

**ANÁLISE IMUNO - HISTOQUÍMICA DA
EXPRESSÃO DE SOX9 EM LEIOMIOMAS,
LEIOMIOMAS ATÍPICOS E
LEIOMIOSSARCOMAS UTERINOS**

MARCIA PASCUTTI DOS REIS GONTSCHAROW

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

Co-Orientadora: Dra. Isabela Werneck da Cunha

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Gontscharow, Marcia Pascutti dos Reis

Análise imuno - histoquímica da expressão de Sox9 em leiomiomas, leiomiomas atípicos e leiomiossarcomas uterinos / Marcia Pascutti dos Reis
Gontscharow – São Paulo, 2016.

75p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1.NEOPLASIAS UTERINAS. 2.FATORES DE TRANSCRIÇÃO SOX9. 3. LEIOMIOMA DO ÚTERO. 4. LEIMIOSSARCOMA. 5. IMUNO-HISTOQUÍMICA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ademir e Maria de Lourdes, por todo amor e apoio incondicional, pelos ensinamentos de uma vida honesta e incentivo em busca dos meus sonhos.

Ao meu irmão, Daniel, pela parceria e cumplicidade.

Ao meu esposo Sergio, pelo companheirismo, amizade e principalmente o apoio em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao A.C.Camargo Cancer Center e pacientes, por proporcionarem incentivo à pesquisa.

Ao meu orientador Dr. Glauco Baiocchi Neto, o meu reconhecimento e gratidão pela paciência e dedicação na elaboração deste estudo.

Às professoras, Dra Isabela Werneck da Cunha e Dra Louise de Brot, pela disponibilidade e gentileza permanente.

Aos amigos do Hospital Pérola Byington, pela motivação e aprendizado diário.

Aos amigos, Dr. Edgard Haruo Hotta e Dra. Sheila Aparecida Rocha, pelo incentivo e colaboração.

A biblioteca da Fundação Antônio Prudente, especialmente a Sra. Suely pela excelência do seu trabalho na formatação das dissertações.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Reis MP. **Análise imuno-histoquímica da expressão de SOX9 em leiomiomas, leiomiomas atípicos e leiomiiossarcomas uterinos.** São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Os leiomiiossarcomas de útero correspondem cerca de 3% dos tumores malignos ginecológicos, mas apresentam alta morbimortalidade. O quadro clínico e os exames radiológicos podem se confundir com patologias benignas do útero e muitas vezes não confiáveis para a suspeita diagnóstica. A sarcogênese dos leiomiiossarcomas, assim como a natureza exata da célula progenitora permanece obscura. O tratamento primário é cirúrgico e o papel da quimioterapia e radioterapia adjuvantes permanece incerto. A proteína SOX9 é membro da família de fatores de transcrição SOX que são reguladoras do “high mobility group” e promovem a transcrição de fatores que se ligam ao DNA. Apresenta importante papel na diferenciação, proliferação e morte celular. Os objetivos foram: Avaliar a expressão proteica por imuno-histoquímica do SOX9 em leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e em leiomiiossarcomas uterinos; Correlacionar a expressão proteica por imuno-histoquímica do SOX9 com as variáveis clínicas e anatomopatológicas nos leiomiiossarcomas uterinos; Avaliar a expressão proteica por imuno-histoquímica do SOX9 como possível fator prognóstico nos leiomiiossarcomas uterinos. As informações clínicas e algumas patológicas foram obtidos de prontuários dos pacientes tratados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 1982 e 2013. A expressão da proteína SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiiossarcoma de útero foi de 19,6%, 40%, 50% e 55,9%, respectivamente. Houve diferença significativa da presença de expressão de SOX9 entre a leiomiomas e leiomiiossarcomas ($p=0,001$). A expressão de SOX9 não se correlacionou com as variáveis clínico patológicas. Na análise univariada, o tamanho do tumor > 10 cm e presença de doença extrauterina tiveram impacto negativo na sobrevida global. Presença de doença extrauterina, local do tratamento e período do tratamento inicial correlacionaram com pior sobrevida livre de doença. A expressão de SOX9 não teve impacto em sobrevida.

SUMMARY

Reis MP. **[Imunohistochemical analysis of SOX9 expression in leiomyoma, atypical leiomyoma and uterine leiomyosarcoma]**. São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Uterine leiomyosarcoma accounts for only 3% of gynecological tumors, however related to high morbimortality. Clinical profile and imaging are usually similar the benign uterine disease and are not reliable for the diagnosis. The leiomyosarcomas sarcogenesis and the exact origin of progenitor cell remain unclear. The primary treatment is surgery and the impact of adjuvant chemotherapy and radiotherapy remains uncertain. The SOX9 protein is a family member of the transcription factor, which is regulators of “high mobility group” and promotes the transcription factors that bind to DNA. It has an important role in differentiation, proliferation and apoptosis. Our objectives were: Evaluate the immunohistochemical expression of the SOX9 protein in the leiomyoma, atypical leiomyoma, STUMP and uterine leiomyosarcoma; Correlate SOX9 expression to clinical and pathological variables in uterine leiomyosarcoma; Analyze the prognostic value of SOX9 expression in uterine leiomyosarcoma. The clinical and some pathological information were obtained from patients’ records treated at A.C. Camargo Center between 1982 and 2013. The presence of SOX9 protein expression in leiomyomas, atypical leiomyomas, STUMP and uterine leiomyosarcomas were found in 19,6%, 40%, 50% and 55.9%, respectively. There was significant difference in SOX9 expression between leiomyomas and leiomyosarcomas ($p=0.001$). SOX9 expression did not correlate to clinicopathological variables. Tumor size > 10 cm and presence of extra uterine disease had negative impact in overall survival. Extra uterine disease, site of first surgery and period of treatment related to worse disease free survival. SOX9 expression had no prognostic impact.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Figura 1 | Fotomicrografia de leiomioma uterino mostrando exemplo de ausência de expressão imuno-histoquímica de SOX9 (40x)..... | 19 |
| Figura 2 | Fotomicrografia de leiomioma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 em até 25% das células neoplásicas (40x)..... | 20 |
| Figura 3 | Fotomicrografia de leiomiossarcoma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 acima de 25% e até 50% das células neoplásicas (40x)..... | 21 |
| Figura 4 | Fotomicrografia de leiomiossarcoma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 acima de 50% das células neoplásicas (40x)..... | 22 |
| Figura 5 | Fluxograma demonstrando a descrição da casuística (AP anatomopatológico, A.C.Camargo Cancer Center..... | 26 |
| Figura 6 | Curva de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 39 |
| Figura 7 | Curvas de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterino em relação ao estadio ($p < 0,001$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013..... | 40 |
| Figura 8 | Curvas de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterino em relação ao tamanho do tumor ($p = 0,009$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 41 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 9 | Curvas de sobrevida global de acordo com a expressão da proteína SOX9 (p= 0,77) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 42 |
| Figura 10 | Curva de sobrevida livre de doença para as pacientes portadoras de leiomiiossarcomas uterino (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 44 |
| Figura 11 | Curvas de sobrevida livre de doença em relação ao estadiamento nos leiomiiossarcomas uterinos (p= 0,026) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 45 |
| Figura 12 | Curvas de sobrevida livre de doença em relação ao tamanho do tumor nos leiomiiossarcomas uterinos (p=0,86) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 46 |
| Figura 13 | Curvas de sobrevida livre de doença conforme realização de quimioterapia adjuvante nos leiomiiossarcomas uterinos estadios I, II e III (p=0,21) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 47 |
| Figura 14 | Curvas de sobrevida livre de doença conforme realização da radioterapia adjuvante nos leiomiiossarcomas uterinos estadios I, II e III (p=0,85) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 48 |
| Figura 15 | Curvas de sobrevida livre de doença conforme expressão da proteína SOX9 (p=0,85) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 49 |
| Figura 16 | Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o local da cirurgia primária (p=0,043) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 50 |

LISTA DE QUADRO E TABELAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Quadro 1 | Estadiamento do Leiomiossarcoma uterino..... | 8 |
| Tabela 1 | Características clínicas, achados intra-operatórios e tratamento adjuvante das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 29 |
| Tabela 2 | Características clínicas, patológicos e achados intra-operatórios das pacientes com Leiomioma atípico e STUMP (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 30 |
| Tabela 3 | Características anatomopatológicas das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013). | 31 |
| Tabela 4 | Características anatomopatológicas das pacientes com Leiomiomas atípicos e STUMP (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 32 |
| Tabela 5 | Situação final das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 33 |
| Tabela 6 | Relação entre estadiamento e radioterapia das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013). | 34 |
| Tabela 7 | Relação entre estadiamento e quimioterapia das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013). | 34 |
| Tabela 8 | Frequências das expressões imuno-histoquímicas de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 36 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 9 | Categorização das expressões imuno-histoquímicas de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 37 |
| Tabela 10 | Comparações múltiplas da presença das expressões de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiossarcomas (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 37 |
| Tabela 11 | Correlação entre as variáveis clinicopatológicas e a expressão de SOX9 das 34 pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 38 |
| Tabela 12 | Estimativa da sobrevida mediana em relação a variáveis clinicopatológicas (SM: Sobrevida mediana) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 43 |
| Tabela 13 | Estimativas de sobrevida livre de doença mediana em relação à variáveis demográficas, clínicas e anatomopatológicas. (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 51 |
| Tabela 14 | Modelo de regressão de COX na avaliação da expressão de SOX9 como possível fator de risco para óbito e recidiva nos leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)..... | 52 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------|---|
| < | Menor |
| > | Maior |
| ≤ | Menor ou igual |
| ≥ | Maior ou igual |
| A | Alanina |
| Adria | Adriamicina |
| CGA | Campo de grande aumento |
| DNA | Acido desoxirribonucleico |
| F | Fenilalanina |
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| HE | Hematoxilina eosina |
| HMG | High mobility group |
| HR | Risco de óbito |
| HTA | Histerectomia total abdominal |
| HTA + SOB | Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia bilateral |
| HTA + SOB + LNP | Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia bilateral + linfadenectomia |
| HTA + SOB + LNP + LNRP | Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia bilateral + linfadenectomia pélvica + linfadenectomia retroperitoneal |
| LA | Leiomioma atípico |
| LM | Leiomioma |
| LMS | Leiomiossarcoma |
| M/10 CGA | mitose por 10 campos de grande aumento |
| M | Metionina |
| N | Asparagina |
| P | Prolina |

| | |
|---------------------|---|
| PET/TC | Positron emission tomography |
| R | Arginina |
| RR | Risco de recidiva |
| SG | Sobrevida global |
| SLD | Sobrevida livre de doença |
| SLM | Sobrevida livre de doença mediana |
| SRY | Sex determining region in chormossome Y |
| SM | Sobrevida mediana |
| <i>STUMP</i> | <i>Smooth uterine muscle of uncertain malignant potencial ou atypical smooth muscle neoplasm/</i> tumor de potencial maligno incerto |
| <i>TMA</i> | <i>Tissue Microarray</i> |
| V | Valina |
| W | Triptofano |

ÍNDICE

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | Sarcomas Uterinos | 1 |
| 1.2 | Leiomiossarcoma de Útero | 2 |
| 1.3 | Prognóstico e Tratamento | 7 |
| 1.4 | O gene SOX | 9 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 14 |
| 3 | METODO | 15 |
| 3.1 | Pacientes..... | 15 |
| 3.2 | Ficha de Registro de Dados | 16 |
| 3.3 | Construção do Tissue Microarray – TMA | 16 |
| 3.4 | Análise da Proteína SOX9 | 17 |
| 3.5 | Análise Estatística | 23 |
| 3.6 | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 24 |
| 3.7 | Descrição da Casuística | 25 |
| 4 | RESULTADOS | 27 |
| 4.1 | Dados Demográficos, Clínicos e Cirúrgicos dos Leiomiossarcomas do Útero .. | 27 |
| 4.2 | Dados Demográficos, Clínicos Cirúrgicos dos Leiomimas Atípicos e STUMP | 30 |
| 4.3 | Dados Anatomopatológicos | 31 |
| 4.4 | Dados do seguimento | 33 |
| 4.5 | Análise da Relação Entre Estadio e Tratamento Quimioterápico e Radioterápico | 34 |
| 4.6 | Avaliação da Expressão Imuno-histoquímica do SOX9..... | 35 |
| 4.7 | Análise da Sobrevida Global..... | 39 |
| 4.8 | Análise da Sobrevida Livre de Doença..... | 44 |
| 4.9 | Modelo de Regressão de COX | 52 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | DISCUSSÃO..... | 53 |
| 6 | CONCLUSÕES..... | 63 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 64 |

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Protocolo de sarcoma uterino

1 INTRODUÇÃO

1.1 SARCOMAS UTERINOS

O câncer do útero é o sétimo câncer mais comum em mulheres brasileiras, com estimativa de 6950 casos novos em 2016. Representa cerca de 3,4% de todas as neoplasias malignas (Ministério da Saúde 2016).

