima edição. 1996, St. Louis, Ed. Mosby.)

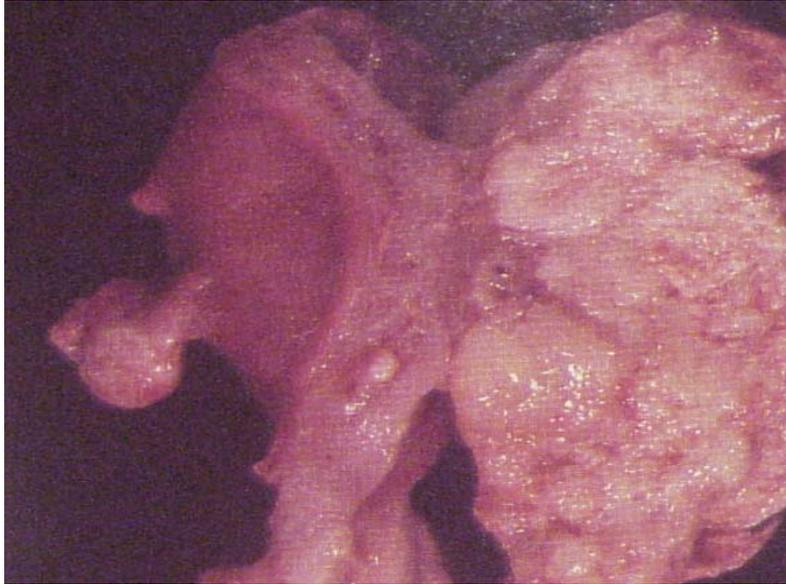
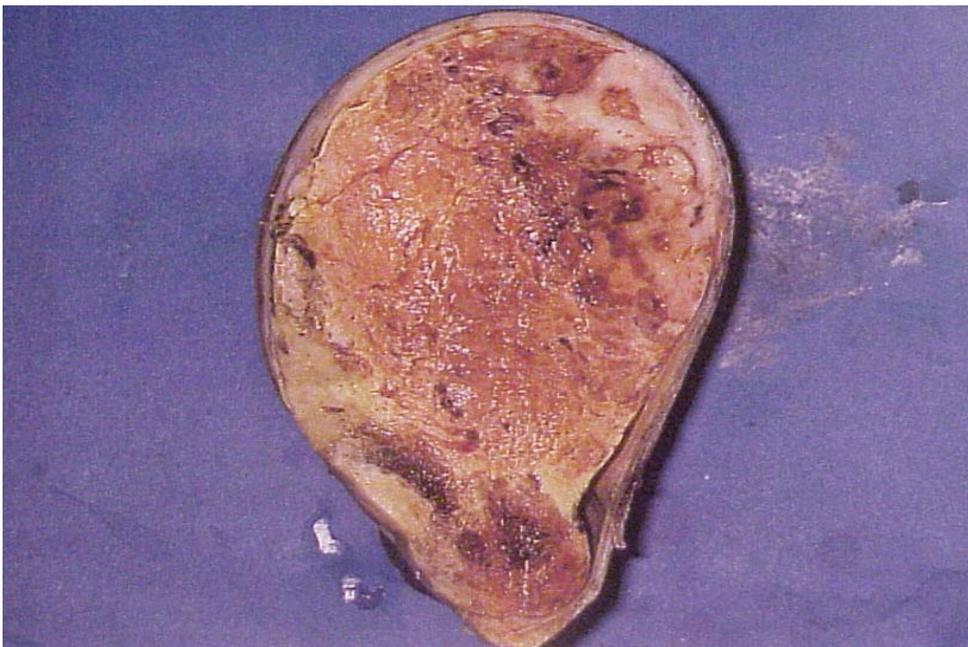


Figura 3: Tumor Maligno Mulleriano Misto de útero. O tumor é necrótico e hemorrágico, substituindo a parede e a cavidade uterinas. (Griffiths CT e colaboradores. Oncologia Ginecológica. 1997, Artes Médicas, São Paulo.)



1.2.4. Teorias sobre a patogênese dos Tumores Malignos Mullerianos Mistos (MMMT)

Os MMMT apresentam uma enorme diversidade fenotípica e por isto a sua classificação e teorias sobre a sua patogênese tem sido alvo de enormes controvérsias na literatura especializada. Inclusive a origem histológica e a forma de diferenciação bifásica dos tumores mistos do corpo uterino são objeto de interesse de vários investigadores (Emoto e colaboradores, 1996; Yuan e colaboradores, 1997; Sartori e colaboradores, 1997; Wada e colaboradores, 1997 e Kounelis e colaboradores, 1998).

Quatro possíveis explicações sobre a sua histiogênese tem sido formuladas e estudadas através de microscopia eletrônica, cultura de tecidos, heterotransplante e imunistoquímica.

Basicamente, a primeira teoria, a *teoria da colisão de tumores*, sugere que estes tumores podem representar dois processos malignos separados que se juntam para formar uma única massa tumoral (Yuan e colaboradores, 1997 e Wada e colaboradores, 1997).

A segunda teoria postula que os tumores mistos são monoclonais na sua origem e que a presença de elementos mesenquimais e epiteliais no mesmo processo neoplásico representa uma manifestação extrema da diversidade fenotípica que pode ser vista em menor grau em carcinomas e sarcomas convencionais. Esta é a chamada *teoria da combinação* (Wada e colaboradores, 1997; Gorai e colaboradores, 1997 e Kounelis e colaboradores, 1998; Guarino M, 1998). Também nesta mesma linha de explicação da origem monoclonal dos dois componentes deste tumor, é a terceira teoria, a *teoria da conversão tumoral*. Esta hipótese considera que o componente sarcomatoso do tumor é na verdade um carcinoma que sofreu uma transformação metaplásica (metaplasia sarcomatóide) em uma de suas porções (Emoto e colaboradores, 1996 e Kounelis e colaboradores, 1998).

Por último, a quarta teoria da patogênese dos tumores mistos do corpo uterino chama-se *teoria da composição*. Neste caso, considera-se que a porção estromial não se trata na verdade de uma neoplasia e sim de um processo reativo à presença do componente epitelial maligno. Esta última já foi amplamente descartada visto que nos tumores malignos mullerianos mistos os dois componentes apresentam características histológicas de malignidade .

1.3. Evidências Sugestivas da Primazia do Componente Epitelial

Silverberg e colaboradores, em 1990, na série de 203 casos do *Gynecologic Oncology Group*, evidenciaram que é o componente carcinomatoso que influencia o comportamento desta neoplasia, ou seja, componente epitelial com comportamento mais agressivo está associado à doença metastática e de pior prognóstico. Além disto, esses autores demonstraram que as metástases iniciais envolvem predominantemente os linfonodos pélvicos e para-aórticos e que são unicamente compostas por neoplasia epitelial ou, em alguns casos, neoplasia mista. Poucas metástases descritas nesta série eram só do componente sarcomatoso e nos quatro dos quarenta casos de metástases analisados em que isto ocorria, um caso ficou difícil de definir se não era de fato uma extensão do tumor devido a sua localização, a trompa; no segundo caso a metástase era no ovário, podendo tratar-se de um segundo tumor primário; nos dois últimos casos o tumor primário era formado principalmente pelo componente sarcomatoso.

Bitterman e colaboradores, em 1990, na sua série de 22 MMMT de corpo uterino também só evidenciaram características epiteliais nos 15 casos em que se

diagnosticou metástases e nos 11 casos em que se evidenciou invasão linfática e/ou vascular.

Estes dois grupos de pesquisadores consideram que as séries que descrevem sarcoma nas metástases carecem de estudo mais detalhado ou trata-se de doença muito avançada (metástases diagnosticadas em necrópsias, por exemplo).

Doss e colaboradores em 1982 já tinham apontado para o fato de que apesar de o padrão sarcomatoso ser preponderante nas metástases analisadas na sua série, 36 de 49 pacientes tinham forma de disseminação semelhante à neoplasia epitelial, disseminação linfática, característica que Norris e colaboradores já haviam evidenciado em 1966.

Outras características também aproximam os tumores mistos ao adenocarcinoma. Williamson e Christopherson (1972) descreveram que em aproximadamente 50% das pacientes que apresentavam alterações no restante do útero comprometido pelo MMMT, estas alterações tratavam-se de hiperplasia endometrial e/ou adenocarcinoma de endométrio.

Masuda e colaboradores (1987) demonstraram que em cultura de tecido de MMMT de ovário, a porção carcinomatosa tinha a capacidade de se transformar em sarcoma e que o inverso não era verdadeiro. Podczaski e colaboradores (1993) demonstraram que o padrão de distribuição dos marcadores CA 125 e CA 19-9, antígenos associados a tumores do trato genital feminino, nos 35 casos de MMMT por eles estudados, se assemelhava ao padrão do adenocarcinoma de endométrio e em ambos se correlacionavam com o tipo celular e o grau histológico do componente epitelial. De Brito e colaboradores, em 1993, demonstraram áreas de transição entre

elementos epiteliais e estromiais no seu estudo de ultraestrutura de 28 casos de MMMT de útero e ovário.

Caracteristicamente, nos estudos de imunoistoquímica e imunocitoquímica, ambos os componentes apresentam marcadores epiteliais e mesenquimais, sugerindo que o perfil imunoistoquímico indica uma origem metaplásica ou uma origem em célula precursora comum dos dois componentes (Bitterman e colaboradores, 1990; Meis e Lawrence, 1990; George e colaboradores, 1991; Costa e colaboradores, 1991; Gorai e colaboradores, 1993; Emoto e colaboradores, 1992; Emoto e colaboradores, 1993 e Emoto e colaboradores, 1996).

