

Caso Clínico/Case Report

Tumor mulleriano misto maligno uterino com metastização mamária: caso clínico

Malignant mixed mullerian tumor of the uterus with breast metastasis: a case report

Maria Geraldina Castro*, Silvia Sousa*, Andeia Marques*, Fátima Peralta**, Ondina Campos***

Maternidade Bissaya Barreto. Centro Hospitalar de Coimbra.

ABSTRACT

The authors report a case of malignant mixed mullerian tumor of the uterus, diagnosed at an initial stage, confined to corpus uteri, which in few months, despite adequate therapy, developed distant spread to different organs, namely bone, breast and liver. The patient died nine months after diagnosis. This case confirms the highly aggressive behaviour and poor prognosis of this disease and demonstrates the need for further investigation of its treatment. It also highlights the uncommon localization of breast metastasis in these tumours.

Key-words: malignant mixed mullerian tumor, carcinosarcoma, breast metastasis

INTRODUÇÃO

Os Tumores Mullerianos Mistos Malignos (TMMM), também designados carcinosarcomas, derivam da mesoderme mulleriana, que se diferencia em elementos epiteliais e mesenquimatosos, ambos malignos. O componente carcinomatoso é habitualmente de tipo endometrióide, enquanto que o sarcomatoso é semelhante ao estroma endometrial (homólogo) ou composto por tecido extra-uterino, nomeadamente cartilagem, osso ou tecido muscular estriado (heterólogo)¹. No entanto, a sua patogénese ainda não é totalmente conhecida.

Os TMMM surgem habitualmente em mulheres pós-menopáusicas mais idosas que o carcinoma do endométrio, sendo a idade média do seu diagnóstico os 65 anos². Encontram-se associados a alguns factores de risco como a obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, irradiação pélvica prévia e uso prolongado de tamoxifeno em mulheres com cancro da mama³. Clinicamente, a metrorragia pós-menopáusica é a forma de apresentação mais comum, surgindo em cerca de 80% dos casos⁴, podendo acompanhar-se de dor abdominopélvica, sensação de peso pélvico, emagrecimento, mas em 10% dos casos, podem ser assintomáticos. Ao exame objectivo, pode

*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia da Maternidade Bissaya Barreto

** Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia da Maternidade Bissaya Barreto

*** Directora do Serviço de Ginecologia da Maternidade Bissaya Barreto

verificar-se um aumento do tamanho uterino e ser visível uma massa polipóide no canal endocervical, que eventualmente se exterioriza pelo orifício externo do colo. O diagnóstico é realizado através da biópsia desta massa endocervical ou de uma curetagem endometrial. O intervalo entre os sintomas iniciais e o diagnóstico é habitualmente inferior a seis meses e, dada a sua rápida taxa de crescimento, a maioria já não se encontra localizada no útero no momento do diagnóstico (40 a 60% dos casos)⁵.

Atendendo à sintomatologia, apresentação clínica e idade, deverá ser feito o diagnóstico diferencial com fibroma uterino, polipose do endométrio e carcinoma endometrial.

O crescimento tumoral vai distendendo a cavidade uterina, infiltra o miométrio, dissemina-se para os gânglios pélvicos e para-aórticos, cavidade peritoneal e órgãos adjacentes. Por via hematogénea, metastiza mais frequentemente para o pulmão, osso e fígado.

Dada a raridade deste tipo de tumores, não existe um sistema adequado para o seu estadiamento, sendo usualmente aplicado o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), para o carcinoma do endométrio^{6,7} (tabela I).

Quanto ao prognóstico, a extensão do tumor é o factor de prognóstico mais importante na altura do diagnóstico, no entanto, a invasão do espaço linfovascular e a presença de um componente epitelial de alto risco (seroso ou de células claras) são considerados factores de risco de recorrência e doença metastática, estando associados a um prognóstico adverso^{2,8}. A taxa de sobrevivência aos dois anos em doentes com tumor limitado ao corpo uterino (estádio I) é de 53%, caindo para 8,5% nos estádios II e III e nenhum doente sobrevive no estágio IV⁽⁴⁾. O tamanho do tumor, o tipo de elemento sarcomatoso e o grau do carcinoma não parecem ter influência prognóstica⁸ sendo, no entanto, alvo de controvérsia⁹.