Os sarcomas uterinos são tumores raros e representam 1% dos tumores malignos do trato genital feminino e apenas 3 a 9% dos tumores malignos do útero (D'ANGELO e PRAT 2010). A incidência do sarcoma uterino é de 1,5 (caucasianos) a 3 (afro-americanas) casos por 100.000 pessoas (BROOKS et al. 2004; D'ANGELO e PRAT 2010; TROPÉ et al. 2012).

As neoplasias mesenquimais uterinas apresentam ampla variedade histopatológica e inclui tumores benignos, malignos e aqueles de comportamento biológico indeterminado. Os tumores são derivados da diferenciação de tecidos mesodérmicos em tecidos que constituem o corpo uterino normal, como estroma endometrial, células musculares lisas e vasos. No entanto, tecidos heterólogos como músculo estriado, cartilagem e osso também podem ser encontrados (PARK et al. 2008).

Os sarcomas uterinos monofásicos são classificados histologicamente como de origem de musculatura lisa (leiomiossarcomas) e tumores do estroma endometrial, sendo este último subclassificado em duas categorias: sarcoma do estroma endometrial (historicamente denominado de sarcoma do estroma endometrial de

baixo grau) e sarcoma indiferenciado endometrial (historicamente denominado de sarcomado estroma endometrial de alto grau) (DIZON e BIRRER 2014).

Os tumores bifásicos mesenquimais e epiteliais são representados pelos adenossarcomas e carcinosarcomas. Os adenossarcomas constituem 6% dos sarcomas uterinos, têm o componente epitelial benigno e são frequentemente relacionados a pacientes mais jovens (SHI et al. 2008).

Os carcinosarcomas são atualmente classificados como formas desdiferenciadas ou metaplásicas de carcinomas endometriais (ZHU et al. 2016). Eram classificados como sarcomas uterinos devido ao componente sarcomatoso, no entanto, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia-FIGO (HORN et al. 2009) sugere sua classificação como carcinoma endometrial devido as suas características clínicas e patológicas (PRAT 2009).

1.2 LEIOMIOSSARCOMA DO ÚTERO

Os leiomiossarcomas uterinos são o tipo histológico mais comum e correspondem a 60-70% dos sarcomas uterinos, seguido dos tumores do estroma endometrial e sarcomas de útero indiferenciados, que representam cerca de 10% dos sarcomas uterinos (CHIANG e OLIVA 2013).

A idade média de manifestação clínica acontece aos 53 anos (HUANG et al. 2012) e apresenta-se com sangramento vaginal em 56% dos casos, tumor pélvico palpável em 54% dos casos ou dor pélvica em 22% dos casos. Podem se apresentar com hemoperitônio, extensão extra-uterina ou metástase à distância. Os sintomas e sinais são muito semelhantes aos dos leiomiomas e a distinção pré-operatória pode

serdifícil. Suspeita-se de malignidade pela presença de determinados componentes clínicos, tais como crescimento tumoral em mulheres na pós menopausa sem reposição hormonal (REED et al. 2003; PERRI et al. 2009).

GAO et al. (2014) evidenciaram que 45% das pacientes apresentavam sangramento vaginal anormal no diagnóstico da doença, 25% tumor pélvico e 7% dor abdominal. BAIOCCHI et al. (2016) demonstraram que a principal manifestação clínica ao diagnóstica era também o sangramento vaginal anormal em 40% das pacientes seguido de dor pélvica em 27%. Manifestações clínicas raras incluíam febre, sintomas urinários e infertilidade.

A ultrassonografia transvaginal é o método inicial utilizado na avaliação das queixas clínicas relacionadas ao aparelho genital feminino, cujo achados norteiam a conduta no sentido de orientar o seguimento na investigação da suspeita das patologias malignas do útero (RHA et al. 2003), entretanto, não há exame de imagem que promova um diagnóstico pré-operatório preciso e definitivo. A ultrassonografia resulta em imagem heterogênea e padrão de ecogenicidade que sugere necrose central no tumor (AMANT et al. 2009). No entanto, muitos desses achados também estão associados com neoplasias benignas do útero (SUTTON 2013).

A ressonância nuclear magnética otimiza a avaliação da invasão miometrial e das estruturas adjacentes e é o método padrão-ouro na avaliação dos tumores mesenquimais uterinos, no estadiamento locorregional e linfonodal, além da avaliação da disseminação peritoneal (RHA et al. 2003).

O uso do PET/TC tem sido proposto recentemente para diagnóstico, detecção de recidivas e seguimento pós terapêutica. SHARMA et al. (2012) compararam métodos radiológicos convencionais (ultrassonografia, tomografia computadorizada

ou ressonância nuclear magnética) com PET/TC e este apresentou maior sensibilidade (85,7% vs. 57,4%) e especificidade (100% vs. 87,5%) no seguimento após tratamento inicial.

A avaliação diagnóstica pode ser feita através da biópsia endometrial ou com alguma frequência quando apresenta projeção polipóide pelo colo do útero. O valor da curetagem uterina e biópsia endometrial é questionável, visto que, apenas 1/3 dos tumores tem localização submucosa. Em mais de 50% dos leiomiossarcomas o diagnóstico é apenas pós-operatório (PAUTIER et al. 2000).

Há muita discussão sobre os critérios histológicos necessários para o diagnóstico do leiomiossarcoma e estes devem ser distinguidos de uma variedade de tumores benignos do músculo liso. KEMPSON et al. (1973), descreveram os critérios de Stanford para diagnóstico patológico de leiomiossarcoma, que inclui pelo menos dois dos seguintes critérios: atipia celular moderada-intensa, mitose maior ou igual a 10 por campo de grande aumento (CGA) e necrose coagulativa.

O leiomiossarcoma epitelióide é caracterizado pela presença de células redondas a poligonais, núcleos redondos simulando células epiteliais, presença de citoplasma eosinofílico e menos comumente células claras. As células tumorais crescem de forma difusa ou em ninhos e/ou cordões. O pleomorfismo nuclear é usualmente moderado, demonstram atipia nuclear moderada a severa e necrose tumoral em 50% dos casos (MOINFAR et al. 2007). Em contraste, a variante mixóide é uma forma menos comum caracterizada pela abundância de estroma mixóide com células fusiformes esparsas, comumente apresentam invasão miometrial irregular, algumas vezes apresentam invasão vascular, podem não

apresentar necrose tumoral e apresentar mínima atípia e baixa atividade mitótica. (KARPATHIOU et al. 2010).

KEMPSON et al. (1973) descreveram o termo STUMP (*smooth uterine muscle of uncertain malignant potential* ou *atypical smooth muscle neoplasm*) para os tumores que não satisfaziam os critérios histológicos de Stanford. A importância de um correto diagnóstico diferencial entre STUMP e leiomiossarcoma está relacionada com a evolução clínica, geralmente agressiva do leiomiossarcoma do útero, com recidiva precoce e metástases. Em contraste, os STUMPs mostram um crescimento tumoral insidioso e a recidiva variando entre 8,7 e 11% (IP et al. 2009). A média de idade da manifestação clínica é de 45 anos e 80% das pacientes encontram-se no período da pré menopausa (KOBAYASHI et al. 2013).

IP et al. (2009) descreveram as possíveis variáveis dos STUMPs:

- Presença de necrose de coagulação, índice mitótico $\leq 10/10\text{CGA}$, ausência ou atípia leve.
- Ausência de necrose de coagulação, índice mitótico $\geq 10/10\text{CGA}$, moderada a intensa atípia.
- Ausência de necrose coagulativa, índice mitótico $\leq 10/10\text{CGA}$, atípia moderada a intensa.

A necrose tumoral deve ser diferenciada de infarto do tipo necrose, sendo definida como uma transição abrupta entre o tumor viável e necrose sem a interposição de uma zona de tecido de granulação ou de colágeno hialinizado. A distribuição perivascular do tumor viável é também uma característica da necrose das células tumorais. No entanto, apesar de critérios bem definidos morfológicos, a distinção entre necrose tumoral e infarto tipo de necrose continua sujeita à

variabilidade interobservador (CHIANG e OLIVA 2013; LIM et al. 2013a). Nenhum destes achados é válido como critério único e o diagnóstico baseia-se na avaliação cumulativa de todas estas características (GADDUCCI 2011).

A sarcogênese não é claramente compreendida, mas os modelos de progressão gradual para malignidade a partir de lesões displásicas ou precursoras não foram demonstradas como em outras neoplasias epiteliais. Em contraste com tumores epiteliais, sarcomas frequentemente não surgem do tecido maduro correspondente. Estima-se que 1 em 800 tumores da musculatura lisa do útero seja maligno, o que torna estatisticamente pouco provável que o leiomiossarcoma desenvolva-se a partir de um leiomioma pré existente (THWAY 2009).

DANIELSON et al. (2010) identificaram que o perfil de expressão de microRNA entre leiomiomas e leiomiossarcomas uterinos são diferentes o que reforça a inexistência de origem do tumor maligno a partir do leiomioma uterino.

O diagnóstico da maioria dos leiomiossarcomas uterinos são realizados pela microscopia ótica, no entanto, quando se faz necessário a diferenciação com outras neoplasias, a combinação com marcadores imuno-histoquímicos como a desmina, actina do músculo liso e h-caldesmon podem ser utilizados para confirmar a origem histológica. Estes são positivos na grande maioria dos leiomiossarcomas (70%), no entanto, não são específicos para diferenciaros tumores de musculatura lisa do útero (EVANS e SHIPLEY 2013).

Os receptores hormonais para estrogênio e progesterona são expressos em grande parte dos leiomiossarcomas uterinos (43-57% para receptores de estrogênio e 40-43% para receptores de progesterona) (BODNER et al. 2003; LEITAO et al.

2004, 2012), no entanto, o índice de positividade de qualquer um destes marcadores pode ser dependente do tipo celular de leiomiossarcoma (CHIANG e OLIVA 2013).

A maioria dos leiomiossarcomas uterinos mostra alteração na expressão de muitos genes envolvidos na proliferação e regulação do ciclo celular. Em particular, a expressão aumentada do p16 foi identificada em 51–81% dos leiomiossarcomas. A expressão do p53 varia de 13-56%, no entanto, a ausência de expressão não exclui o diagnóstico de leiomiossarcomas. A expressão está associada com recorrência da doença nos estádios I e II, e ainda com menor sobrevida, embora os resultados não foram estatisticamente significativos nas análises multivariadas (ATKINS et al. 2008).

O marcador da expressão imuno-histoquímica do CA125 foi descrito no leiomiossarcomas, podendo ser expresso em 30 – 50% das amostras tumorais (DUK et al. 1994; YILMAZ et al. 2009). No entanto, MENCZER et al. (2014) não identificaram nenhuma forma de expressão nas amostras examinadas e a origem dos elevados níveis do CA125 no soro não é clara.

1.3 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os leiomiossarcomas uterinos são tumores muito agressivos, mesmo quando confinados ao útero ou em estádios precoces. A taxa de recorrência varia entre 53% a 71% (REED et al. 2003). A primeira recorrência ocorre no pulmão em 40% das pacientes e na pelve em 13%. A taxa de sobrevida global em 5 anos varia de 15% a 25%, com sobrevida mediana de 10 meses (GIUNTOLI et al. 2003; REED et al. 2003; TROPÉ et al. 2012).

O estadio da doença (Quadro 1) é o fator prognóstico mais importante. Nos leiomiossarcomas estadio I, o tamanho do tumor e o índice mitótico foram correlacionados à sobrevida (D'ANGELO e PRAT 2010; TROPÉ et al. 2012).