Citogeneticamente, Emoto e colaboradores, nos seus estudos publicados em 1992 e 1993, demonstraram que as anormalidades cariotípicas nos clones estudados sugerem uma origem monoclonal para os MMMT. Gorai e colaboradores (1997) demonstraram por sua vez que as alterações cromossômicas estavam preservadas nas linhagens celulares estudadas e seus clones, sugerindo que os MMMT derivam de uma única célula precursora.

1.4. Epidemiologia do Carcinoma de Endométrio

O carcinoma de endométrio é a neoplasia que acomete a porção epitelial do endométrio e é subdividida em: 1. Carcinoma endometrióide que engloba os tipos histológicos adenocarcinoma e adenocarcinoma com diferenciação escamosa; 2. adenocarcinoma seroso; 3. adenocarcinoma de células claras; 4. adenocarcinoma mucinoso; 5. Outras histologias menos freqüentes, como carcinomas de células escamosas, carcinoma misto e carcinoma indiferenciado (Benda e Zaino, 1999).

Esta neoplasia era originalmente considerada um extremo de um espectro que ia desde a hiperplasia cística benigna até a hiperplasia complexa atípica, que seria a lesão precursora do carcinoma endometrial (Canavan e Doshi, 1999). Porém, estudos recentes demonstraram que a hiperplasia sem atipia responde bem ao tratamento com progesterona e não progride para malignidade. Por outro lado, pacientes com citologia atípica progridem em até 25% para neoplasia, reforçando a hipótese de que se trata de duas diferentes doenças.

Este tumor é comum entre as mulheres dos países ocidentais industrializados e tem as taxas de incidência mais baixas na Índia e sudoeste asiático (Canavan e Doshi, 1999). No Brasil, o carcinoma de endométrio é a sexta neoplasia mais freqüente entre as mulheres e acontecerá numa freqüência estimada para o ano de 1999 de 6,89 novos casos por 100.000 mulheres. No ano de 1997, 2817 mulheres morreram decorrente desta doença, segundo os dados do registro de câncer do Ministério da Saúde.

O carcinoma de endométrio acomete principalmente mulheres pós-menopáusicas, apesar de 25% das pacientes com câncer de endométrio serem pré-menopáusicas e 5% terem menos que 40 anos no diagnóstico (Rose, 1996). Aproximadamente, 50% dos casos ocorrem em mulheres com algum fator de risco identificável para esta doença. Nas últimas décadas, vários estudos têm descrito os principais fatores de risco para o adenocarcinoma de endométrio e hoje se considera que o principal mecanismo fisiopatológico esteja relacionado à exposição prolongada ao estrogênio endógeno ou exógeno sem oposição da progesterona (Brinton e colaboradores). Segundo uma revisão recente desta neoplasia, Peter Rose (1996) descreveu os riscos relativos dos principais fatores de risco como os seguintes:

Tabela 1: Riscos relativos estimados para carcinoma de endométrio de acordo com alguns fatores de risco^{ab}

Fator de Risco	Risco Relativo
Obesidade ^c	
9 a 23 Kg de sobrepeso	3,0
Mais de 23 Kg	10,0
Nuliparidade (vs. 1 filho)	2,0
Nuliparidade (vs. 5 filhos)	5,0
Menopausa tardia (52 ou mais vs. 49 anos)	2,4
Diabete melito	2,7
Terapia de reposição hormonal sem oposição da progesterona	6,0
Terapia com Tamoxifen	2,2
Uso de anticoncepcional oral seqüencial	7,0

^a Fonte: **Rose P.** Endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1996 Ago; 335(9): 640-649.

^b Exceto quando especificado, as razões de risco são calculadas como o risco de desenvolver carcinoma de endométrio entre as mulheres com o fator em questão comparadas com o risco entre as mulheres sem o fator.

^c Entre mulheres de 50 a 59 anos.

Estes dados corroboram a teoria de que o carcinoma de endométrio está relacionado basicamente à exposição elevada ao estrogênio.

1.5. Referencial Teórico

Considerando a teoria da combinação em que a origem dos MMMT se dá de forma monoclonal e provavelmente representa um tipo de carcinoma que desenvolve um componente sarcomatoso metaplásico e que evidências clínicas e laboratoriais sugerem que os MMMT comportam-se como adenocarcinomas de alto grau, provavelmente a etiologia dos MMMT e dos adenocarcinomas de endométrio é comum. Se a etiologia realmente é comum, estes dois tumores devem compartilhar o

mesmo perfil de fatores de risco, que para os últimos já esta bem definido estar associado à exposição ao estrogênio endógeno ou exógeno.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. Fatores de Risco

2.1. Raça

Vários estudos epidemiológicos descrevem uma incidência desproporcional de neoplasias do tecido conjuntivo entre negros, principalmente fibrosarcoma (Polednak, 1986). Estudando aproximadamente 4000 casos de neoplasias do tecido conjuntivo do registro de câncer do estado de Nova Iorque entre 1976 a 1981, este autor concluiu que, como em outros estudos, alguns tipos histológicos específicos de câncer dos tecidos moles são mais comuns em negros do que em brancos. Entre estes, o leiomioma era significativamente mais comum entre negros do que em brancos, basicamente por causa da diferença deste subtipo histológico diagnosticado no útero, na maioria das faixas etárias. Neste estudo, apenas um MMMT foi identificado neste período, não podendo ser analisadas diferenças de incidências.

No entanto, a maioria das séries que descreve pacientes com diagnóstico de MMMT de útero cita que esta neoplasia é mais comum entre negras do que brancas. Uma série de 48 casos de MMMT do corpo uterino do condado de Jefferson, do estado de Kentucky, EUA, descreveu uma incidência significativamente maior deste subtipo histológico entre negras do que entre brancas quando comparada com dados populacionais, (Williamson e Christopherson, 1972).

Numa revisão da experiência do serviço de ginecologia oncológica de *The Johns Hopkins Hospital*, 61 casos de MMMT do corpo uterino foram diagnosticados no período de 1970 a 1979. Destes, 35 eram diagnosticados em mulheres negras e 26 em brancas (Lotocki e colaboradores, 1982).

Harlow, em 1986, publicou uma série de sarcomas do corpo uterino que estudava o registro de câncer de 9 diferentes áreas dos Estados Unidos de 1973 a

1981. Dos 1452 tumores diagnosticados, 86% eram leiomiosarcomas ou MMMT. A incidência destes dois tumores era maior entre negras do que em brancas, quando as 4 áreas eram analisadas em conjunto ou separadas (taxas de 20,3 MMMT/milhão de mulheres/ano entre negras versus 7,5 entre brancas). Estes subtipos histológicos demonstravam esta mesma diferença de incidência entre raças quando se estudava a sua ocorrência no útero ou sítios extra-uterinos.

Schwartz e Weiss (1991) analisaram dados de um estudo de caso-controle que incluía os vários subtipos histológicos de sarcomas de corpo uterino. Neste estudo, o risco relativo medido pela razão de chances de pacientes negras quando comparadas com brancas de desenvolver MMMT era de 3,0, intervalo de confiança de 95% de 0,88 a 10,5, não significativo.

Arrastia, mostrou com dados do registro de câncer da cidade de Nova Iorque nos anos de 1976 a 1985, que o subtipo histológico de sarcomas de útero mais comum era o carcinosarcoma e entre estes a incidência entre negras era de 15,5 casos por milhão de mulheres por ano contra 6,3 entre mulheres brancas. Estes dados eram semelhantes aos do SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) que mostrava uma incidência de 20,3 e 7,5 entre negras e brancas, respectivamente, para o período de 1973-1981 (Arrastia e colaboradores, 1997).

Interessante citar que um estudo realizado no sul de Israel (Piura e colaboradores, 1997), onde sarcoma de útero é a quarta neoplasia mais comum do trato genital feminino, o subtipo histológico mais comum é o sarcoma estromial endometrial, tumor mais comum em mulheres brancas do que em negras. Entre os 36 casos descritos, 5,6% eram em mulheres de origem árabe-beduína, 61,8% judias de origem européia-americana (ashkenazi) e 38,2%, judias de origem asiática-africana (sepharadi). Não foram relatadas as diferenças raciais-étnicas para cada subtipo histológico mas parece razoável que esta inversão dos dados esteja relacionada ao

fato que, diferente de outras séries, os MMT estão sub-representados nesta população.

Como mostra a tabela 2, quando descrita e analisada a distribuição do diagnóstico de MMT entre pacientes brancas e negras, estas últimas são geralmente a maioria, demonstrando que esta neoplasia é mais comum entre negras.

Tabela 2: Distribuição de raças entre as pacientes diagnosticadas com MMT

	Neoplasia	Negras	Branças	RR (IC95%)
Williamson(1972)	48 MMT	21	27	
Lotocki (1982)	61 MMT	35	26	
Schwartz (1991)	85 MMT	5,9%	91,8%	3 (0,88-10,5)
Arrastia (1997)	401 MMT	15,5 casos/milhão/ano	6,3 casos/milhão/ano	
SEER(1997)		20,3 casos/milhão/ano	7,5 casos/milhão/ano	

2.2. História gineco-obstétrica

Um conjunto de fatores que envolve a história gineco-obstétrica da paciente com diagnóstico de MMT de corpo uterino tem sido estudado para correlacionar como possível etiologia desta neoplasia. Estes fatores vão desde características bem amplas como estado marital até itens bem específicos como exposição exógena ao estrogênio.

A seguir revisaremos alguns destes fatores.

2.2.1. Estado marital

Em 1989, Schwartz e Thomas conduziram um estudo de caso-controle associados ao Estudo Colaborativo da OMS sobre Neoplasia e Contraceptivos Esteróides. Neste estudo, uma das questões analisadas foi a relação do estado marital com o aparecimento de sarcoma de útero. O risco relativo estimado pela razão de chances de desenvolver sarcoma de útero entre as mulheres solteiras quando comparadas com as não-solteiras era de 2,5, com um intervalo de confiança de 95% entre 0,7 e 9,5 e esta associação se reduzia quando este fator era ajustado para paridade (OR de 1,2, com IC95% de 0,2 a 7,4). Os subtipos histológicos não foram analisados separadamente.