O primeiro passo na terapêutica dos TMMM é a laparotomia exploradora, com realização de citologia peritoneal, histerectomia total, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e omentectomia parcial⁸. A ressecção cirúrgica é a única terapêutica com efeito curativo comprovado^{9,10} nesta patologia. O papel da radioterapia e quimioterapia adjuvantes ainda não está bem definido. A radioterapia pélvica pós-operatória tem demonstrado uma redução da recorrência local, com vantagem na qualidade de vida,

Tabela I Estadiamento FIGO: corpo uterino

Estádio	Descrição
I	Tumor limitado ao corpo uterino
IA	Tumor limitado ao endométrio
IB	Tumor invade menos de ou metade da espessura do miométrio
IC	Tumor invade mais de metade da espessura do miométrio
II	Tumor invade o colo, mas não se estende para além do útero
IIA	Envolvimento glandular endocervical
IIB	Invasão do estroma cervical
III	Disseminação local e/ou regional especificada em IIIA, B e C
IIIA	Tumor envolve a serosa e/ou anexos (extensão directa ou metástases) e/ou células tumorais na ascite ou lavados peritoneais
IIIB	Envolvimento vaginal (extensão directa ou metástases)
IIIC	Metastização pélvica e/ou nos gânglios para-aórticos
IVA	Tumor invade a mucosa vesical e/ou a mucosa intestinal
IVB	Metastização à distância (incluindo gânglios linfáticos intra-abdominais e/ou inguinais, excluindo metástases para a serosa pélvica ou anexiais)

mas sem melhoria da sobrevivência global⁹. A quimioterapia adjuvante ainda não revelou o seu efeito na cura destes tumores, sendo actualmente mais utilizada em situações de doença localmente avançada, metastização à distância ou recorrência. O seu valor profilático na diminuição da recorrência sistémica e melhoria da sobrevida global ainda não foi demonstrado, no entanto, a hipótese da sua utilidade na redução de metástases à distância continua a ser debatida.

O TMMM recorre habitualmente ao fim de dois anos, apesar da terapêutica cirúrgica e adjuvante. Apenas 10% dos casos apresentam recorrência local e a maioria metástases à distância. Nos doentes com recorrência após tratamento, a taxa de sobrevivência aos cinco anos é de cerca de 4%, com uma sobrevivência média de seis meses⁹.

CASO CLÍNICO

Mulher de 55 anos que foi orientada, pelo médico assistente, para a consulta externa de Ginecologia da MBB, por apresentar um quadro de metrorragias com três meses de evolução e espessamento endometrial à ecografia endovaginal. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes e, até ao início do quadro clínico, tinha ciclos menstruais regulares. Dos antecedentes familiares, destaca-se a mãe com um carcinoma uterino, o pai com carcinoma da próstata e um irmão com leucemia. Na ecografia transvaginal apresentava um útero ligeiramente aumentado de volume, endométrio espessado com 14,3 milímetros, irregular, com duas formações nodulares compatíveis com pólipos. Foi efectuada histeroscopia com curetagem biópsia total, tendo-se visualizado endométrio esbranquiçado e exuberante, sugestivo de carcinoma do endométrio, e o endocolo estava preenchido por material semelhante; o estudo anatomopatológico do material de curetagem identificou abundante produto de necrose e múltiplos fragmentos compatíveis com adenocarcinoma do tipo endometrióide, pouco diferenciado, invasor. Foi avaliada a extensão da doença, realizando-se radiografia de tórax, radiografia do esqueleto, toque sob anestesia, ressonância magnética pélvica e urografia intravenosa, que não evidenciou metastização local ou à distância. Procedeu-

se à cirurgia, tendo-se realizado lavado peritoneal, hysterectomia total abdominal, anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e lomboaórtica e omentectomia infracólica. A citologia do lavado foi negativa para células malignas e o estudo anatomopatológico revelou um TMMM, sem elementos heterólogos, invadindo o terço interno do miométrio, sem invasão do istmo ou canal cervical (Figuras 1 e 2) e sem metastização ganglionar (em 21 gânglios analisados), pelo que o tumor foi estadiado como pT₁N₀M₀. Iniciou, em seguida, quimioterapia adjuvante com CIVADIC (ciclofosfamida, vincristina, adriablastina, dacarbazina), que foi interrompida ao quinto ciclo por progressão da doença, apresentando então fractura patológica do osso