Quadro 1 – Estadiamento do Leiomiossarcoma uterino

| | |
|------|---|
| I | Tumor limitado ao útero |
| Ia | Diâmetro de até 5 cm |
| Ib | Diâmetro superior a 5 cm |
| II | Tumor com extensão à pelve |
| IIa | Acometimento dos anexos |
| IIb | Acometimento dos tecidos pélvicos extra-uterinos |
| III | Tumor invade tecidos abdominais |
| IIIa | Um sítio de acometimento |
| IIIb | ≥ 2 sítios de acometimento |
| IIIc | Metástase aos linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais |
| IV | |
| IVa | Invasão da mucosa da bexiga e/ou reto |
| IVb | Metástase à distância |

Fonte: Adaptado da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009

O tratamento primário do leiomiossarcoma é cirúrgico e consiste em histerectomia total via abdominal e cuidadosa avaliação da cavidade peritoneal com citorredução tumoral se houver disseminação peritoneal extra-uterina. Deve-se optar por ressecção em bloco das lesões macroscópicas e minimizar remanescentes de margem tumoral (European Sarcoma Network Working Group - ESMO 2014).

O papel da ooforectomia permanece controverso, já que as metástases ovarianas são eventos raros e a ressecção não modifica o prognóstico das pacientes (TROPÉ et al. 2012; GAO et al. 2014). A incidência de metástases ovarianas é baixa; em estágios iniciais chega a 3,4%, justificando a preservação ovariana nas pacientes

com diagnóstico de leiomiossarcoma que encontram-se em período pré-menopausa (PRAT 2009; NAM 2011).

A linfadenectomia pélvica e retroperitoneal não é indicada rotineiramente (KAPP et al. 2008; TASCI et al. 2015). A incidência da disseminação linfática acomete apenas 3% dos casos e não há impacto na sobrevida de pacientes que foram submetidas a linfadenectomia (GADDUCCI et al. 2008; SAIT et al. 2014).

O leiomiossarcoma uterino é uma doença agressiva e a sobrevida após o diagnóstico inicial nos estádios I e II chega a 50% (SEDDON e DAVDA 2011; LIM et al. 2013a). A influência do tratamento adjuvante na sobrevida é incerta. A radioterapia pode ser útil no controle de recorrência local da doença, mas não mostra benefício na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em pacientes com estadios I e II quando comparada com a observação clínica (HOU et al. 2015; NS et al. 2008).

O papel da quimioterapia adjuvante no leiomiossarcoma uterino é ainda incerto. A doxorrubina ou docetaxel e gemcitabina são usados na doença avançada ou recorrente, com taxas de resposta variando de 27% a 36% (HENSLEY 2011). No entanto, nenhuma terapia adjuvante tem demonstrado prolongar a sobrevida global, incluindo os casos dos leiomiossarcomas restritos ao útero (HENSLEY et al. 2013).

1.4 O GENE SOX

Há mais de vinte anos foi descoberto um grupo de genes pertencentes à família SOX. Vinte tipos de genes foram identificados em mamíferos e classificados de acordo com a proteína que codifica. A importância da família de genes SOX reside na sua codificação de fatores de transcrição que tem capacidade de ativar ou

reprimir uma linhagem de genes durante o desenvolvimento embrionário. Posteriormente, foi descoberto o papel desses genes no desenvolvimento de síndromes e doenças malignas (CASTILLO e SANCHEZ-CESPEDES 2012).

A família SOX foi descoberta com o primeiro gene, o SRY (gene determinante sexual do cromossomo Y), que codifica os fatores determinantes testiculares em mamíferos, Tdy e TDF, respectivamente em ratos e humanos. Além do gene SRY, quatro outros genes foram identificados contendo uma região homóloga ao SRY em 79 aminoácidos, sendo 42 idênticos. Estes foram inicialmente classificados de 1 a 4 e posteriormente foram nomeados SOX, devido a semelhança da região homóloga HMG- Box (high mobility group) (SINCLAIR et al. 1990).

O grupo HMG é o domínio mais conservado durante a evolução do gene SOX, e por convenção, os membros da família SOX são definidos como contendo o domínio HMG box com pelo menos 50% de similaridade com o SRY, embora introduziu-se a idéia de 9 aminoácidos em comum (Arginina, Prolina, Metionina, Asparagina, Alanina, Fenilalanina, Metionina, Valina, Triptofano – RPMNAFMVW, respectivamente) para todos os membros da família SOX não SRY (BOWLES et al. 2000).

Todas as proteínas SOX se ligam através do seu domínio HMG-box, preferencialmente ao núcleo de sequência hexamérica 5'- WWCAAW - 3', onde W indica A ou T. O nucleotídeo adjacente à sequência varia em relação às diferentes proteínas SOX (MERTIN et al. 1999).

Baseado em análise filogenética do domínio HMG-box, todos os genes SOX podem ser separados em 8 grupos de A a H: A (SRY), que só esta presente em mamíferos, B1 (SOX1, 2 e 3), B2 (SOX 14 e 21), C (SOX 4,11 e 12), D (SOX 5, 6 e

13), E (8, 9 e 10), F (SOX7,17 e 18), G (SOX 15) e H (SOX30) (SCHEPERS et. al. 2002).

Os genes SOX participam de importantes processos biológicos e estão envolvidos em uma ampla variedade de doenças, particularmente síndromes genéticas e câncer. Entretanto, os mecanismos moleculares pelos quais as proteínas SOX exercem suas funções ainda permanecem desconhecidos e há concentração de esforços em identificar genes alvos para estes fatores de transcrição (SEKIDO e LOVELL-BADGE 2009). Os principais processos de desenvolvimento envolvidos incluem a determinação sexual, neurogênese, desenvolvimento da crista neural, osteogênese e hematopoiese (GUTH e WEGNER 2008).

O gene SRY é quase exclusivamente expresso nas gônadas de indivíduos XY, onde promovem a diferenciação das células de Sertoli e o desenvolvimento testicular. A mutação do SRY causa sexo reverso, levando o desenvolvimento de genitália feminina. A introdução transgênica de SRY em ratos XX é suficiente para induzir o desenvolvimento de testículos e produzir machos férteis (KOOPMAN et al. 1991).

O gene SOX9 está localizado no braço longo do cromossomo 17, na posição 24.3 (17q24.3) e juntamente com o SOX8 e SOX10, pertence ao subgrupo SOX E, e caracteristicamente possui o domínio HMG (high-mobility group) box que induz uma significativa curva no ligante principal (A/TA/TCAAA/TG) para formar um complexo em forma de L no sulco menor do DNA. Membros do subgrupo E dividem regiões com significativa homologia externa do domínio HMG e possuem duas funções adicionais: autodimerização e transativação no c-terminal (carbono terminal) (WEGNER 1999).

O SOX9 é sujeito a uma regulação dependente em múltiplos níveis. Um tipo de regulação é a modificação pós transcricional, que modula a estabilidade, a localização intracelular e a atividade global. A fosforilação pela proteína quinase A (PKA) aumenta a afinidade do domínio de ligação do DNA e leva a sua translocação no núcleo da célula testicular (MALKI et al. 2010).

WAGNER (1994) relatou que a mutação heterozigótica inativadora do SOX9 causa a displasia campomélica e destacou a importância deste gene na condrogênese. A displasia campomélica é uma má formação esquelética congênita rara caracterizada por arqueamento dos ossos longos, defeitos na formação de cartilagens e, como em uma síndrome relacionada ao SOX9, sexo reverso (SCHAFER et al. 1996). O SOX9 é amplamente expresso na linhagem condrocítica desde a célula precursora mesenquimal até as etapas do desenvolvimento da cartilagem, incluindo a diferenciação e proliferação condrocítica. O SOX9 também ativa a expressão de SOX5 e SOX6 e juntos atuam nas fases tardias do desenvolvimento condrocítico (LEFEBVRE et al. 1998).

MATHEU et al. (2012), descobriram recentemente que o SOX9 está superexpresso em vários tipos de câncer em humanos, como cérebro, pâncreas, cólon, pulmão e próstata.

A tumorigênese deste fator de transcrição é devido, em parte, por regular o fenótipo das células tronco preferencialmente em tumores de mama e cérebro. Em células diferenciadas de glândula mamária, a expressão ectópica de SOX9 em conjunto com o gene SLUG, resulta na conversão em células indiferenciadas da mama. GUO et al. (2012), relataram que a alta expressão destes fatores de transcrição em células de câncer de mama promovem a transição epitélio mesênquima e metástases, relacionando com uma pior sobrevida do paciente. Em

contraste a isso, MÜLLER et al. (2010) descreveram que o SOX9 intervém em efeitos antiproliferativos do ácido retinóico nas células do câncer de mama.

SUN et al. (2012), avaliando a expressão de SOX9 em 382 tumores gástricos, descreveram dois padrões de expressão. Inicialmente ocorre um aumento de SOX9 na transição de epitélio normal, metaplasia e adenoma. À medida que há progressão da doença para câncer gástrico há uma diminuição da expressão do SOX9. A expressão de SOX9 foi inversamente relacionada ao estágio tumoral avançado, invasão vascular, metástases linfonodais e infecção por Epstein Baar.

HONG et al. (2015) descreveram que o SOX9 está superexpresso nas células de carcinoma escamoso de esôfago e correlacionou significativamente com resultados clinicopatológicos de alto grau e com pior prognóstico da doença. Além disso, a superexpressão promove a proliferação celular e a carcinogênese através da ativação da via de sinalização AKT. Somados a isso, os resultados demonstram que o SOX9 pode ser um biomarcador para este tipo de tumor tanto para diagnóstico como para potencial alvo terapêutico.

Conforme exposto, o SOX9 é um gene recentemente descoberto e esta relacionado com alguns tipos de tumores se expressando conforme o contexto em que está inserido, inclusive em um mesmo tipo de tumor. Em relação ao leiomiossarcoma de útero, não há nenhum estudo conhecido associando a alteração da expressão SOX9 assim como nos tumores uterinos de potencial maligno incerto (STUMP) e leiomioma atípico. Deste modo, temos por objetivo fazer uma análise retrospectiva do padrão de expressão das proteínas SOX9 nesses tumores.

2 OBJETIVOS

- 1 Avaliar a expressão proteica por imuno-histoquímica do SOX9 em leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMPs e em leiomiossarcomas uterinos;
- 2 Correlacionar a expressão proteica por imuno-histoquímica do SOX9 com as variáveis clínicas e anatomopatológicas nos leiomiossarcomas uterinos;
- 3 Avaliar a expressão do SOX9 como fator prognóstico nos leiomiossarcomas uterinos.

3 METODO

3.1 PACIENTES

As informações demográficas, do quadro clínico inicial, do tratamento e do seguimento de todas as pacientes diagnosticadas com leiomiossarcoma de útero, tumor de potencial maligno incerto (STUMP) e leiomioma atípico entre 1982 e 2013 foram obtidas no A.C.Camargo Cancer Center, a partir da análise retrospectiva dos prontuários médicos. Foram ainda aleatoriamente incluídos casos de leiomiomas tratados no mesmo período.

Os critérios de elegibilidade do estudo foram pacientes com diagnóstico anatomopatológico de tumor de potencial maligno incerto (STUMP), leiomioma atípico e leiomiossarcoma do útero, além da disponibilidade de material conservado em parafina para estudo imuno-histoquímico.

Foram inelegíveis para o estudo as pacientes que receberam qualquer tratamento neoadjuvante para a neoplasia uterina, desenvolveram segunda neoplasia primária cinco anos antes ou até cinco anos após o diagnóstico do leiomiossarcoma uterino, excetuando-se neoplasias de pele não melanoma e pacientes cujo material conservado em parafina não possibilitasse a análise imuno-histoquímica.

Os casos foram resgatados do arquivo do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, revistos por dois patologistas e reclassificados, quando necessário. Para cada caso foi avaliado a presença de necrose (presente ou ausente), celularidade (baixa, moderada ou alta), atipia nuclear (leve,

moderada ou intensa) e índice mitótico (em 10 campos de grande aumento). Os casos de sarcoma de útero indiferenciados ou que geraram dúvidas foram submetidos a estudo imuno-histoquímico para esclarecimento do subtipo histológico e confirmação de leiomiossarcoma. Foi selecionada uma área representativa do tumor para montagem do *Tissue Microarray* (TMA).