Em 1990, Schwartz e Weiss publicaram o resultado do estudo de 1479 pacientes brancas com diagnóstico de sarcoma uterino identificadas pelo programa SEER de janeiro de 1973 a dezembro de 1986. Destas, 750 pacientes tinham o diagnóstico de MMMT. Comparando as categorias de ser solteira versus ter sido ou estar casada, o risco relativo estimado corrigido para idade era de 1,7, com um intervalo de confiança de 95% entre 1,3 a 2,2, sendo o único subtipo histológico a apresentar este valor estatisticamente significativo. Neste trabalho, os autores consideraram que esta associação poderia ter aparecido devido a alta prevalência de nuliparidade entre as pacientes solteiras, fator para qual os dados não foram ajustados. Além disto, sugeriam que fosse realizado um estudo que tivesse por objetivo corrigir este potencial viés.

2.2.2. Excesso de exposição ao estrogênio

Semelhante ao que ocorre com o carcinoma de endométrio, um excesso de exposição ao estrogênio endógeno ou exógeno, através de várias formas, tem sido descrito como estando associado a um risco aumentado de sarcoma de útero, particularmente os MMMT.

2.2.2.1. Menarca precoce

O primeiro estudo que relacionou fatores reprodutivos ao risco de desenvolver sarcoma do corpo uterino foi o estudo de Kvale e colaboradores (1988), onde resultados de uma coorte organizada para estudar diagnóstico precoce de neoplasia de mama na Noruega são analisados. Neste estudo, são descritos 29 casos de sarcoma uterino, sendo apenas 3 MMMT. A idade da menarca é analisada, comparando mulheres que tiveram seu primeiro ciclo menstrual com 17 anos ou mais com mulheres que tiveram o seu primeiro ciclo menstrual com 12 anos ou menos. A razão de chances desta variável era de 0,52, com um intervalo de confiança de 95% de 0,12 a 2,34. É importante salientar que o maior grupo de sarcomas deste estudo era leiomiosarcoma, 14 casos, e seus fatores de risco eram semelhantes com os carcinomas analisados, além do que não foi observado nenhuma diferença importante no efeito das variáveis reprodutivas entre os leiomiosarcomas e os outros subtipos histológicos de sarcomas. No entanto, quando sarcomas não-uterinos eram analisados na mesma coorte com respeito a estes fatores, nenhuma associação significativa podia ser descrita.

No estudo de caso-controle de Schwartz e colaboradores (1989), os subtipos histológicos de sarcoma uterino também não foram analisados em separado, porém dos 29 sarcomas, 10 eram MMMT, sendo 2 de cérvix uterina. Diferente de Kvale, esta análise não encontrou uma associação direta entre menarca precoce e risco para

sarcoma de útero. Quando comparadas as faixas etárias de menos que 13 anos com a faixa etária de 13 a 14 anos e a faixa etária de 15 ou mais anos, o risco relativo de desenvolver esta neoplasia, estimado pela razão de chances, era de 1,9 e 1,8, respectivamente (todos os intervalos de confiança passando pelo risco relativo de 1).

Este mesmo autor, em 1991, estudou 167 casos de sarcoma de corpo uterino e 208 controles populacionais, quando analisou fatores reprodutivos por subtipo histológico. Das 160 mulheres com diagnóstico de MMMT, apenas 85 faziam parte dos casos, já que 66,7% morreram antes de serem entrevistadas. Comparando o grupo de pacientes que tiveram a sua menarca aos 13 anos com o grupo de pacientes que tiveram o seu primeiro ciclo menstrual com menos de 13 anos ou com 14 anos ou mais, nenhuma associação estatisticamente significativa de risco de desenvolver MMMT foi encontrada, já que a razão de chances do grupo mais jovem era de 0,9 para desenvolver esta neoplasia e 0,6 para o grupo mais velho, com os dois intervalos de confiança de 95 % passando pelo 1.

Concluindo, como mostra a tabela 3, menarca precoce não pode ser caracterizado como um fator de risco estabelecido para MMMT, visto que os estudos que analisaram esta variável ou careciam de poder estatístico para demonstrar uma diferença significativa de risco entre as diferentes faixas etárias ou não apresentavam um risco relativo estatisticamente significativo neste sentido.

Tabela 3: Risco relativo de desenvolver sarcoma e MMMT de útero de acordo com a faixa etária.

	Neoplasia	MMMT	Menarca precoce	Menarca não-precoce	Controles	RR	IC 95%
Kvale (1988)	29 sarcomas	3	<13anos	>18 anos		0,52	0,12-2,34
Schwartz (1989)	29 sarcomas	10	(<13 ^a anos)	(13 a 14 anos)	60	1,0	
			5 casos	15 casos	86	1,9	0,7-5,6
				(>14 anos)	52	1,9	0,7-5,6
				9 casos			
Schwartz (1991)	167 sarcomas	85	(<13 anos)		73	0,9	0,4-1,8
			30 casos				
			(13 anos)		62	1,0	
			24 casos				
				(>13 anos)	73	0,6	0,3-1,3
				31 casos			

2.2.2.2. Menopausa tardia

Os tumores mistos do corpo uterino são caracteristicamente um tipo de neoplasia que acomete mulheres na menopausa. São várias as séries que descrevem a prevalência desproporcional de pacientes acima dos 50 anos, variando entre 65 a 69 anos a idade média dos grupos estudados e sendo 66 a 98 % das mulheres diagnosticadas na menopausa (Williamson e Christopherson, 1972; Chiara e colaboradores, 1988; Dihn e colaboradores, 1989; Nielsen e colaboradores, 1989;

Schwartz e colaboradores, 1991; Schwartz e colaboradores, 1996; Marth e colaboradores, 1997 e Piura e colaboradores, 1997).

Quanto mais tempo a mulher tem ciclos menstruais, principalmente perimenopausicos, mais tempo ela fica exposta ao estrogênio endógeno. Assim, uma das variáveis analisadas como fator de risco para os MMMT, assim como para o carcinoma de endométrio, é a menopausa tardia. Willianson e Christopherson (1972) descrevem que a média de idade que as 48 pacientes com MMMT descritas na sua série entraram na menopausa era 49,5 anos. Marth e colaboradores descreveram que entre as 83 pacientes com sarcoma misto de corpo uterino analisadas, 50 anos era a idade média de entrar na menopausa (1997).

Kvale e colaboradores, em 1988, estudando 29 pacientes com sarcomas de corpo uterino, dentre os quais 3 eram MMMT, encontrou um risco relativo de 6,23 quando comparou mulheres que tiveram seu último ciclo menstrual naturalmente aos 54 anos ou mais com mulheres que entraram na menopausa aos 45 anos ou menos, intervalo de confiança de 95 % entre 0,41 a 94,0 (1988).

Porém, ao estudar as pacientes por subtipo histológico separadamente, Schwartz e colaboradores (1991) concluíram que das 85 pacientes com MMMT, 66,5% estavam no climatério no momento do diagnóstico e estas não se diferenciavam do grupo de controles quanto a idade da menopausa ($p=0,70$).

2.2.2.3. Métodos anticoncepcionais

São poucos os estudos que analisaram o risco de sarcoma misto de corpo uterino em relação ao uso de anticoncepcional oral no passado ou no momento do diagnóstico.

A hipótese que os primeiros anticoncepcionais orais ou os anticoncepcionais orais sequenciais expusessem as usuárias a altos níveis de estrogênio exógeno foi

estudada amplamente pelo grupo de estudo de neoplasias e contraceptivos hormonais da Organização Mundial da Saúde, em 1977. Eles analisaram resultados de um estudo de caso-controle com base hospitalar em 8 países em desenvolvimento e 3 países desenvolvidos (Thomas, 1991). Apesar de uma série de associações terem sido descritas para outros tipos de tumores, não foi encontrado risco relativo estatisticamente significativo para sarcomas uterinos, razão de chances 0,9 com intervalo de confiança de 95% entre 0,3 e 3,2. Esta associação não foi alterada após ajustes para paridade, número de relações sexuais ou idade do início das relações sexuais (Schwartz e colaboradores, 1989).

Schwartz, no seu estudo de caso-controle que coletou informações sobre a história gineco-obstétrica das pacientes de 1985 a 1988 nos EUA, não evidenciou relação significativa entre o risco para tumores mistos do corpo uterino e o uso de anticoncepcional oral ou outros métodos anticoncepcionais hormonais ou não (Schwartz e colaboradores, 1996). É importante salientar que neste trabalho nenhum outro subtipo histológico de sarcomas uterinos demonstrou relação entre ACO e risco para este tipos de tumores também.

2.2.2.4. Reposição hormonal pós-menopáusia

A associação entre carcinoma de endométrio e reposição de estrogênio na menopausa está bem estabelecida (Brinton e colaboradores, 1993, Potischman e colaboradores, 1996 e Rose, 1996). Porém, a relação do estrogênio exógeno sem oposição da progesterona com o risco de desenvolver sarcomas de corpo uterino tem sido pouco estudada.

Lotocki, já em 1982, descrevendo a experiência do *The Johns Hopkins Hospital*, cita que apenas 1 das 61 pacientes diagnosticadas com MMMT de corpo uterino tinha história de uso prévio de estrogênio. Da mesma forma, Nicolaidis e colaboradores

(1988) descreveram apenas uma paciente com história de uso de estrogênio prévio entre as 43 pacientes estudadas com diagnóstico de MMMT uterino, na Grécia, no período de 1975 a 1986. Dinh e colaboradores (1989) descreveram uma série de 47 casos de MMMT, destes 4 (8%) forneceram história de uso prévio de estrogênio, num período que variou de 1 a 10 anos do diagnóstico.