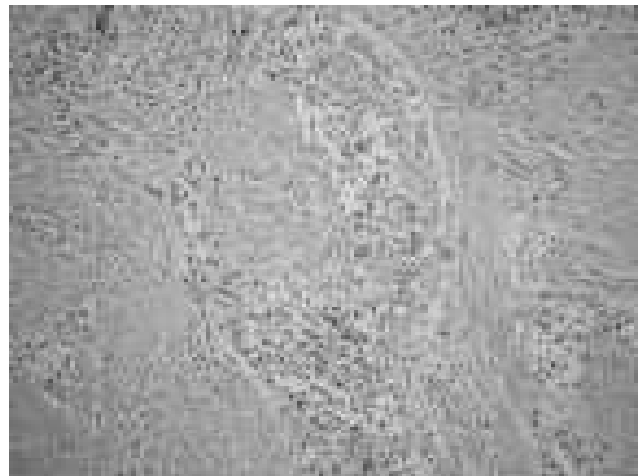


Figura 1 corte histológico da peça de hysterectomia evidenciando a invasão do miométrio pelo componente estromal do tumor.

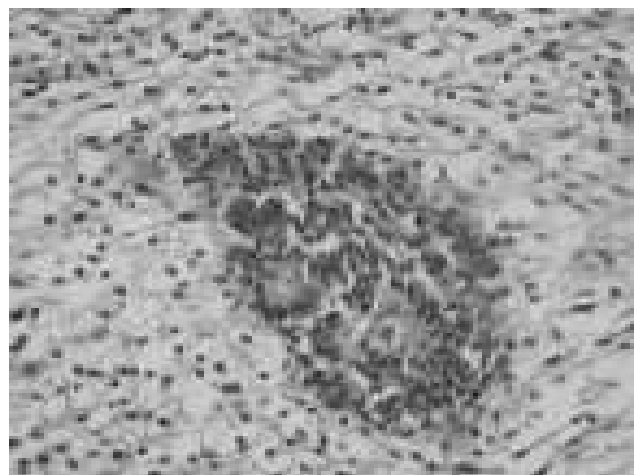


Figura 2 corte histológico da peça de hysterectomia evidenciando o componente epitelial intraendometrial do tumor.

ilíaco. Foi submetida a cirurgia ortopédica, com colocação de material de osteossíntese. Foi realizada uma tomografia axial computadorizada abdominopélvica, durante o internamento, que revelou lesões metastáticas a nível hepático e das glândulas supra-renais.

Em simultâneo, foi detectado um nódulo na mama esquerda, classificado como R3 na mamografia e cuja citologia aspirativa com agulha fina revelou células neoplásicas semelhantes às da neoplasia uterina, correspondendo portanto a metástase do TMMM, confirmada por estudo imunohistoquímico. No decurso da evolução da doença foi decidido, em consulta de grupo, realizar radioterapia da lesão óssea e mamária, que não chegou a concretizar por crescimento rápido do nódulo da mama, com duplicação da sua dimensão no espaço de um mês e agravamento de estado geral. O nódulo, localizado no quadrante infero-interno da mama esquerda, tinha seis por cinco centímetros de maiores eixos, consistência pétreo, superfície irregular, aderente aos planos profundos e acompanhava-se de adenopatia axilar palpável (Figura 3). Foi realizada uma mastectomia simples dado o risco de ulceração do tumor; o estudo anatomopatológico confirmou metástase de TMMM descrito no útero, sob a forma de componente estromal (Figuras 4 e 5). Posteriormente,



Figura 3 nódulo da mama esquerda, visualizado à inspeção

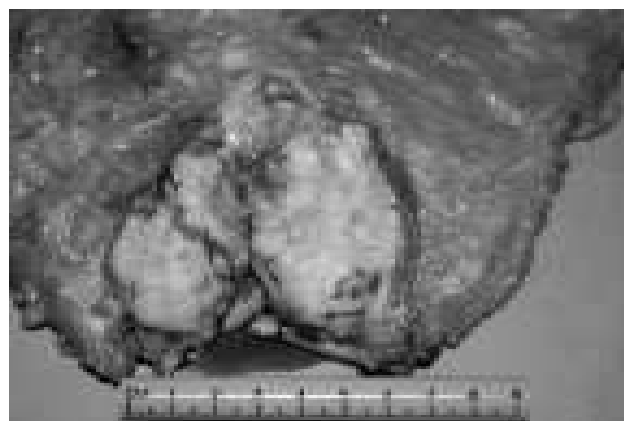


Figura 4 aspecto macroscópico da peça de mastectomia



Figura 5 corte histológico evidenciando o componente estromal do tumor Mulleriano misto maligno na mama

mente, foi detectada uma formação nodular subcutânea no flanco direito, com cerca de dois centímetros de maior diâmetro, que foi puncionada e cujo estudo citológico revelou células tumorais semelhantes às anteriormente descritas.