3.2 FICHA DE REGISTRO DE DADOS

Foi utilizado uma ficha de registro de dados para levantamento dos casos de sarcomas uterinos do Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C. Camargo Cancer Center com itens para coleta de informações diversas sobre o paciente, quadro clínico inicial, tratamento, seguimento e resultado da avaliação anatomopatológica (Anexo 2).

3.3 CONSTRUÇÃO DO TISSUE MICROARRAY - TMA

O TMA é um bloco de parafina composto de múltiplos espécimes que podem ser simultaneamente investigados com diferentes técnicas *in situ*, resultando em uma significativa redução de tempo e custo, comparado com estudos histopatológicos convencionais, além de análise em reação única de todas as amostras.

A construção do TMA iniciou-se com a seleção dos blocos doadores. Confeccionou-se uma nova lâmina de hematoxilina-eosina (HE) onde se realizou a marcação circular da região de interesse do estudo. A partir desta área pré-definida, o Tissue Microarrayer (Beecher Instruments, Silver Spring, MD) removeu o cilindro

de tecido tumoral do bloco doador, o qual foi inserido em um bloco de parafina receptor. O cilindro de tecido com uma dimensão de 1,0 mm de cada espécie foi puncionado e disposto no bloco de parafina receptor de acordo com as coordenadas cartesianas, separados por espaço de 0,2 mm. Na secção do bloco de TMA resultante foi utilizado um micrótomo manual, com posterior transferência em fita adesiva para lâminas especiais (Instrumedics Inc, Hackensack, NJ). A retirada da fita para exposição à luz ultravioleta e o armazenamento das lâminas cobertas por parafina e embaladas a vácuo em freezer a -20°C concluíram o processo de construção do TMA.

3.4 ANÁLISE DA PROTEÍNA SOX9

As lâminas de TMA foram desparafinadas em xilol (2 trocas de 10 minutos cada); depois, passadas em álcool etílico em concentração decrescente (100%, 85% e 75%) e depois lavadas em água corrente por 5 minutos.

A recuperação antigênica por calor foi realizada utilizando panela de pressão em tampão citrato, $\text{pH}=6,0$. Após a recuperação antigênica, as lâminas foram resfriadas e lavadas em 2 banhos de PBS de 5 minutos cada.

A peroxidase endógena foi bloqueada em solução de peróxido de hidrogênio a 3%, com a duração de 20 minutos, sendo 4 trocas de 5 minutos cada. As lâminas, a seguir, foram lavadas em água corrente e um banho de PBS de 5 min.

Em seguida os cortes foram incubados com bloqueador de proteínas (DAKO) por 5 minutos, à temperatura ambiente e em câmara úmida.

O excesso do bloqueador foi retirado com lavagem em PBS e os cortes incubados com anticorpo primário, por 60 minutos à temperatura ambiente.

As lâminas foram lavadas em tampão PBS (3 trocas de 5 minutos cada) e, em seguida, incubadas com o anticorpo secundário e com o polímero HRP (Kit Advance-DAKO), durante 30 minutos cada reagente, em câmara úmida, à temperatura ambiente.

Após lavagem em PBS, os cortes foram incubados com o cromógeno Diaminobenzidina (DAB – DAKO), por 5 minutos, sendo as lâminas lavadas em água corrente e contra coradas com hematoxilina de Harris, por 2 segundos; lavadas em água corrente, desidratadas em álcool, xilol, e montadas em equipamento automatizado (Tissue-Tek film).

As leituras das lâminas foram feitas em microscópio ótico comum por dois patologistas, que não tiveram acesso aos dados clínicos. Os resultados foram classificados em relação à intensidade da reação positiva.

O anticorpo primário SOX9 (Anti-SOX9 antibody - AB26414), Rabbit polyclonal, ABCAM® com diluição 1:200.

A expressão citoplasmática de cada uma das amostras imuno-histoquímicas de tumor foi interpretada através de padronização semi-quantitativa de “0 ou negativo” a “3+”. Foi graduado como “negativo” quando não houve expressão imuno-histoquímica ou expressão fraca em menos de 10% das células neoplásicas; “1+” quando houve expressão imuno-histoquímica em até 25% das células neoplásicas; “2+” quando houve expressão imuno-histoquímica acima de 25% e até 50% das células neoplásicas e “3+” quando houve expressão imuno-histoquímica em acima de 50% das células neoplásicas. Foram categorizados como expressão negativa

os casos 0 epositiva os casos com resultados1+, 2+ e 3+. As Figuras 1 a 4 mostram exemplos das expressões imuno-histoquímicas do SOX9.

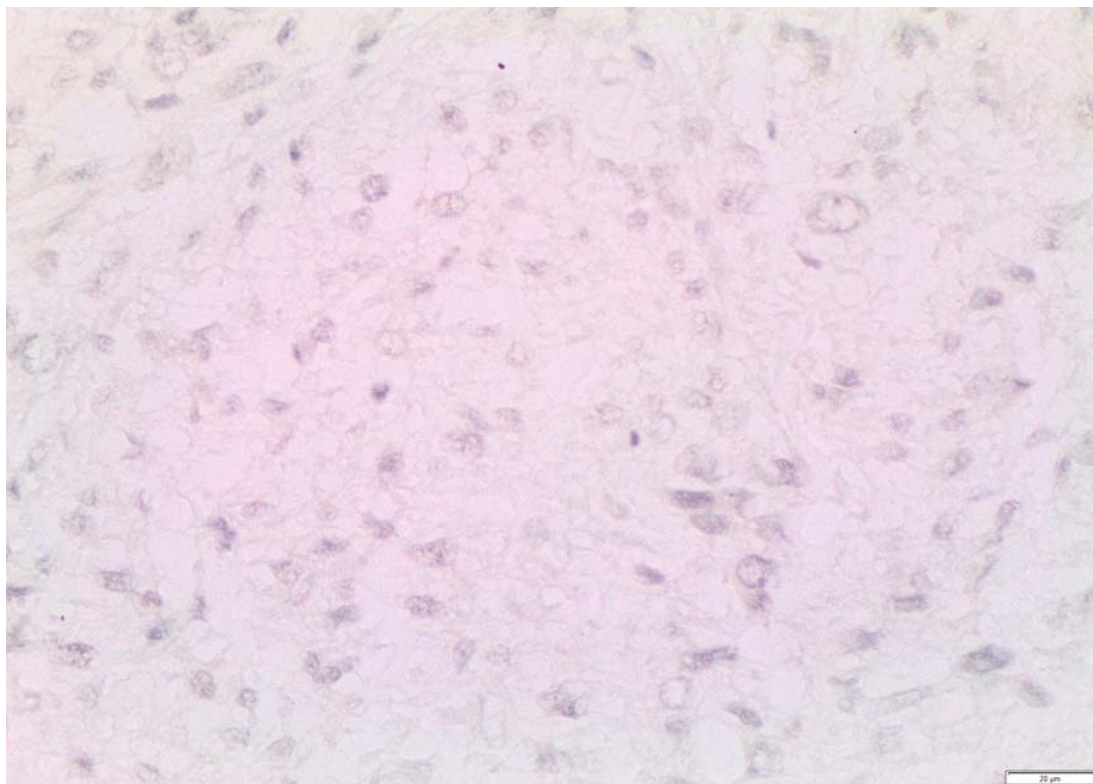


Figura 1 - Fotomicrografia de leiomioma uterino mostrando exemplo de ausência de expressão imuno-histoquímica de SOX9 (40x).

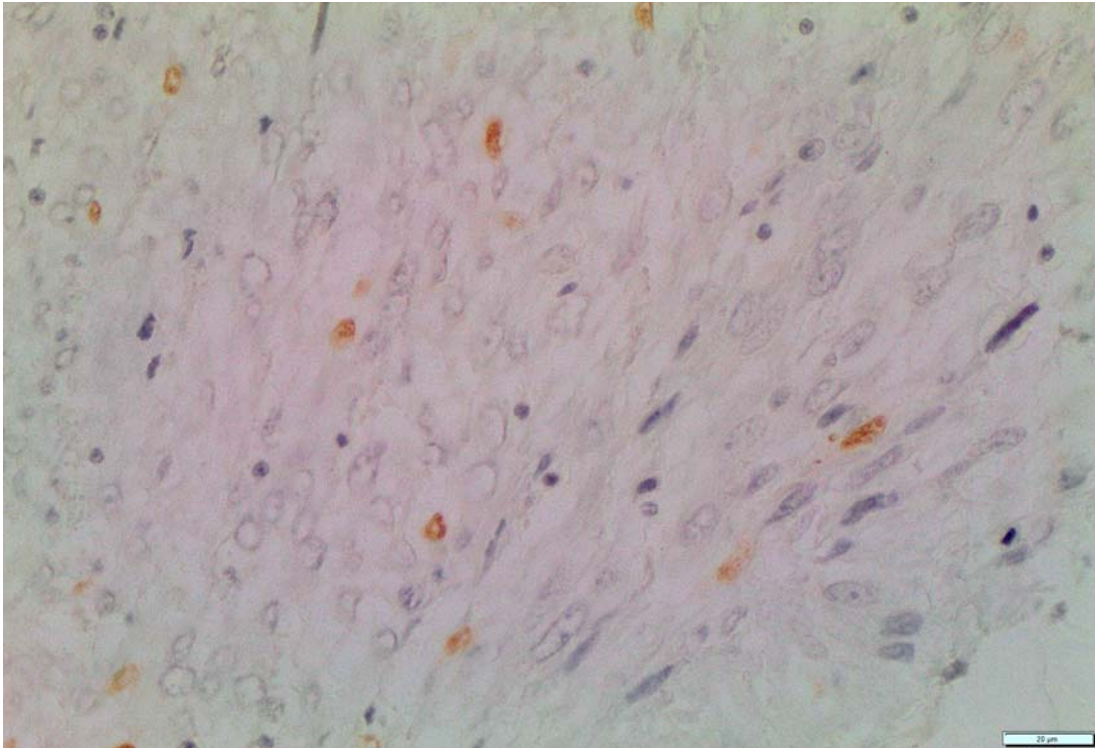


Figura 2 - Fotomicrografia de leiomioma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 em até 25% das células neoplásicas (40x).

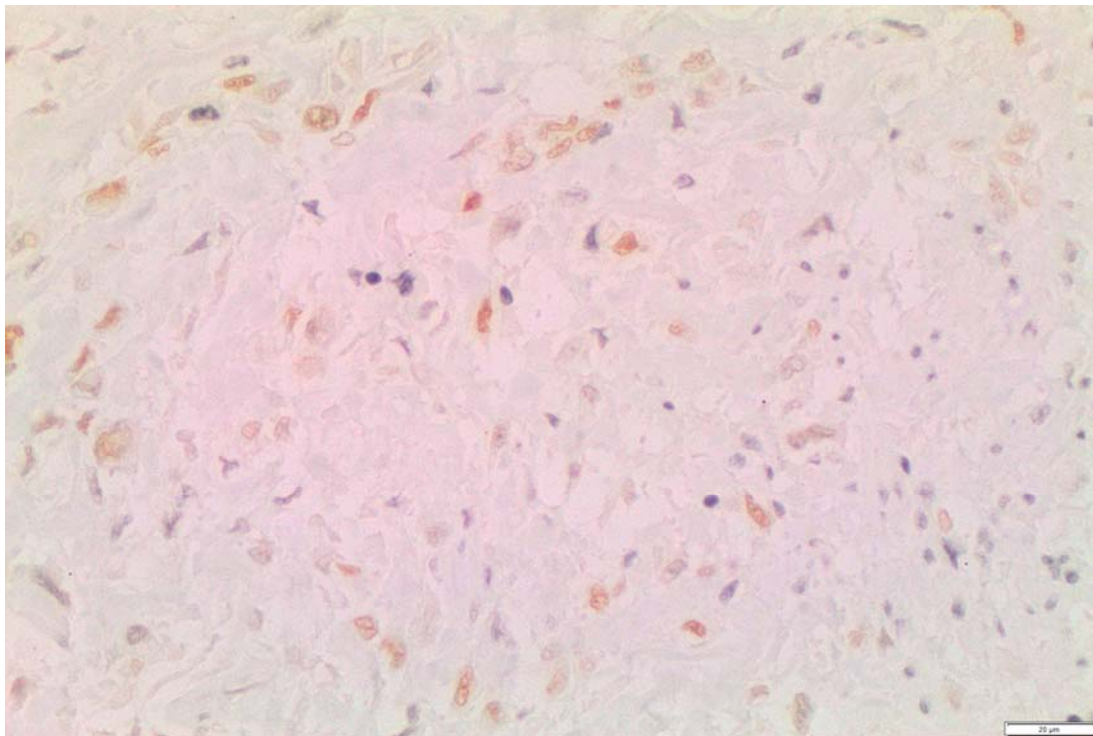


Figura 3 - Fotomicrografia de leiomiossarcoma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 acima de 25% e até 50% das células neoplásicas (40x).