Altaras e colaboradores, (1990), descreveram 2 casos de sarcoma endometrial possivelmente associados a altos níveis de estrogênio circulante devido a reposição hormonal ou tumor produtor de estrogênio. Neste artigo, os autores fazem uma revisão da bibliografia de casos descritos associando sarcomas uterinos e estrogênio e dos 4 casos citados em que a fonte do estrogênio era reposição hormonal, 3 tinham diagnóstico de MMMT.

Schwartz e colaboradores, analisaram esta relação no seu estudo de caso-controle, publicado em 1996. A tabela a seguir resume os dados do seu estudo em relação a este fator de risco.

Tabela 4: Uso de Estrogênio Não-contraceptivo entre Casos de MMMT e Controles^a

Características	Casos	Controles	OR ^b	IC 95%
Uso de estrogênio não-contraceptivo				
sim	57	100	1,0 ^c	
não	23	24	1,1	0,6-2,3
Anos de uso				
<5 anos	6	16	0,4	0,1-1,1
5 anos ou mais	13	7	2,3	0,7-6,4
Anos desde que parou				
<5 anos	10	4	3,2	0,9-11,8
5 anos ou mais	10	19	0,6	0,2-1,5

^a Fonte: **Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Newcomb PA, Liff JM, Gammon MD, Thompson WD, Watt JD, Armstrong BK, Weyer P.** Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):717-24.

^b ajustado para idade, local, IMC. Duração de uso desconhecido para 4 casos e 1 controle

^c categoria de referência

Apesar do autor fazer considerações sobre possíveis problemas metodológicos associados a um tipo específico de viés (*recall bias*) para as pacientes que usaram estrogênio há muito tempo atrás ou por pouco tempo, ele conclui que seus dados fornecem alguma evidência de que o uso de estrogênio pode estar relacionado com a ocorrência de tumores mistos do corpo uterino, assim como os outros autores que analisaram este fator.

2.2.2.5. Tamoxifen

Tamoxifen é uma medicação de efeito anti-estrogênico utilizada principalmente no tratamento adjuvante ou paliativo do câncer de mama e, mais raramente, em outras neoplasias. Nas duas últimas décadas, estudos têm demonstrado que o tamoxifen também possui um pequeno efeito estrogênico. Como tal, há relatos na literatura de associação desta droga com anormalidades proliferativas do endométrio e alterações estromiais do corpo uterino (Neven e colaboradores, 1989). Em alguns relatos de casos, inclusive, está descrita a associação de tamoxifen e carcinoma de endométrio, podendo ser o mecanismo histopatológico deste último o estímulo estrogênico sobre o endométrio sem a oposição da progesterona, como nos outros casos em que o hiperestrogenismo é apontado como fator de risco para esta neoplasia (Hardell, 1988). Esta relação guarda um efeito dose cumulativa-intensidade em algumas séries, quando analisados tratamentos com Tamoxifen por 3 a 4 anos versus aqueles que duram 1 a 2 anos (Fornander e colaboradores, 1989 e Magriples e colaboradores, 1993).

Assim como para os carcinomas, vários estudos clínicos e laboratoriais têm demonstrado a associação entre o uso prolongado de tamoxifen e sarcoma do corpo uterino. Provavelmente, devido ao efeito estrogênico proliferativo desta droga sobre o estroma (Altaras e colaboradores, 1996).

No *Scottish Adjuvant Tamoxifen Trial* (Stewart e Knight, 1989), onde 539 mulheres usando tamoxifen e seus controles foram acompanhadas por um período de até 10 anos, com doses tão baixas quanto 20 mg de tamoxifen por dia, está descrito o aparecimento de 3 casos de sarcoma do corpo uterino no braço de tratamento versus 2 casos de carcinoma de endométrio no braço dos controles. Na série de Magriples e colaboradores (1993), o registro hospitalar de câncer do Hospital de Yale-New Haven, diagnosticou 15 pacientes com tumores do corpo uterino após terem tomado tamoxifen por um período superior a 1 ano no período de 1980 a 1990. Destes, 2 casos eram tumores malignos mullerianos mistos, o que representa 13% dos subtipos histológicos. Por outro lado, Hardell descreveu 1 caso de carcinosarcoma entre 23 casos de neoplasia do corpo uterino diagnosticado em pacientes que fizeram uso de Tamoxifen para o tratamento de neoplasia de mama por pelo menos 1 ano (série de casos baseada no registro de câncer da Suécia) o que não caracteriza um excesso de diagnóstico desta neoplasia (1988).

2.2.3. Paridade e Infertilidade

Quando Schwartz e Weiss (1990) estudaram estado marital e incidência de sarcoma de útero, identificaram que uma porção significativa de mulheres eram solteiras e concluíram que este achado poderia estar relacionado ao fato de que é maior a probabilidade deste grupo de mulheres de serem nulíparas e ser este o fator de risco realmente envolvido nesta associação.

Assim, paridade e infertilidade foram estudadas por alguns grupos de pesquisadores. Das 61 pacientes com diagnóstico de tumor misto do corpo uterino estudadas por Lotocki e colaboradores (1982), 29,5% eram nulíparas. Doss e colaboradores, em 1984, estudaram 49 pacientes com MMT. Destas 27% eram

nulíparas e 69% tinham 2 ou menos gestações. Das 43 pacientes estudadas por Nicolaidis e colaboradores (1988) aproximadamente 25% eram nulíparas. E , na série de Dinh e colaboradores (1989), 11 das 47 pacientes com diagnóstico de MMMT estudadas eram nuligrávidas.

No estudo de caso-controle de Kvale e colaboradores, 1988 , quando estudadas as pacientes com sarcoma de útero como um grupo, paridade era um fator de proteção para este tipo de tumor. A razão de chances associada a nuliparidade era de 1,27 (intervalo de confiança de 95% de 0,43 a 3,68) quando comparada a pelo menos um parto. E ter tido 5 ou mais partos comparado com 1 parto, conferia uma razão de chances de 0,06 (intervalo de confiança de 95% de 0,01 a 0,44).

Schwartz e colaboradores (1991) acharam uma razão de chances de 0,8 (intervalo de confiança de 95% de 0,3 a 2,1) para mulheres com pelo menos 1 nascido vivo quando comparado com nenhum nascido vivo e considerou que o seu achado não era significativo por causa do pequeno tamanho de amostra por ele estudada.

Marth e colaboradores (1997), na tentativa de associar paridade com o prognóstico das pacientes com MMMT, analisaram uma série de 83 pacientes com este diagnóstico. Dezesesseis (19%) eram nulíparas e 20 (24%) tinham mais que 3 filhos. Neste estudo, apenas 2 fatores foram considerados como fator prognóstico independente, estágio da doença e paridade.

2.2.4. Outros fatores

Alguns outros aspectos da história gineco-obstétrica também foram estudados porém com menos freqüência, principalmente por Schwartz e colaboradores.

No estudo de caso-controle de sarcomas uterinos publicado em 1989, estes autores avaliaram história de aborto como fator de risco e concluíram que havia um risco elevado para mulheres, que tendo tido pelo menos uma gestação prévia, tinham tido um aborto espontâneo ou provocado, porém sem significância estatística (OR 2,5, intervalo de confiança de 95% entre 0,8 e 7,4 e OR 1,6, intervalo de confiança de 95% entre 0,4 e 6,3, respectivamente).

Quando este fator foi analisado por subtipo histológico no estudo de caso-controle em que envolveu 85 casos de MMMT de útero, publicado por Schwartz e colaboradores em 1991, o risco relativo para desenvolver esta neoplasia era de 1,3 (IC 95% 0,6 a 3,0) para aborto espontâneo e 1,1 (IC 95% de 0,01 a 26,8) para aborto induzido. Quando analisadas estas variáveis para leiomiosarcoma, elas demonstravam risco relativo estatisticamente significativo, o que poderia explicar o resultado do estudo anterior que analisou os subtipos histológicos em conjunto.

Amamentação também foi analisado nestes dois estudos já que se estava tentando correlacionar os fatores de risco para sarcomas uterinos com a epidemiologia de outras neoplasias como carcinoma de mama, endométrio e ovário. Uma tendência à proteção para desenvolver sarcomas do corpo uterino como um todo foi encontrado quando analisado risco em relação ao tempo de amamentação, em meses. Esta associação desaparecia quando avaliado os MMMT em separado (OR 1,1, com intervalo de confiança de 95% entre 0,6 a 2,3 quando comparava *amamentou alguma vez* contra *nunca amamentou*).

2.3. Doenças associadas

Nos estudos descritivos que investigaram MMMT de corpo uterino, pode-se evidenciar uma tentativa de correlacionar outras doenças com esta neoplasia. Porém com exceção de obesidade, fator de risco amplamente estudado para carcinoma de

endométrio, nenhuma outra doença isolada parece estar associada a este sarcoma, como pode ser visto a seguir:

2.3.1. Neoplasias

Uma história de neoplasia prévia sem história de radioterapia pélvica é descrita em 15 das 61 pacientes descritas na série de Lotocki e colaboradores, 10 com câncer de cérvix uterina, 1 neoplasia cervical, 1 retal, 2 de mama, 1 de bexiga e 1 mieloma múltiplo (Lotocki e colaboradores, 1982).

Na série de Nielsen e colaboradores (1989), 5 dos 60 casos descritos tinham história de malignidade prévia.