Dias depois, ocorreu um agravamento do estado geral, com alteração do estado de consciência, insuficiência respiratória e falência renal. A doente morreu nove meses após o diagnóstico inicial.

DISCUSSÃO

Este é um caso de TMMM que demonstra a sua agressividade, mau prognóstico e alto risco de recorrência. Mesmo quando a exploração cirúrgica inicial não documenta doença extra-uterina, mantém-se um alto risco de recorrência, presumivelmente devido à disseminação hematogénea, indicativa da necessidade de quimioterapia adjuvante eficaz¹¹. No entanto, dada a raridade destes tumores, deverá ser

considerada a inclusão dos doentes em ensaios clínicos, no sentido de definir o papel da quimioterapia na terapêutica adjuvante e quais os citostáticos mais eficazes⁷. A grande limitação na cura destes tumores é a metastização à distância, uma vez que as recorrências locais surgem em menos de 10% dos casos⁴.

Para o diagnóstico definitivo dos TMMM é fundamental o estudo da peça operatória, uma vez que na curetagem, frequentemente, não se obtém uma amostra adequada de ambos os componentes (epitelial e mesenquimatoso)². O presente caso clínico vem reforçar esta necessidade, tendo sido verificada uma divergência entre o estudo histológico inicial do material de curetagem uterina que revelou um adenocarcinoma tipo endometrióide, pouco diferenciado e o estudo histológico final, da peça operatória, com diagnóstico de TMMM, sem elementos heterólogos.

Salienta-se, neste caso, a metastização mamária do TMMM, local pouco frequente, mas já descrito em raros casos¹⁰ e também a rapidez da progressão da doença após o tratamento, com apenas nove meses entre o diagnóstico inicial e a morte.

Os TMMM exigem uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ginecologistas, cirurgiões, oncologistas, radioterapeutas e anatomopatologistas, entre outros, dado o seu comportamento e de forma a melhorar o prognóstico das doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Fox H. Pathology of Uterine Sarcomas. In: Cancer in Women. Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhorn N, De Petrillo AD (eds). Backwell Science; 1998: 310-7.
2. Hoskins W, et al. Principles and Practice of Gynecologic Oncology (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Arenas M, Roviroso A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, Biete A. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):861-5.
4. Lurain JR. Uterine Cancer. In: Novak's Gynecology (13th ed). Berek JS, Rinehart RD, Hillard PJA, Adashi EY (eds). Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 1143-97.
5. Bonadonna G, della Cuna GR. Neoplasms of the Corpus Uteri. *Handbook of Medical Oncology* (3rd ed). Masson; 1998: 659-62.
6. FIGO staging classifications: Corpus Uteri (appendix 2). In: *Handbook of Gynecologic Oncology*. Barakat RR, Bevers MW, Gershenson DM, Hoskins WJ (eds). Martin Dunitz Publishers Ltd; 2000: 363.
7. Reddy SP, Kudelka AP, Leon CG, Edwards CL, Kavanagh JJ. Tumors of the Uterine Corpus. In: *Medical Oncology – a comprehensive review*. Pazdur R (ed). The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center; 1993: 278-80.
8. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of Clinicopathologic Factors in Malignant Mixed Mullerian Tumors of the Uterine Corpus. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 348-353.
9. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors and treatment outcome. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004; Vol 58, No3: 786-96.
10. Tovar JR, Callejas MER, Bermejo JIA, Armas LFC, Matinez FGP, Navarro LC. Malignant mixed mullerian tumors. *Clin. Transl. Oncol.* 2006; Vol 8 (2): 129-32.
11. Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF. Multimodality Therapy for Patients with Clinical Stage I and II Malignant Mixed Mullerian Tumors of the Uterus. *Cancer* 2001; Vol 91 (B): 1437-43.