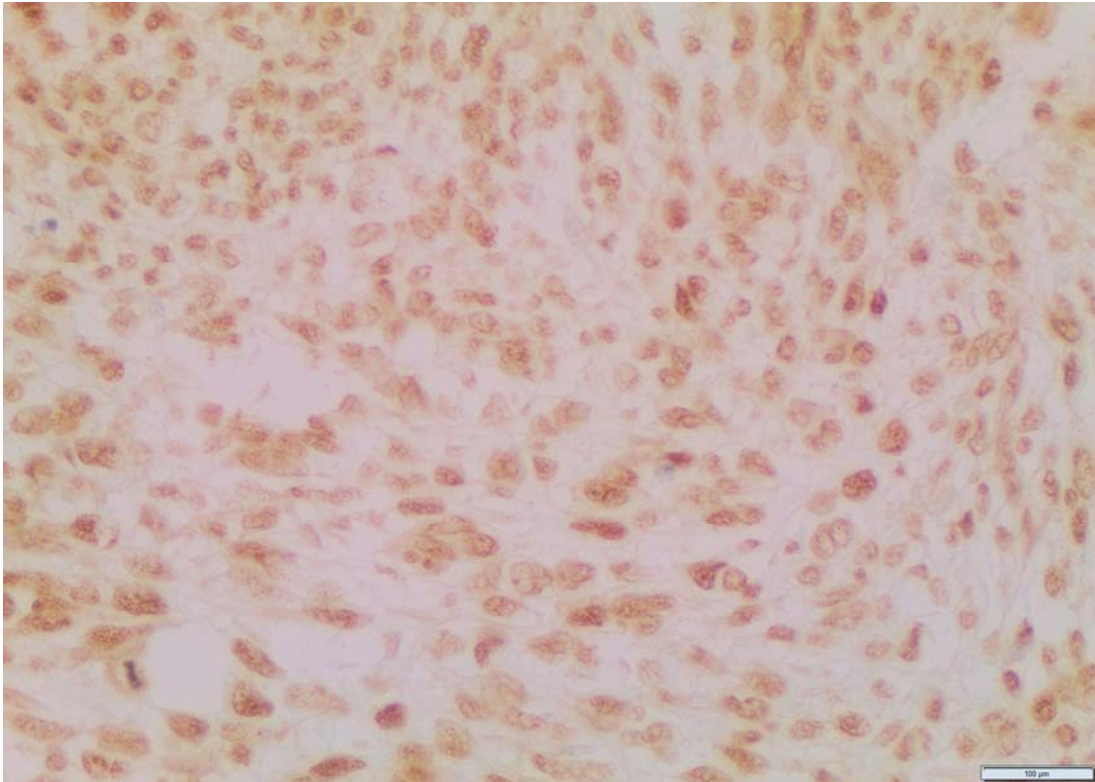


Figura 4 - Fotomicrografia de leiomiossarcoma uterino mostrando exemplo de expressão imuno-histoquímica de SOX9 acima de 50% das células neoplásicas (40x).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados dos prontuários foram transcritos para ficha padronizada e digitados em computador para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. A tabulação dos dados e as análises foram feitas no programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences” versão 20.0 for Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Inicialmente uma análise descritiva foi realizada, em que para as variáveis qualitativas foram apresentadas as frequências absolutas e relativas. Para investigar as associações entre as variáveis qualitativas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher quando pelo menos uma frequência esperada foi menor do que 5.

Definimos como doença restrita ao útero os tumores com estadiamento I e como doença extra-uterina os tumores estadiamento II, III e IV. Utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier para obter as estimativas de probabilidade de sobrevivência global e livre de doença. A data da cirurgia foi considerada como o momento inicial do seguimento. Para o cálculo do intervalo livre de doença considerou-se como momento final a data da recorrência ou do último seguimento. Foram excluídas desta análise as mulheres com intervalo livre de doença menor do que 4 meses, por considerar que esta situação corresponde, na maioria das vezes, à persistência de doença e não à recorrência. Também foram excluídas aquelas nos estádios IV. Para o cálculo da sobrevivência global considerou-se como momento final a data do óbito. Classificou-se como censura o caso em que não se registrou óbito ou recorrência e, nesta situação, o momento final da análise correspondeu a data da última informação clínica (KAPLAN e MEIER 1958).

Em ambas análises de sobrevivência (global e livre de doença) foram excluídas as pacientes admitidas após 2009. Tal medida visou garantir que todas as mulheres tivessem, em teoria, a mesma possibilidade de tempo de seguimento e não inferior a 3 anos. Utilizou-se o teste de log-rank para se comparar as curvas de sobrevivência entre os grupos.

Coletaram-se as informações acerca da expressão do SOX 9 originalmente como variáveis quantitativas que foram transformadas em variáveis qualitativas dicotômicas (negativo ou qualquer positivo) para que fosse possível estimar a curva de sobrevivência Kaplan Meier. A expressão imuno-histoquímica SOX 9 foi avaliada por meio do modelo de regressão de COX múltiplo (1972). Foram adotadas como variáveis independentes: estadiamento (estádio I versus II, III e IV) e tamanho do tumor. As expressões imuno-histoquímicas de SOX 9 foram inseridas no modelo de regressão como variáveis qualitativas. Em todos os testes de hipóteses adotamos um nível de significância de 5%.

3.6 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Não foi necessário a aquisição do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para o estudo, já que se realizou o estudo a partir de casos selecionados dos arquivos de anatomia patológica, não envolvendo experimentação ou entrevista com as pacientes. Garantiu-se o sigilo dos nomes e dos dados adquiridos, assim como quaisquer outras informações que pudessem identificar individualmente as pacientes envolvidas no estudo evitando o risco de violação da confidencialidade.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. (Anexo 1)

3.7 DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram identificados 188 casos de pacientes com diagnóstico de sarcoma uterino tratadas no A.C. Camargo Cancer Center no período de 1982 a 2013. Destes, 104 casos eram leiomiossarcomas uterinos. Apenas 76 pacientes com diagnóstico de leiomiossarcomas uterinos foram inicialmente tratadas ou tiveram diagnóstico confirmado por revisão de lâminas na instituição. Dentre as 76 pacientes selecionadas para o estudo, foram excluídas inicialmente 34 devido a não localização do material e 8 pacientes foram reclassificadas, 6 como leiomioma com atipia e 2 STUMP. Das pacientes com leiomioma atípico, 1 paciente não tinha amostra tumoral para análise. Assim, 34 pacientes com diagnóstico de leiomiossarcoma de útero, 5 com leiomioma atípico e 2 com STUMP foram incluídas no estudo (Figura 5).

Recentemente os leiomiomas atípicos passaram a ser classificados como variantes de leiomiomas (HENDRICKSON et al. 2014). Dos 5 casos de variantes de leiomioma do presente estudo, encontramos: 2 leiomiomas celulares, 2 leiomiomas com núcleo bizarro e 1 leiomioma mitoticamente ativo. Optamos por manter no texto a nomenclatura leiomioma atípico que corresponde às variantes de leiomioma na classificação atual.

Foram ainda selecionados aleatoriamente 51 casos com diagnóstico anatomopatológico de leiomioma do útero. Todos os casos foram revisados por um segundo patologista.

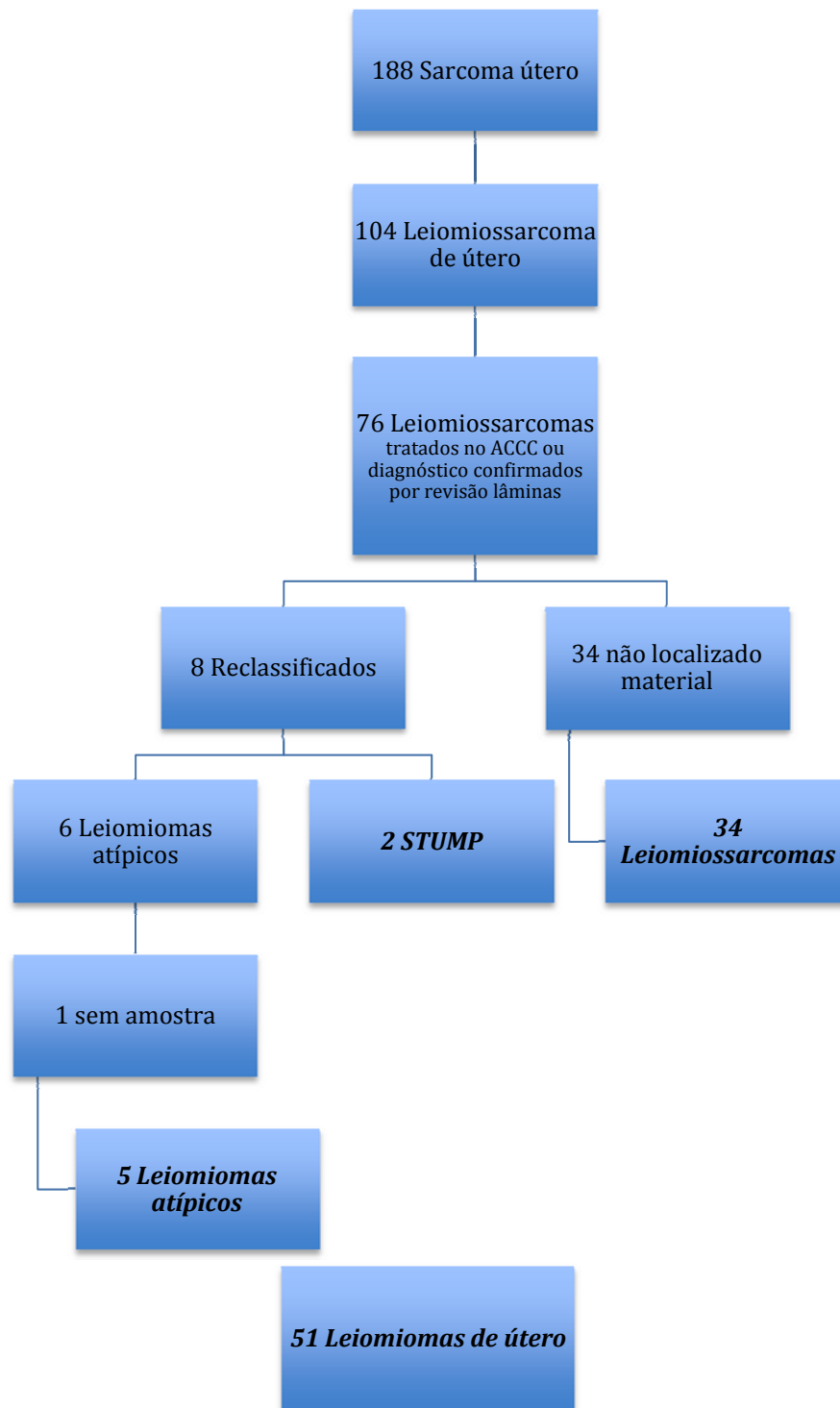


Figura 5 - Fluxograma demonstrando a descrição da casuística (AP anatomopatológico, A.C.Camargo Cancer Center)

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DOS LEIOMIOSSARCOMAS DO ÚTERO

A idade mediana das pacientes na amostra estudada foi de 50,3 anos, sendo os extremos de 27 a 84 anos. Em mediana, o diâmetro do tumor foi de 11,2 cm, sendo o menor de 1 cm e o maior de 60 cm. Todas as pacientes tinham apenas um único tumor maligno no útero e não foram submetidas a tratamento de radioterapia pélvica previamente.