2.3.2. Outras doenças

Assim como neoplasia, hipertensão e diabetes melito também estão descritos em algumas séries relacionando estas doenças com MMMT de corpo uterino. Hipertensão aparecia numa frequência de 31 a 61% e diabetes melito, de 10 a 23% nos estudos que descrevem estes fatores. Obesidade estava presente em boa parte das mulheres com diagnóstico de MMMT de corpo uterino (Williamson e Christopherson, 1972; Lotocki e colaboradores, 1982; Nicolaidis e colaboradores, 1988 e Dinh e colaboradores, 1989).

O único estudo que analisou obesidade através de um estudo de caso-controle (Schwartz e colaboradores, 1996), demonstrou que apenas pacientes com um índice de massa corporal (kg/m^2) igual ou superior a 27,5 tinham um risco relativo estatisticamente significativo para desenvolver esta neoplasia (OR 2,9, intervalo de confiança de 95% entre 1,3 a 6,7).

Um resumo da distribuição destas doenças associadas está descrito na tabela a seguir:

Tabela 5: Frequências de algumas doenças em pacientes com diagnóstico de MMT de corpo uterino.

Estudo	MMMT	Doenças		
		Obesidade	HAS	DM
Williamson	48	20 (41,7%)	15(31,3%)	5(10,4%)
Lotocki	61	36%	48%	23%
Nicolaidis	43	24(56%)	15(35%)	9(20)
Dinh	47	22(47%)	29(61%0	10(21%)

2.4. Fumo

Vários estudos têm demonstrado que fumar cigarro protege alguns tipos de neoplasia do trato genital feminino. A explicação mais aceita para esta relação seria o fato que o tabaco reduz os níveis de estrogênio circulante, como demonstrado por MacMohan e colaboradores (1982), em seu trabalho que evidenciou uma redução dos níveis de estrogênio urinário entre fumantes atuais. O mecanismo fisiopatológico envolvido nesta redução ainda não está completamente esclarecido, mas se de fato o fumo é fator de proteção para carcinoma de endométrio (Lesko e colaboradores,1985; Brinton e colaboradores, 1993; Austin e colaboradores, 1993 e Baron, 1996) através deste mecanismo hormonal, também poderia estar associado à redução de risco dos tumores mistos de corpo uterino.

O único estudo que analisou esta associação com sarcomas de corpo uterino foi o estudo de Schwartz e colaboradores, 1996. Neste estudo, o autor cita uma redução do risco relativo de leiomioma e sarcoma estromial de útero entre

pacientes que alguma vez fumaram, porém esta associação não foi significativa para as pacientes com MMMT, RR de 0,9 com um intervalo de confiança de 0,5 a 1,7.

2.5.Radioterapia

Existem fortes evidências na literatura de que a exposição à radioterapia possa ser fator de risco para o desenvolvimento subsequente de sarcomas de vários subtipos histológicos em vários locais.

Várias séries de casos que descrevem MMMT e seus fatores de risco citam radioterapia pélvica prévia em até 29% das pacientes (Williamson e Christopherson, 1972; Lotocki e colaboradores, 1982; Doss e colaboradores, 1984 Johnston e Boutselis, 1986 e Hannigan e colaboradores, 1992). A intensidade da dose de irradiação e o tempo entre o tratamento e o desenvolvimento do sarcoma não é uniforme, não se podendo estabelecer um tempo médio a partir desta séries, principalmente por causa do pequeno número de cada uma . O diagnóstico desta neoplasia após a radioterapia pélvica é descrito de 1 até 37 anos após o tratamento (Johnston e Boutselis, 1986).

No artigo de Meredith e colaboradores (1986), a revisão de 1208 casos de neoplasia do corpo uterino do registro de tumores da Universidade do Estado de Ohio mostrou que 30 casos apresentavam história de radioterapia pélvica prévia. Destes, 5 (17%) eram carcinosarcomas. Estes números demonstram uma prevalência desproporcional para tumores mistos do corpo uterino associados a este fator de risco, já que por serem extremamente raros, giram em torno de 5% ou menos de todas as neoplasias deste sítio para a população em geral. Estes números estão de acordo com outras séries que descrevem esta mesma associação, inclusive em alguns casos demonstrando um pior prognóstico para aquelas pacientes com este diagnóstico em

que está presente a história de radioterapia pélvica prévia (Dinh e colaboradores, 1989; Nielsen e colaboradores, 1989; Magriples e colaboradores, 1993 e Arrastia e colaboradores, 1997).

É importante salientar que em algumas pequenas séries esta associação não foi demonstrada e que estudos de outros campos irradiados, como cabeça e pescoço, não necessariamente demonstram este excesso de diagnóstico de sarcomas pós-irradiação (Alark e colaboradores, 1996).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Analisar os fatores de risco associados aos tumores malignos mullerianos mistos.

3.2. Objetivos especificos

1. Descrever os fatores de risco para os tumores malignos mullerianos mistos
2. Comparar os fatores de risco dos tumores malignos mullerianos mistos com um grupo controle
3. Comparar o perfil de fatores de risco dos tumores malignos mullerianos mistos com o perfil de fatores de risco dos carcinomas de endométrio analisados na mesma amostra

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- . **Alark R, Poen J, Tran L, Fu Y, Heaps J e Parker R.** Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. *Am J Clin Oncol* (CTT) 1996; 19(1):59-64.
- . **Altaras M, Jaffe R Cohen I, Gruber A, Yanai-Inbar I e Bernhein J.** Role of prolonged excessive estrogen stimulation in the pathogenesis of endometrial sarcomas: two cases and a review of the literature. *Gyn Oncol* 1990;38:273-277.
- . **Altaras M, Aviram R, Cohen I, Cordoba M, Yarkoni S e Beyth Y.** Role of prolonged stimulation of Tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gyn Oncol* 1993;49:225-58
- . **Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, Maiman M, Remy JC, Macasaet M, Gates EJ, Di Maio T, Marzec T** Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997 Abr;65(1):158-63
- . **Austin H, Drews C, Partridge EE** A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Nov;169(5):1086-91.
- . **Baron JA** Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull.* 1996 Jan;52(1):58-73.
- . **Benda JA, Zaino R.** Histologic Classification of Malignant Neoplasm of the Uterine Corpus (ISGYP-WHO). Pathology Manual, *Gynecol Oncol*, 1999, cap 4.
- . **Bitterman P, Chun B, Kurman RJ.** The significance of epithelial differentiation in mixed mesodermal tumors of the uterus. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1990 Abr;14(4):317-28.
- . **Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN** Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Nov;167(5):1317-25.

. **Brinton LA, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD**

Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1993 Feb 1;137(3):281-91.

. **Brinton LA, Hoover RN**. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol*. 1993 Feb;81(2):265-71.

. **Canavan TP, Doshi NR**. Endometrial cancer. *Am Fam Physician*. 1999 jun; 59 (11): 3069-77.

. **Chiara S, Foglia G, Odicino F, Graziani A, Conte PF, Ragni N, Fulcheri E, Pescetto G**. Uterine sarcomas: a clinicopathologic study. *Oncology*. 1988;45(6):428-33.

. **Clement PB, Scully RE**. Pathology of uterine sarcomas em *Gynecologic oncology : fundamental principles and clinical practice* (Malcolm Coppleson, ed); Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone, 1992, segunda edição, p. 803-825.

. **Costa MJ, Khan R, Judd R**. Carcinoma (malignant mixed mullerian [mesodermal] tumor) of the uterus and ovary. Correlation of clinical, pathologic, and immunohistochemical features in 29 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1991 Jun;115(6):583-90.

. **Damjanov I, Linder J**. Anderson's Pathology. Décima edição. St. Louis, Ed. Mosby. 1996. p.2272

. **De Brito PA, Silverberg, SG, Orenstein, JM**. Carcinosarcoma (malignant mixed mullerian [mesodermal] tumor) of the female tract: Immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases. *Hum Pathol*. 1993 Feb; 24(2):132-142.

. **Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, Hannigan EV, Tiamson EM, Yandell RB**

Mixed mullerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol*. 1989 Set;74(3 Pt 1):388-92.

- . **Doss LL, Llorens AS, Henriquez EM.** Carcinosarcoma of the uterus: a 40-year experience from the state of Missouri. *Gynecol Oncol.* 1984 Mai;18(1):43-53.
- . **Emoto M, Iwasaki H, Kikuchi M, Ishiguro M, Kubota T, Izumi H, Shirakawa K, Kaneko Y.** Two cell lines established from mixed mullerian tumors of the uterus. Morphologic, immunocytochemical, and cytogenetic analyses. *Cancer.* 1992 Abr 1;69(7):1759-68.
- . **Emoto M, Iwasaki H, Kikuchi M, Shirakawa K.** Characteristics of cloned cells of mixed mullerian tumors of the human uterus. *Cancer.* 1993 Mai; 71(10):3065-3075
- . **Emoto M, Iwasaki H, Kikuchi M, Shirakawa K.** Tissue polypeptide antigen production in a uterine carcinosarcoma cell line in a serum-free culture. *Gynecol Oncol.* 1996; 60:443-449.
- . **Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N, Askergren J, Hjalmar M.** Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1989 Jan 21;1(8630):117-20.
- . **Garcia SM, Jeckel-Neto E, Fernández CG.** *Embriologia.* Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 1991, p.179-188
- . **George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR.** Malignant mixed mullerian tumors: an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol.* 1991 Mar;22(3):215-23.
- . **Gorai I, Doi C, Minaguchi H.** Establishment and characterization of carcinosarcoma cell line of the human uterus. *Cancer.* 1993 Fev;71(3):775-86.
- . **Gorai I, Yanagibashi T, Taki A, Udagawa K, Miyagi E, Nakazawa T, Hirahara F, Nagashima Y, Minaguchi H.** Uterine carcinosarcoma is derived from a single stem cell: an in vitro study. *Int J Cancer.* 1997 Set; 72 (5) : 821-7.