O diagnóstico de leiomiossarcoma de útero foi realizado por análise anatomopatológica da peça cirúrgica após a cirurgia primária em 25 pacientes (73,5%), seguidos de curetagem uterina em 5 pacientes (14,7%) e através da histeroscopia e biópsia de colo de útero em 1 paciente em cada procedimento (2,9%).

Das pacientes do estudo, 16 (47,1%) encontravam-se no período da menopausa e 18 (52,9%) apresentavam ciclos menstruais. A principal manifestação clínica foi em 35,3% dos casos de sangramento uterino exacerbado, seguido de dor abdominal (29,4%), tumor pélvico (11,8%) e secreção vaginal (2,9%). Apenas 4 pacientes (11,8%) eram assintomáticas no momento da anamnese inicial e 3 pacientes não apresentavam dados registrados no prontuário.

A cirurgia primária foi realizada no A.C.Camargo Cancer Center em 14 pacientes (41,2%). A histerectomia total com salpingooforectomia bilateral foi a cirurgia realizada com maior frequência correspondendo a 52,9% dos casos. A

metade das pacientes foram classificadas como Estadio I (FIGO) e 7 (20,5%) pacientes como Estadio IV. A radioterapia pélvica adjuvante foi realizada em 6 pacientes (17,6%) e a quimioterapia em 14 pacientes (41,2%).

As características demográficas, clínicas e dos achados intra-operatórios das pacientes com leiomiossarcoma estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas, achados intra-operatórios e tratamento adjuvante das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variáveis | Categorias | N (%) |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------|
| Idade | ≤50 anos | 15 (44,1) |
| | > 50 anos | 18 (52,9) |
| | Ignorado | 1 (2,9) |
| Menopausa | Sim | 16 (47,1) |
| | Não | 18 (52,9) |
| Sintomas | Assintomáticas | 4 (11,8) |
| | Dor pélvica | 10 (29,4) |
| | Sangramento vaginal | 12 (35,3) |
| | Corrimento vaginal | 1 (2,9) |
| | Tumoração pélvica | 4 (11,8) |
| | Ignorado | 3 (8,8) |
| Forma do Diagnóstico | Curetagem uterina | 5 (14,7) |
| | Histeroscopia | 1 (2,9) |
| | Biópsia de colo de útero | 1 (2,9) |
| | Achados pós cirúrgicos | 25 (73,5) |
| | Ignorado | 2 (5,9) |
| Hospital onde foi realizada cirurgia | A.C.Camargo Cancer Center | 14 (41,2) |
| | Externo | 20 (58,8) |
| Tipo de cirurgia | HTA | 11 (32,4) |
| | HTA + SOB | 18 (52,9) |
| | HTA + SOB + LNP | 2 (5,9) |
| | HTA + SOB + LNP + LNRP | 1 (2,9) |
| | Exenteração posterior | 1 (2,9) |
| | Sem informação | 1 (2,9) |
| Linfadenectomia | Sim | 5 (14,7) |
| | Não | 29 (85,3) |
| Estadiamento FIGO | I | 17 (50) |
| | II | 6 (17,6) |
| | III | 4 (11,8) |
| | IV | 7 (20,6) |
| Radioterapia externa * | Sim | 6 (17,6) |
| | Não | 26 (76,5) |
| | Ignorado | 2 (5,9) |
| Braquiterapia * | Sim | 4 (11,8) |
| | Não | 28 (82,4) |
| | Ignorado | 2 (5,9) |
| Quimioterapia * | Sim | 14 (41,2) |
| | Com Adriamicina | 5 (26,5) |
| | Sem Adriamicina | 2 (14,7) |
| | Não | 18 (52,9) |
| | Ignorado | 2 (5,9) |

*02 casos não havia informação sobre o tratamento adjuvante.

HTA: Histerectomia total abdominal; SOB: Salpingooforectomia bilateral; LNP: Linfadenectomia pélvica; LNRP: Linfadenectomia retroperitoneal

4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E CIRÚRGICOS DOS LEIOMIOMAS ATÍPICOS E STUMP

As características demográficas, clínicas e cirúrgicas das amostras de Leiomiomas atípicos e STUMP estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas, patológicas e achados intra-operatórios das pacientes com Leiomioma atípico e STUMP (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variáveis | Categorias | Leiomioma | |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
| | | Atípico N (%) | STUMP N (%) |
| Idade | ≤50 anos | 5 (83,4) | 0 (0) |
| | > 50 anos | 1 (16,6) | 2 (100) |
| Menopausa | Sim | 0 (0) | 0 (0) |
| | Não | 6 (100) | 2 (100) |
| Sintomas | Dor pélvica | 1 (20) | 0 (0) |
| | Sangramento | 1 (20) | 1 (50) |
| | Tumor pélvico | 2 (40) | 0 (0) |
| | Ignorado | 1 (20) | 1 (50) |
| Forma do Diagnóstico | Curetagem uterina | 1 (16,7) | 0 (0) |
| | Após cirúrgicos | 4 (66,7) | 2 (100) |
| Local onde foi realizada cirurgia | A.C.Camargo Cancer Center | 4 (66,7) | 0 (0) |
| | Externo | 2 (33,3) | 2 (100) |
| Tipo de cirurgia | HTA | 1 (16,7) | |
| | HTA + SOB | 3 (50) | 2 (100) |
| | HSTA | 1 (16,7) | |
| | Ignorado | 1 (16,7) | |

HTA: Histerectomia total abdominal; SOB: Salpingooforectomia bilateral; HSTA: Histerectomia subtotal abdominal

4.3 DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

As características anatomopatológicas das pacientes estudadas com Leiomiossarcoma de útero estão relacionadas na Tabela 3 e os pacientes com Leiomiomas atípicos e STUMP na Tabela 4.

Tabela 3 - Características anatomopatológicas das pacientes com Leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variáveis | Categorias | N (%) |
|--------------------|-----------------|-----------|
| Mitoses (M/10 CGA) | ≤20 | 10 (29,4) |
| | >20 | 24 (70,6) |
| Atipia | Leve e moderada | 17 (50) |
| | Intensa | 17 (50) |
| Celularidade | Baixa/moderada | 12 (35,3) |
| | Alta | 22 (64,7) |
| Tamanho | ≤ 10 cm | 11 (32,4) |
| | > 10 cm | 12 (35,4) |
| | Ignorado | 11 (32,4) |
| Necrose | Presente | 31 (91,2) |
| | Ausente | 3 (8,8) |

M: mitoses; CGA: campos de grande aumento

Tabela 4 - Características anatomopatológicas das pacientes com Leiomiomas atípicos e STUMP (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variáveis | Categorias | Leiomioma atípico | STUMP |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | | N (%) | N (%) |
| Mitose (M/10 CGA) | ≤10 | 4 (66,7) | 1 (50) |
| | > 10 | 2 (33,3) | 1 (50) |
| Atipia | Leve / Moderada | 5 (83,3) | 2 (100) |
| | Intensa | 1 (16,7) | 0 (0) |
| Celularidade | Baixa/moderada | 1 (16,7) | 1 (50) |
| | Alta | 5 (83,3) | 1 (50) |
| Tamanho | ≤ 10 cm | 2 (40) | 1 (50) |
| | > 10 cm | 3 (60) | 1 (50) |
| Necrose | Presente | 0 (0) | 1 (50) |
| | Ausente | 6 (100) | 0 (0) |
| | Duvidosa | 0 (0) | 1 (50) |

M: mitoses; CGA: campos de grande aumento

4.4 DADOS DO SEGUIMENTO

O seguimento mediano das pacientes com leiomiiossarcomas foi de 21,2 meses, com tempo mínimo e máximo de 1 a 238 meses, respectivamente. Das 34 pacientes do estudo com diagnóstico de leiomiiossarcoma de útero, 35,3% não apresentaram recidiva, 44,1% apresentaram recidiva e 20,6% apresentaram persistência da doença por ser estadio clínico IV. Das pacientes que apresentaram recidiva 20,6% apresentaram recidiva pélvica 26,5% à distância e 5,9% apresentaram tanto recidiva pélvica como à distância. O tempo médio para recidiva foi de 24,2 meses e a mediana, de 12,9 meses, variando de 1 a 184 meses. A situação final das pacientes está resumida na Tabela 5.

Tabela 5 - Situação final das pacientes com leiomiiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Situação | N (%) |
|-------------------------|-----------------|
| Vivo sem doença | 7 (20,6) |
| Vivo com doença | 3 (8,9) |
| Morte pela doença | 19 (55,9) |
| Morte pelo tratamento | 1 (2,9) |
| Morte pós operatória * | 1 (2,9) |
| Morte por outras causas | 2 (5,9) |
| Perdido do seguimento | 1 (2,9) |
| Total | 34 (100) |

*Morte em período < 30 dias após a cirurgia

4.5 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ESTADIO E TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E RADIOTERÁPICO

Dentre as pacientes com leiomiossarcoma estadio I, 26,7% foram submetidas a quimioterapia e 20% a radioterapia adjuvante. Quando a neoplasia era estadio II, III ou IV, 58,8% receberam quimioterapia e 17,6% radioterapia como pode ser observado nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Relação entre estadiamento e radioterapia das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| | | Estadio I N (%) | Estadio II N (%) | Estadio III N (%) | Estadio IV N (%) | Total N |
|----------------|--------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------|
| Radioterapia** | Não | 12 (80) | 4 (67) | 3 (75) | 7(100) | 26 |
| | Sim | 3 (20) | 2 (33) | 1 (25) | 0 (0) | 6 |
| | Total* | 15 (100) | 6 (100) | 4 (100) | 7(100) | 32 |

*2 casos não havia informação sobre o tratamento adjuvante

**Radioterapia externa

Tabela 7 - Relação entre estadiamento e quimioterapia das pacientes com leiomiossarcoma de útero (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| | | Estadio I N (%) | Estadio II N (%) | Estadio III N (%) | Estadio IV N (%) | Total N |
|---------------|----------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|------------|
| Quimioterapia | Não | 11 (73,3) | 3 (50) | 2 (50) | 2 (28,6) | 18 |
| | Sem Adria** | 4 (26,7) | 1 (16,7) | 2 (50) | 2 (28,6) | 9 |
| | Com Adria** | 0 (0) | 2 (33,3) | 0 (0) | 3 (42,8) | 5 |
| | Total | 15 (100) | 6 (100) | 4 (100) | 7 (100) | 32 |

* 02 casos não havia informação sobre o tratamento adjuvante

**Adriamicina

4.6 AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DO SOX9

Foram encontradas expressões positivas de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos e STUMP em 19,6%, 40% e 50%, respectivamente. Na amostra das pacientes com diagnóstico de leiomiossarcoma uterino, 44,1% apresentavam resultado negativo para expressão da proteína SOX9 e 55,9% apresentavam expressão positiva (Tabelas 8 e 9). Foram agrupados os casos de leiomiomas atípicos com STUMP para comparação com os demais grupos. Foi encontrada diferença entre a expressão de SOX9 entre leiomiomas e leiomiossarcomas (19,6% vs. 55,9%; $p=0,001$) como exposto na tabela 10.

Das pacientes com leiomiossarcoma estadio I, 52,9% apresentavam a expressão positiva da proteína SOX9. Aquelas com neoplasia com estadio II, III e IV, 58,8%, sendo esta diferença sem significância estatística ($p= 0,73$) como demonstrado na Tabela 11.

Apresentavam ausência de expressão da proteína SOX9 50% das pacientes com leiomiossarcoma com índice mitótico $\leq 20/10$ CGA e 58,3% dos pacientes com índice mitótico $> 20/10$ CGA possuíam expressão positiva da proteína ($p= 0,656$). As pacientes com atipia grau 3 apresentaram menor expressão de SOX9 (41,3%) quando comparado aos casos com atipias graus 1 e 2 (70,6%), porém diferença não estatisticamente significativa ($p=0,084$). Tabela 11.