- . **Griffiths CT, Silverstone A, Tobias, JS, Benjamin E.** *Oncologia Ginecológica*. São Paulo, Ed. Artes Médicas, 1997. p146.
- . **Guarino,M.; Giordano,F.; Palloti,F.; Polizzotti,G.; Tricomi,P.** Malignant mixed mullerian tumor of the uterus. Features favoring its origin from a common cell clone and na epithelial-to-mesenchymal transformation mechanis of histiogenesis. *Tumori* 1998 Mai-Jun; 84 (3) : 391-7
- . **Hannigan E, Curtin J, Silverberg S, Thigpen J, Spanos W.** Corpus: Mesenchymal Tumors em *Principles and practice of gynecologic oncology*, editado por Hoskins W, Perez C, Young R. Philadelphia , J.B. Lippincott. Primeira edição, 1992.
- . **Hardell L.** Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet*. 1988 Set;2(8610):563.
- . **Harlow BL, Weiss NS, Lofton S.** The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst*. 1986 Mar;76(3):399-402.
- . **Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD**
Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol*. 1998 Jan;29(1):82-7.
- . **Kvale G, Heuch I, Ursin G.** Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res*. 1988 Nov 1;48(21):6217-21.
- . **Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Strom B, Schottenfeld D, Rosenshein NB, Knapp RC, Lewis J, Shapiro S.** Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med*. 1985 Set 5;313(10):593-6.
- . **Lotocki R, Rosenshein NB, Grumbine F, Dillon M, Parmley T, Woodruff JD**
Mixed Mullerian tumors of the uterus: clinical and pathologic correlations. *Int J Gynaecol Obstet*. 1982 Jun;20(3):237-43.

- . **MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J.** Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med.* 1982 Out; 307(17):1062-5.
- . **Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML.** High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):485-90.
- . **Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pró-onco.** "O Problema do Câncer no Brasil". 4.ed. Rio de Janeiro, 1997.
- . **Marth C, Windbichler G, Petru E, Dirschlmayer W, Obermair A, Czerwenka K, Muller-Holzner E, Dapunt .** Parity as an independent prognostic factor in malignant mixed mesodermal tumors of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1997 Jan;64(1):121-5.
- . **Masuda A, Takeda A, Fukami H, Yamada C, Matsuyama M.** Characteristics of cell lines established from a mixed mesodermal tumor of the human ovary. Carcinomatous cells are changeable to sarcomatous cells. *Cancer.* 1987 Dez; 60(11):2696-703.
- . **Meis JM, Lawrence WD.** The immunohistochemical profile of malignant mixed mullerian tumor. Overlap with endometrial adenocarcinoma. *Am J Clin Clin Pathol* 1990 Jul; 94 (1) : 1-7.
- . **Meredith R, Eisert D, Kaka Z, Hodgson S, Johnston G, Boutselis J.** An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986;58:2003-7.
- . **Moore KL e PERSAUD TV.** *Embriologia Clínica.* Quinta edição. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1991. p. 263-283.
- . **Neven P, Muylder X, Belle Y, Vanderick G, Muylder E.** Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989 Fev; 1(8634):375.
- . **Nicolaidis P, Vlachos G, Goumalatsos N, Tziortziotis D, Aravantinos D.** Mixed malignant mullerian tumors: a study of 43 cases. *J Obstet Gynaecol* 1988; 9:152-156.

- . **Nielsen SN, Podratz KC, Scheithauer BW, O'Brien PC.** Clinicopathologic analysis of uterine malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol.* 1989 Set;34(3):372-8.
- . **Norris H, Roth E, Taylor H.** Mesenchimal tumors of the uterus. II. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet Gynecol.* 1966 Jul; 28(1):57-63.
- . **Norris H, Taylor H.** Mesenchimal tumors of the uterus. III. A clinical and pathologic study of 31 Carcinosarcoma. *Cancer.* 1966 Out; 19(10): 1459-1465.
- . **Piura B, Bar-Dayana A, Cohen Y, Yanai-Inbar I, Glezerman M.** Endometrial carcinoma in the south of Israel: study of 231 cases. *J Surg Oncol.* 1997 Nov;66(3):189-95.
- . **Podczaski E, Kaminski P, Hackett TE, Olt GJ, Zaino R.** Tissue CA 125 and CA 19-9 in malignant, mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecol Oncol.* 1993 Abr;49(1):56-60.
- . **Polednak AP.** Incidence of soft-tissue cancers in blacks and whites in New York State. *Int J Cancer.* 1986 Jul ;38(1):21-6.
- . **Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR.** Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Ago;88(16):1127-35.
- . **Rose P.** Endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1996 Ago; 335(9): 640-649.
- . **Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La Face B.** Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol.* 1997 Out;67(1):70-5.
- . **Schwartz SM, Thomas DB.** A case-control study of risk factors for sarcomas of the uterus. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer.* 1989 Dez; 64(12):2487-92.

- . **Schwartz SM, Weiss NS.** Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. *Cancer Res.* 1990 Mar; 50(6): 1886-1889.
- . **Schwartz SM; Weiss NS; Daling JR; Gammon MD; Liff JM; Watt J; Lynch CF; Newcomb PA; Armstrong BK; Thompson WD.** Incidence of histologic types of uterine sarcomas in relation to menstrual and reproductive history. *Int J Cancer.* 1991 Set; 49(3): 362-367.
- . **Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Newcomb PA, Liff JM, Gammon MD, Thompson WD, Watt JD, Armstrong BK, Weyer P.** Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer.* 1996 Feb 15;77(4):717-24.
- . **Sherman ME, Silverberg SG.** Advances in endometrial pathology. *Clin Lab Med.* 1995 Set;15(3):517-43.
- . **Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, Miller** Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9(1):1-19.
- . **Stewart HJ, Knight GM.** Tamoxifen and the uterus and endometrium *Lancet* 1989 Feb; 1(8634):375-6.
- . **Thomas DB.** The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception.* 1991 Jun;43(6):695-710.
- . **Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, Haba T, Wakasa K, Shroyer KR, Tsujimoto M, Hongyo T, Nomura T, Murata Y.** Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res.* 1997 Dez; 57(23):5379-85.
- . **Williamson EO, Christopherson WM.** Malignant mixed mullerian tumors of the uterus. *Cancer.* 1972 Mar; 29(3): 585-592.

. Yuan Y, Kim WH, Han HS, Lee JH, Park HS, Chung JK, Kang SB, Park JG

Establishment and characterization of cell lines derived from uterine malignant mixed Mullerian tumor. *Gynecol Oncol*. 1997 Sep;66(3):464-74

5. Artigo Científico Redigido em Inglês

6. Versão em Português do Artigo Original

Evidências para uma etiologia comum entre carcinomas de endométrio e os tumores malignos mullerianos mistos

Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, Sturgeon SR, Kurman RJ, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD, Brinton LA
Gynecol Oncol. 1998 Jun;69(3):253-7.

SUMÁRIO

Objetivo: Elucidar fatores ligados ao desenvolvimento dos Tumores Malignos Mullerianos Mistos (MMMT) e determinar se o perfil de fatores de risco destes tumores se assemelha com o perfil dos carcinomas endometriais.

Método: Foi realizado um estudo de caso-controle multicêntrico, envolvendo 424 mulheres diagnosticadas com carcinoma de endométrio, 29 mulheres com diagnóstico de MMMT de corpo uterino e 320 controles comunitários. Uma revisão dos laudos anatomopatológicos e das lâminas foi realizada a fim de classificar os casos por tipo histológico. Todas as participantes foram solicitadas a responder um questionário que investigava informações sobre exposição a possíveis fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de tumores uterinos.

Resultados: Mulheres com diagnóstico de carcinoma de endométrio e MMMT tinham a idade e o nível educacional semelhante. Havia mais mulheres negras no grupo de MMMT do que no grupo de carcinomas (28% vs 4%; $p=0,001$). Peso corporal, uso de estrogênio exógeno e nuliparidade representavam fatores de risco para ambos os tipos de tumores. Obesidade marcada (peso ≥ 200 libras) estava associado a um aumento de 4,8 vezes (intervalo de confiança (IC) de 95% = 3,0-7,6) no risco de desenvolver carcinoma e 3,2 vezes (IC 95% = 1,1-1,9) no risco de desenvolver MMMT. Uso de estrogênio exógeno aumentou a chance de desenvolver carcinoma em 2 vezes

(IC 95% = 1,3-3,2) e 1,8 vezes para desenvolver MMMT (IC 95% = 0,57-5,5). Nuliparidade estava associada a uma razão de chances (OR) de 2,9 para desenvolver carcinoma de endométrio (IC 95% = 1,9-4,8) e 1,7 (IC 95% = 0,53-5,6) para desenvolver MMMT. Uso de anticoncepcional oral prevenia o desenvolvimento tanto de carcinoma (OR = 0,39; IC 95% = 0,26-0,58) quanto de MMMT (OR = 0,76; IC95% = 0,25-2,3). Mulheres que fumavam na época do questionário tinham o seu risco diminuído tanto para desenvolver carcinoma (OR = 0,34; IC 95% = 0,21-0,55) quanto MMMT (OR = 0,57; IC 95% = 0,15-2,3). No entanto, ex-fumantes tinham um risco aumentado de desenvolver MMMT (OR = 2,7; IC 95% = 1,1-6,8) porém esta associação não era clara para os carcinomas (OR = 0,81; IC 95% = 0,56-1,2)

Conclusão: Os resultados deste estudo sugerem que os MMMT e os carcinomas de endométrio tem um perfil de fatores de risco semelhante. Esta observação é compatível com a hipótese de que a patogênese destes tipos histológicos de tumores uterinos seja semelhante.