Também não houve associação entre a expressão de SOX9 com idade, maior diâmetro do tumor, celularidade e necrose. Tabela 11.

Tabela 8 - Frequências das expressões imuno-histoquímicas de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Histologia | Expressão Imuno-histoquímica | N | (%) |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------|------------|
| Leiomiomas N= 51 | Ausente | 41 | 80,4 |
| | 1+ | 5 | 9,8 |
| | 2+ | 1 | 2,0 |
| | 3+ | 4 | 7,8 |
| Leiomiomas atípicos N= 5 | Ausente | 3 | 60 |
| | 1+ | 1 | 20 |
| | 2+ | 0 | 0 |
| | 3+ | 1 | 20 |
| STUMP N= 2 | Ausente | 1 | 50 |
| | 1+ | 1 | 50 |
| | 2+ | 0 | 0 |
| | 3+ | 0 | 0 |
| Leiomiossarcomas N= 341+ | Ausente | 15 | 44,1 |
| | 1+ | 8 | 23,1 |
| | 2+ | 3 | 8,8 |
| | 3+ | 8 | 23,5 |

1+: Expressão presente em $\leq 25\%$ das células tumorais; 2+: Expressão entre $>25\%$ e $\leq 50\%$ das células tumorais; 3+: Expressão em $>50\%$ das células tumorais.

STUMP: *Smooth Uterine Muscle of Uncertain Malignant Potential*

Tabela 9 - Categorização das expressões imuno-histoquímicas de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Histologia | Expressão de SOX9 | N | (%) |
|-----------------------------|--------------------------|----------|------------|
| Leiomiomas N= 51 | Negativa | 41 | 80,4 |
| | Positiva | 10 | 19,6 |
| Leiomiomas atípicos N= 5 | Negativa | 3 | 60 |
| | Positiva | 2 | 40 |
| STUMP N= 2 | Negativa | 1 | 50 |
| | Positiva | 1 | 50 |
| Leiomiiossarcomas N= 34 | Negativa | 15 | 44,1 |
| | Positiva | 19 | 55,9 |

STUMP: *Smooth Uterine Muscle of Uncertain Malignant Potential*

Tabela 10 - Comparações múltiplas da presença das expressões de SOX9 nos leiomiomas, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiiossarcomas (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Histologia | LM | LA+STUMP | LMS |
|-----------------------|-----------|-----------------|-------------------|
| SOX9* positivo | 19,6% | 42,9% | 55,9% |
| LM | 19,6% | | $p=0,18$ $p=0,01$ |
| LA + STUMP | 42,9% | $p=0,18$ | $p=0,68$ |
| LMS | 55,9% | $p=0,001$ | $p=0,68$ |

LM: Leiomiomas; LA: Leiomiomas atípicos; STUMP: *Smooth Uterine Muscle of Uncertain Malignant Potential*

*Porcentagem de pacientes com expressão de SOX9 presente

Tabela 11 - Correlação entre as variáveis clinicopatológicas e a expressão de SOX9 das 34 pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variável | Categoria | Expressão de SOX9 | | <i>p</i> |
|------------------|----------------|-------------------|-----------------------|----------|
| | | Negativa N (%) | Positiva (N) N (%) | |
| Idade | <50 anos | 7(46,6) | 8 (43,4) | 0,65 |
| | ≥50 anos | 7 (38,9) | 11(61,1) | |
| Estadio | I | 8 (47) | 9(53) | 0,73 |
| | II, III, IV | 7 (41,2) | 10 (58,8) | |
| Índice mitótico | ≤20/10CGA | 5 (50) | 5 (50) | 0,71 |
| | >20/10CGA | 10 (41,6) | 14 (58,4) | |
| Tamanho do tumor | ≤10cm | 5 (45,5) | 6 (54,5) | 0,68 |
| | >10cm | 4 (33,4) | 8 (66,6) | |
| Celularidade | Baixa/Moderada | 6 (50) | 6 (50) | 0,61 |
| | Alta | 9 (40,9) | 13 (59,1) | |
| Atipia | Grau 1+2 | 5 (29,4) | 12(70,6) | 0,08 |
| | Grau 3 | 10 (58,8) | 7 (41,2) | |
| Necrose | Ausente | 2 (66,6) | 1 (33,4) | 0,57 |
| | Presente | 13 (41,9) | 18 (58,1) | |

CGA: Campo de grande aumento

4.7 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL

A estimativa da probabilidade de sobrevida global em 24 meses e 60 meses para pacientes portadoras de leiomiossarcoma uterino foi de 48,9% e 27,3%, respectivamente. A sobrevida mediana destas pacientes foi de 24 meses (IC (95%) = [17,7 – 30,3]). Figura 6.

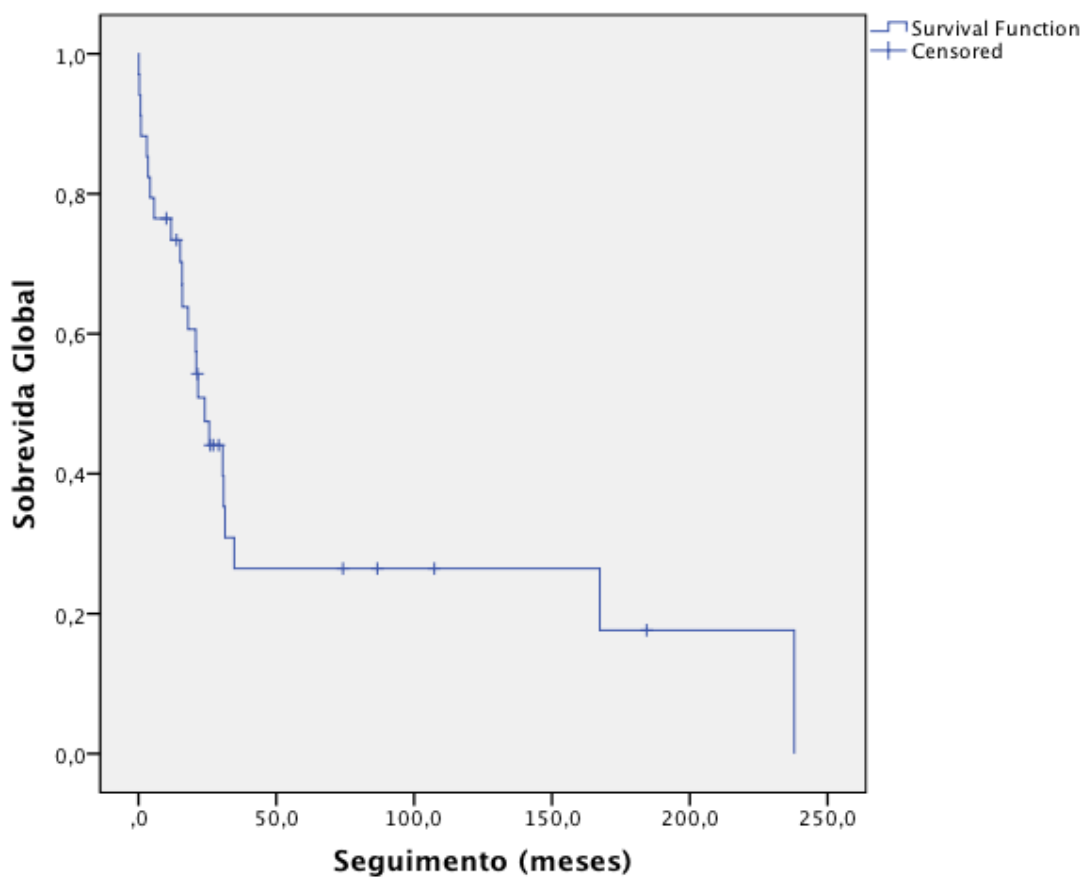


Figura 6 - Curva de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

Dentre as variáveis anatomoclínicas estudadas, apenas duas tiveram impacto negativo na sobrevida global: estadió e tamanho da neoplasia.

As pacientes com leiomiossarcoma estadió I tiveram sobrevida mediana (SM) de 34,7 meses e em 2 anos (SG 2anos) de 79,8%. Quando agrupados os estadiós II e III, foi encontrada SM de 15,98 meses. As pacientes com estadió IV apresentavam SM de 11,8 meses.

Houve diferença significativa entre as curvas de sobrevivência em relação às pacientes com estadió I quando comparadas aos estadiós II e III agrupados, assim como entre os estadiós I e IV ($p < 0,001$). (Figura 7)

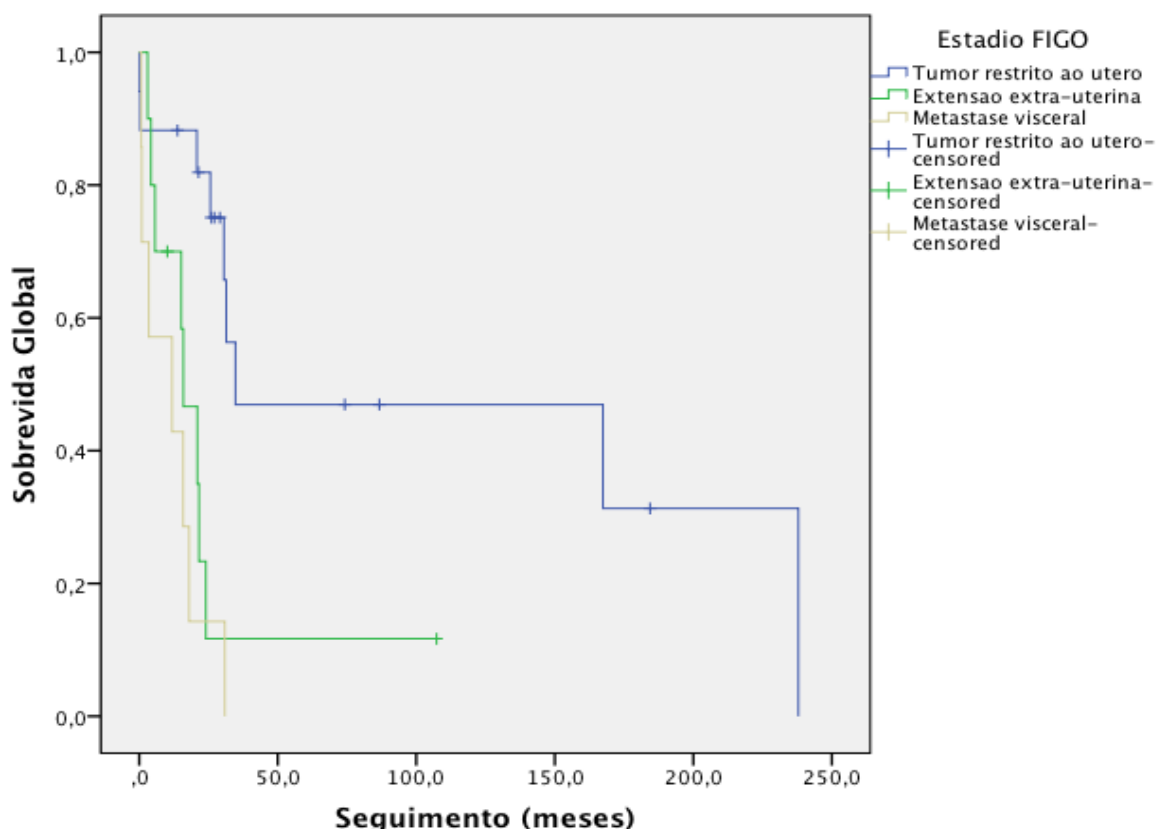


Figura 7 - Curvas de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterino em relação ao estadió ($p < 0,001$) (A.C. Camargo Cancer Center, 1982-2013).