INTRODUÇÃO

Os tumores malignos do corpo uterino são divididos de uma forma mais ampla em 3 tipos principais: os carcinomas, os sarcomas e os carcinosarcomas ou tumores malignos mullerianos mistos (MMMT). A epidemiologia dos carcinomas endometriais tem sido amplamente estudada já que esta neoplasia é muito mais comum do que os MMMT (1-6). Apesar dos sarcomas de corpo uterino e os MMMT serem raros, delinear a etiologia destes tumores seria interessante porque eles tendem a ser mais agressivos do que os carcinomas e contribuem de forma desproporcional para o número de óbitos decorrentes de tumores do corpo uterino.

A carcinogênese endometrial está fortemente associada a fatores de risco relacionados com o excesso de exposição de estrogênio , como a obesidade e uso prolongado de estrogênio exógeno (1-6). A associação entre estes fatores e o desenvolvimento de MMMT não tem sido extensivamente estudada. Resultados do único estudo epidemiológico que examinou os MMMT como uma entidade separada dos outros sarcomas sugeriu que o uso de estrogênio tem um papel importante na patogênese destes tumores, semelhante ao que ocorre com os carcinomas de endométrio (7,8).

Entender a patogênese dos MMMT é especialmente importante porque a sua classificação tem variado ao longo do tempo. Histologicamente, os MMMT eram agrupados com os sarcomas (9, 10), porém evidências clínicas e patológicas sugerem que estes tumores podem representar carcinomas que sofreram uma evolução clonal, adquirindo padrões sarcomatosos.

O prognóstico das mulheres com MMMT no qual o componente epitelial se assemelha com um carcinoma endometrial agressivo tende a ser reservado, independente do aspecto do componente sarcomatoso (16). Histologicamente, as principais metástases dos MMMT são normalmente compostas exclusivamente por sua porção carcinomatosa. Metástases bem documentadas com diferenciação de sarcoma são vistas mais freqüentemente em laudos de necropsia ou em pacientes com doença disseminada (18, 19). Estudos de ultra-estrutura de MMMT demonstraram que estes tumores podem conter células híbridas com características tanto epiteliais quanto mesenquimais (12). Igualmente, a porção sarcomatosa freqüentemente expressa marcadores epiteliais como a queratina, quando se faz um estudo imunoistoquímico (11, 17). Além disso, tanto a porção do sarcoma quanto do carcinoma podem expressar o mesmo marcador imunoistoquímico, incluindo a proteína p53 (20,21). Estudos citogenéticos e imunoistoquímicos realizados em cultura celular destes

tumores também sugerem que estes tumores são monoclonais ao invés de biclonais (13-15). Resumindo, investigações clínicas, patológicas e biológicas sugerem que os MMMT são tumores monoclonais e que biologicamente se assemelham aos carcinomas, porém são poucos os dados epidemiológicos que embasam este ponto de vista.

Para examinar a associação entre os fatores de risco para carcinoma endometrial e MMMT, nós analisamos os resultados de um estudo de caso-controle que incluía vários tipos histológicos de tumores malignos do corpo uterino. A nossa hipótese era que o perfil de fatores de risco dos carcinomas e dos MMMT seriam semelhantes.

METODOLOGIA

Seleção dos casos e controles

Os casos foram selecionados de um estudo de caso-controle multinstitucional, patrocinado pelo *National Cancer Institute*, EUA, no qual envolveu 498 casos incidentes de câncer do corpo uterino. Eram elegíveis mulheres de 20 a 74 anos, residentes nas áreas de abrangência das 5 instituições que participavam do estudo. As pacientes foram selecionadas antes de iniciarem o tratamento, durante um período de 36 meses.

Foram identificadas 481 mulheres controles com base populacional que eram pareadas individualmente com cada caso por idade (grupos de 5 anos), raça e área de residência. O método de localização para mulheres abaixo de 65 anos foi a técnica de discagem telefônica randomizada. Para identificar controles acima de 65 anos, foi utilizado os arquivos do *Health Care Financing Administration*.

Patologia

Quatrocentos e oitenta e um (96,6%) dos 498 laudos anátomo-patológicos dos casos estavam disponíveis para estudo. A classificação diagnóstica utilizada no presente estudo baseou-se na revisão destes laudos. Nos poucos casos (menos que 10%) em que a revisão dos laudos era inconclusiva ou conflitante, um dos patologistas do estudo (M.E.S.) reexaminou as lâminas originais do estudo. A classificação final foi: 424 casos de carcinomas, 29 casos de MMMT, 26 casos de sarcomas puros de vários subtipos, 2 casos com histologia incerta e 17 casos nos quais os laudos patológicos ou as lâminas foram considerada inelegíveis e que para o presente estudo foram excluídos da análise.

Acesso aos Fatores de Risco

Entrevista domiciliar foi realizada com 404 (89,2%) dos casos elegíveis e 320 (66,5%) dos controles por entrevistadores treinados. As entrevistas obtinham informações sobre uma variedade de fatores possivelmente relacionados com risco de câncer endometrial, incluindo história menstrual e obstétrica, uso de estrógeno exógeno e anticoncepcional oral e história de uso de tabaco.

Análise

O teste t de Student (22) foi utilizado para comparar diferenças entre médias. Análise de tabela de contingência foi feita para comparar os grupos em estudo com respeito a distribuição dos fatores de risco conhecidos e teste quiquadrado foi utilizado para determinar a significância destes achados (22). Análise de regressão logística foi utilizada para estimar razões de chances (*odds ratio*=OR) associadas com uma exposição específica (23). Foi utilizado o limite de 95% para os intervalos de confiança. A análise de uso de estrogênio limitou-se a mulheres acima de 40 anos e o uso de anticoncepcional oral para mulheres abaixo de 70 anos afim de assegurar que apenas mulheres passíveis de estarem expostas ao fator de interesse entrassem na análise.

RESULTADOS

Característica dos pacientes

O diagnóstico de MMMT tende a ser feito em estágios mais avançados do que carcinomas, tendo 27% das pacientes com diagnóstico de MMMT sido classificadas em estágio III/IV contra 9% das pacientes com diagnóstico de carcinoma ($p=0,004$). Cinquenta e nove por cento dos casos de MMMT eram diagnosticados no estágio I, comparado com 77% das mulheres com carcinoma. Características demográficas das mulheres deste estudo são apresentadas na tabela I, de acordo com os tipos histológicos.

Mulheres com MMMT e carcinoma eram similares quanto a idade (mediana de 62,8 anos para MMMT e 61 para carcinomas, $p = 0,15$). A maior parte de mulheres com diagnóstico de MMMT era negra (28% comparadas com 4% das mulheres com carcinoma, $p = 0,001$). O nível educacional era semelhante nos dois grupos ($p = 0,70$).

Fatores de risco

Os fatores de risco para câncer de endométrio nesta população foram relatados previamente (1, 24-26). Como mostra a tabela II, estes dados confirmam que obesidade marcada, uso de estrogênio exógeno e nuliparidade estão associados a um risco aumentado para desenvolver carcinoma de endométrio. Fumo e uso de anticoncepcional oral estão associados a uma diminuição de risco. A direção das associações entre os fatores estudados e o desenvolvimento da neoplasia eram as mesmas para MMT e carcinoma endometrial.

Obesidade marcada estava associada a um risco ajustado pela idade e raça de 4,8 vezes (IC 95% de 3,0 a 7,6) e 3,2 vezes (IC 95% de 1,1 a 9,1) mais para desenvolver carcinomas e MMT, respectivamente. Mulheres expostas a estrogênio exógeno tinham um excesso de risco para desenvolver ambas as neoplasias. A razão de chances ajustada para a idade e raça era de 2,0 (IC 95% de 1,3 a 3,2) para carcinoma de endométrio e 1,8 (IC 95% de 0,57 a 5,5) para MMT. Uso prolongado (definido como uso por mais de 10 anos) estava associado a um OR ajustado para raça e idade de 6,5 (IC 95% de 2,5 a 17) para carcinoma e 6,6 (IC 95% de 1,1 a 38) para MMT. Nuliparidade conferia um aumento de 2,9 vezes no risco de desenvolver carcinoma endometrial (IC 95% de 1,9 a 48) e um aumento não significativo de 1,7 vezes no risco de desenvolver MMT (IC 95% de 0,53 a 5,6).

Uso de anticoncepcional oral estava associado a uma diminuição do risco para ambos os tumores. O efeito protetor aparecia mais fortemente para os carcinomas (OR ajustado para raça e idade de 0,39; IC 95% = 0,26 a 0,58) do que para os MMT (OR

ajustado para raça e idade de 0,76; IC 95% = 0,25 a 2,3). Nenhuma evidência de que a proteção conferida pelo uso de ACO aumentaria com o tempo de uso foi observada para nenhum dos tipos de tumor, quando pouco tempo (definido como uso por menos de 5 anos) era comparada com longo tempo (definido como uso por 5 anos ou mais). Mulheres que usavam tabaco na época do diagnóstico quando comparadas com mulheres que nunca tinham fumado tinham risco reduzido para desenvolver ambos os tipos histológicos de tumores. A razão de chances estimada ajustada para idade e raça para carcinomas e MMMT foi 0,34 (IC 95% de 0,21 a 0,55) e 0,57 (IC 95% de 0,15 a 2,3), respectivamente. Ex-fumantes tinham um aumento de risco para desenvolver MMMT (OR ajustado para idade e raça de 2,7; IC 95% de 1,1 a 6,8)

Discussão

Este estudo demonstrou que os fatores de risco para MMMT e carcinoma endometrial são no geral semelhantes. Nossos dados sugerem que obesidade marcada, uso de estrogênio exógeno e nuliparidade aumentam o risco para desenvolver ambos os tipos de tumores. Estes dados estão de acordo com dados publicados anteriormente que indicam que a obesidade e uso recente ou por longo tempo de estrogênio exógeno estão ligados a um aumento do risco para desenvolver MMMT (7). Embora nuliparidade estivesse associado a um pequeno aumento no risco de desenvolver MMMT no nosso estudo, este risco parece ser menor do que o observado para o carcinoma de endométrio. Num estudo prévio, paridade não estava relacionada ao risco de desenvolver MMMT (8).

Uso de contraceptivo oral e fumo estavam associados a uma diminuição do risco de desenvolver carcinoma de endométrio no atual estudo e em estudos anteriores (24, 25 e 27). Nossos resultados sugerem que o uso de ACO e tabaco

também estão associados a uma diminuição no risco de desenvolver MMMT, entretanto esta associação parece mais fraca. Paradoxalmente, enquanto fumantes atuais tinham risco diminuído para desenvolver MMMT (0,57), ex-fumantes tinham um risco significativamente maior (OR = 2,7). As implicações desta observação parecem pouco claras e esta observação poderia refletir um achado ao acaso. Embora o efeito protetor aparente do cigarro em relação ao carcinoma de endométrio tenha sido atribuído ao catabolismo ou ligação do estrogênio, este efeito nunca foi comprovado (28). É plausível a possibilidade de que a relação entre fumo e câncer de endométrio não envolva o metabolismo do estrogênio já que o fumo tem uma miríade de efeitos fisiopatológicos, incluindo a modulação de enzima p450 que tem várias conseqüências bioquímicas.

Carcinoma endometrial e MMMT também se diferem quanto a outro aspecto: vinte e oito por cento das mulheres com MMMT eram negras comparadas com 4% das pacientes com carcinoma (29). Não se sabe se este resultado reflete diferenças quanto à exposição ambiental, fatores genéticos, seleção viciada dos casos ou ao acaso, ou talvez ainda múltiplos fatores.

Desenvolvimento recente no nosso entendimento sobre a etiologia dos subtipos histológicos dos carcinomas de endométrio pode ter implicações importantes sobre o entendimento da etiologia do MMMT. Alguns estudos sugerem que os fatores de risco para os subtipos histológicos dos carcinomas diferem (30). Conhecidos fatores de risco para carcinomas de endométrio que refletem o excesso à exposição ao estrogênio como obesidade e uso de estrogênio na menopausa são fatores fortemente ligados ao subtipo histológico endometrióide, porém o desenvolvimento de outros subtipos histológicos como o carcinoma seroso pode estar fracamente relacionado ou não estar relacionado a estes fatores. Embora o subtipo seroso ser menos que 10% dos carcinomas, os MMMT que o componente epitelial mostra uma diferenciação serosa

pode ser mais comum. De fato, dos 29 MMMT do presente estudo, 5 (17%) tinham diferenciação serosa. Um estudo maior no qual a epidemiologia dos MMMT pudesse ser estratificada segundo a aparência de sua porção carcinomatosa seria de muito interesse, já que este tipo de tumor pode se desenvolver de um carcinoma preexistente.

As conclusões deste estudo são limitadas dado ao pequeno número de MMMT estudados. Apesar desta limitação, o atual estudo oferece uma análise de fatores de risco utilizando dados coletados de casos e controles internos, diagnosticados em diversas regiões dos EUA, com uma revisão do anátomo-patológico feita por especialistas. Além disso, este estudo arrolou casos incidentes antes de iniciado o tratamento, o que evitou potenciais vieses como os encontrados em estudos que utilizaram um número significativo de casos que já foram ao óbito.

Concluindo, este estudo demonstrou que os fatores de risco dos MMMT e carcinoma endometrial são semelhantes. Estes achados são compatíveis com a hipótese de que a patogênese dos MMMT e carcinomas são similares e que os MMMT representam um carcinoma que desenvolveu secundariamente uma diferenciação sarcomatosa. A confirmação destes achados em estudos maiores é necessária.

TABELA I

Características Demográficas de Mulheres com Carcinoma de Endométrio e MMT

	Carcinoma	MMMT
	(n=424)	(n=29)
Idade no diagnóstico		
Intervalo em anos	25-74	31-74
Idade Mediana	61 anos	62,8 anos
Idade Média	59,1 anos	61,3 anos
	$p = 0,15^a$	
Raça		
Caucasianas	82%	62%
Negras	4%	28%
outras raças	14%	10%
	$p = 0,001^c$	
Educação^b		
< college	68%	72%
College	32%	28%
	$p = 0,70^c$	

^a Valor de p comparando a média das idades nos dois grupos de casos, usando o teste t

^b 4 casos de MMT e 52 casos de carcinomas com nível educacional desconhecido foram excluídos

^c valores de p comparando a distribuição dos 2 grupos de casos, usando o teste de quiquadrado de Pearson.

TABELA II**Distribuição e Risco Associado com Alguns Fatores de Risco Entre Casos de Câncer de Corpo Uterino por Tipo Histológico**

	Controles		CARCINOMAS				MMMT			
	n = 320		n = 378		OR ^a	IC95%	n = 26		OR ^a	IC95%
	n	%	n	%			n	%		
Peso^b										
<200 libras	290		262	70	1,0		19	73	1,0	
≥200 libras	29		111	30	4,8	(3,0-7,6)	7	27	3,2	(1,1, 9,1)
Uso de Estrogênio Exógeno^c										
Nunca	268		281	79	1,0		19	79	1,0	
alguma vez	33		74	21	2,0	(1,3-3,2)	5	21	1,8	(0,57-5,5)
Paridade										
múltipara	291		293	78	1,0		22	85	1,0	
Nulípara	29		85	22	2,9	(1,9-4,8)	4	15	1,7	(0,53-5,6)
Uso de ACO^d										
Nunca	167		251	78	1,0		17	71	1,0	
alguma vez	114		72	22	0,39	(0,26-0,58)	7	29	0,76	(0,25-2,3)
Uso de Cigarro^e										
Nunca	182		257	69	1,0		12	46	1,0	
Ex-fumante	75		85	22	0,81	(0,56-1,2)	11	42	2,7	(1,1-6,8)
Fumante atual	63		30	8	0,34	(0,21-0,55)	3	12	0,57	

^a ajustado para idade e raça

^b 6 mulheres com peso desconhecido foram excluídas

^c somente mulheres com 40 anos ou mais. 10 mulheres com uso de estrogênio desconhecido foram excluídas

^d somente mulheres abaixo de 70 anos

^e 6 mulheres com informação sobre fumo desconhecida foram excluídas

7. Anexo

Anexo:

Casuística do estudo de caso-controle que originou a análise desta dissertação:

Este estudo de caso-controle foi um esforço colaborativo com centros participantes em cinco áreas dos Estados Unidos – Chicago, Illinois; Hershey, Pennsylvania; Irvine e Long Beach, California; Minneapolis, Minnesota e Winston-Salem, Carolina do Norte. Os casos foram selecionadas de sete hospitais nestas áreas durante o período de primeiro de junho de 1987 a 15 de maio de 1990. Eram elegíveis para o estudo todas as pacientes que tivessem sido diagnosticadas pela primeira vez com câncer de corpo uterino. As pacientes deveriam ter idade entre 20 e 74 anos, deveriam residir nas áreas geográficas definidas acima e não ter recebido tratamento prévio para câncer. Um total de 498 mulheres foram consideradas elegíveis para este estudo.

Para cada caso elegível foi tentado selecionar um controle pareado por idade (grupos etários de 5 anos), raça e local de residência (esta última variável como uma tentativa de controlar características relacionadas com o sistema de referência de cada hospital do estudo. Para pacientes com menos de 65 anos de idade, os controles eram selecionados pela técnica de discagem randomizada, enquanto as mulheres do grupo controle mais velhas eram selecionadas através de informações do *Health Care Financing Administration*.

Os controles selecionados por discagem randomizada eram pareados pelo número telefônico de cada caso elegível (prefixos telefônicos de um mesmo nicho residencial). A ligação era feita e tentava-se enumerar o número de mulheres de 20 a 64 anos que residissem na moradia. De 15820 números telefônicos amostrados, 10184 eram números residenciais dos quais se obteve a listagem de mulheres de 86% das residências chamadas. As mulheres do grupo controle mais velhas foram randomicamente selecionadas através dos registros computadorizados do *Health Care*

Financing Administration de acordo com a sua idade, raça e código postal de residência para cada caso elegível. Após esta seleção inicial um pequeno questionário telefônico era realizado para detectar se a mulher tinha o útero intacto. Um total de 125 controles selecionados através da discagem randomizada e 88 dos controles selecionados através dos registros do *Health Care Financing Administration* foram eliminados por não estar sob risco de desenvolver neoplasia de corpo uterino. Estas mulheres eram substituídas por outras mulheres elegíveis perfazendo ao final um total de 304 controles através da técnica de discagem randomizada e 173 através dos registros do *Health Care Financing Administration*.

Entrevistadores treinados de uma maneira padronizada conduziram as entrevistas pessoalmente, usualmente nas casas das mulheres. As entrevistas duravam um pouco mais que uma hora (76 minutos) e levantavam informações históricas detalhadas sobre fatores demográficos, gestações, menstruação e menopausa, comportamento contraceptivo, uso de hormônio exógeno, dieta, ingestão de bebida alcoólica, alterações de peso, fumo, condições de saúde e história familiar para câncer. As entrevistas foram completadas por 434 dos 498 casos elegíveis (87,1%) e por 313 dos 477 controles elegíveis (65,6 %). Mulheres que não conseguiam ser entrevistadas não eram substituídas. A razão para estas entrevistas não respondidas foram: recusa (4,8 % dos casos vs 21,8 % dos controles), doença (1,0 % vs 2,3 %), morte (1,0 % vs 1,0 %), problemas de comunicação (3,6 % vs 2,5 %), mudança ou não localização (0,2 % vs 3,1 %) e outros problemas (0,2 % vs 3,6 %). Além disso consentimento médico para a entrevista foi negado em 2,0 % dos casos.