O tamanho do tumor maior que 10cm teve impacto negativo em sobrevida global. As pacientes com tumores maiores que 10cm em seu maior diâmetro tiveram sobrevida mediana de 17,9 meses enquanto a sobrevida mediana foi de 34,7 meses para tumores ≤ 10 cm ($p=0,009$). (Figura 8)

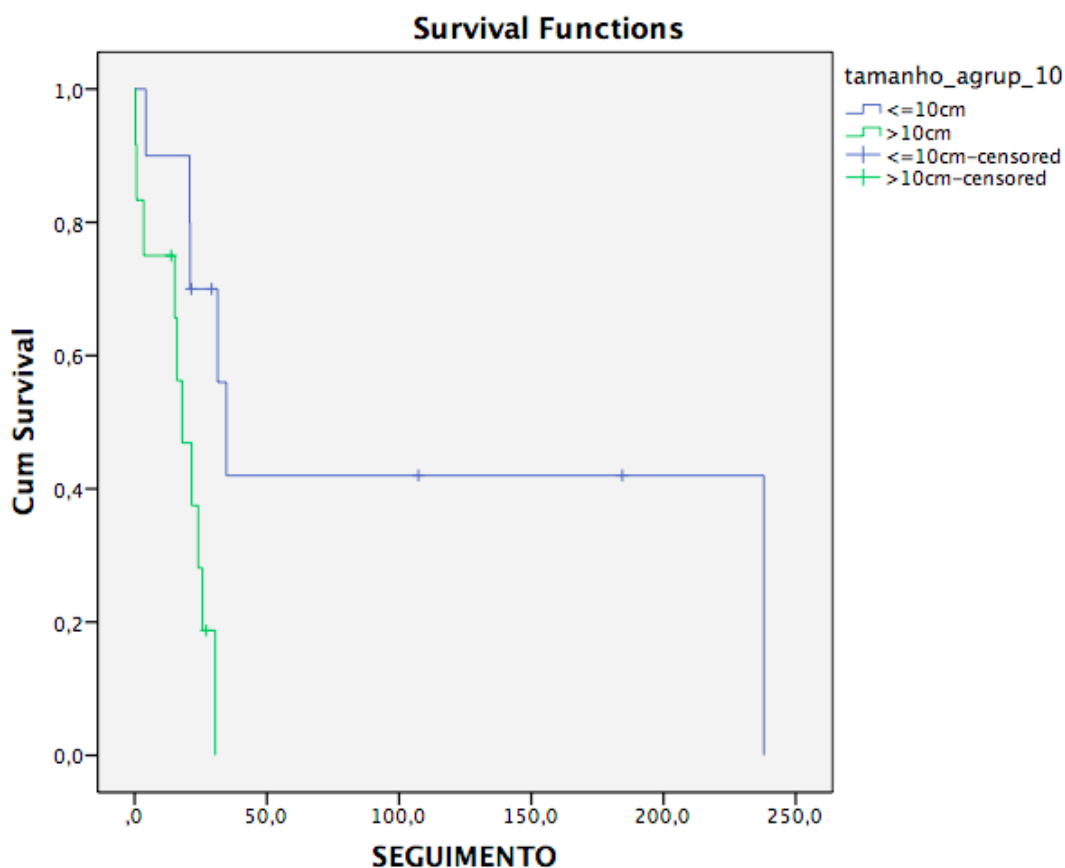


Figura 8 - Curvas de sobrevida global para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterino em relação ao tamanho do tumor ($p=0,009$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

Não tiveram impacto na sobrevida global as variáveis índice mitótico, atipia celular, celularidade, menopausa, idade e local do tratamento inicial. Não houve também diferença significativa na sobrevida global para aquelas pacientes que

realizaram tratamento adjuvante com radioterapia, quimioterapia ou braquiterapia, mesmo entre aquelas que já tinham metástases ao diagnóstico inicial.

Em relação à expressão da proteína SOX9, a diferença na sobrevida global não foi estatisticamente significativa entre aqueles que apresentavam expressão negativa e expressão positiva ($p= 0,77$) (Figura 9)

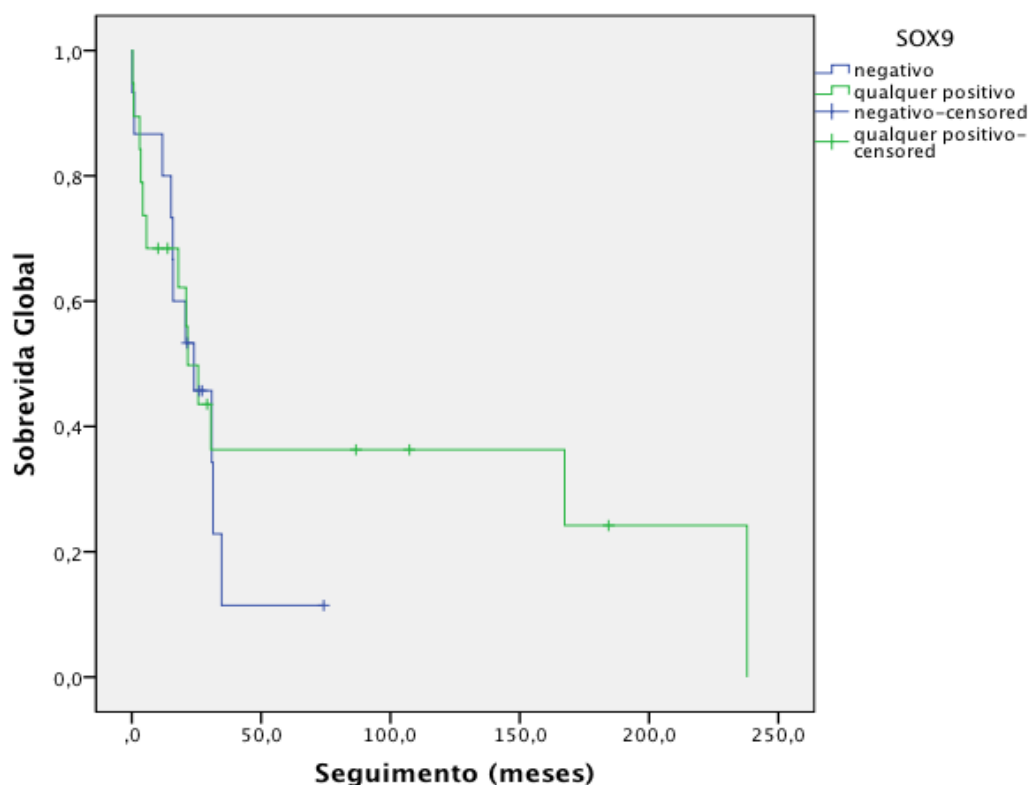


Figura 9 - Curvas de sobrevida global de acordo com a expressão da proteína SOX9 ($p= 0,77$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

A sobrevida mediana em relação às variáveis clinicopatológicas estão resumidos na Tabela 12.

Tabela 12 - Estimativa da sobrevida mediana em relação a variáveis clinicopatológicas (SM: Sobrevida mediana) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variável | Categoria | SM (meses) | p |
|----------------------|---------------------------|------------|------------|
| Idade | ≤ 50 anos | 30,85 | 0,265 |
| | > 50 anos | 21,61 | |
| Menopausa | Sim | 21,61 | 0,531 |
| | Não | 30,52 | |
| Local de tratamento | A.C.Camargo Cancer Center | 20,82 | 0,482 |
| | Externo | 30,52 | |
| Atipia celular | Graus 1+2 | 24,04 | 0,764 |
| | Grau 3 | 25,69 | |
| Mitose | ≤ 20/CGA | 31,41 | 0,655 |
| | > 20/CGA | 24,04 | |
| Tamanho da neoplasia | ≤10 cm | 35,70 | 0,009 |
| | >10 cm | 17,96 | |
| Celularidade | Baixa/moderada | 30,85 | 0,894 |
| | Alta | 21,20 | |
| Estadio FIGO | I | 34,70 | < 0,001 |
| | II | 15,98 | |
| | III | 5,72 | |
| | IV | 11,87 | |
| Radioterapia | Sim | 21,61 | 0,155 |
| | Não | | |
| Braquiterapia | Sim | 24,04 | 0,855 |
| | Não | 25,69 | |
| Quimioterapia | Sim | | 0,189 |
| | Com Adria* | 17,96 | |
| | Sem Adria* | 21,62 | |
| | Não | 30,52 | |
| Expressão SOX 9 | Negativa | 24,46 | 0,77 |
| | Positiva | 21,61 | |

CGA: Campos de grande aumento; *Adriamicina.

4.8 ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA

Foram excluídas nesta avaliação as pacientes com leiomiossarcoma com metástase visceral inicial, totalizando 27 pacientes. A sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 22,3% e a mediana foi de 16,9 meses como demonstrado na Figura 10.

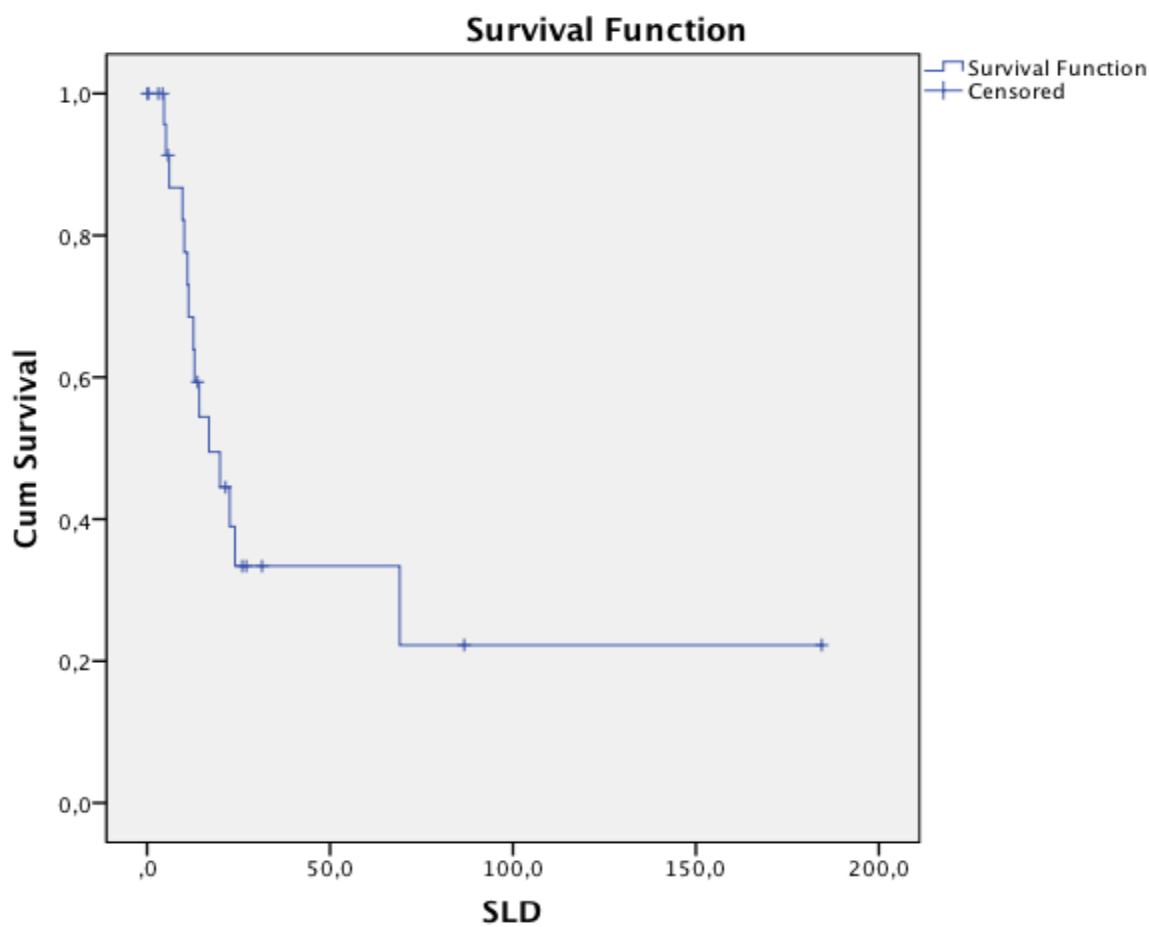


Figura 10 - Curva de sobrevida livre de doença para as pacientes portadoras de leiomiossarcomas uterino. (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)

Um dos fatores relacionado à sobrevida livre de doença mediana foi o estadio do tumor. As pacientes com diagnóstico de leiomiossarcoma estadio I tiveram sobrevida livre de doença de 49,5% em 2 anos. No caso dos estadios II e III a sobrevida livre de doença mediana foi de 12,6 meses e nenhuma paciente apresentou-se livre de doença após 2 anos ($p= 0,026$). Figura 11.

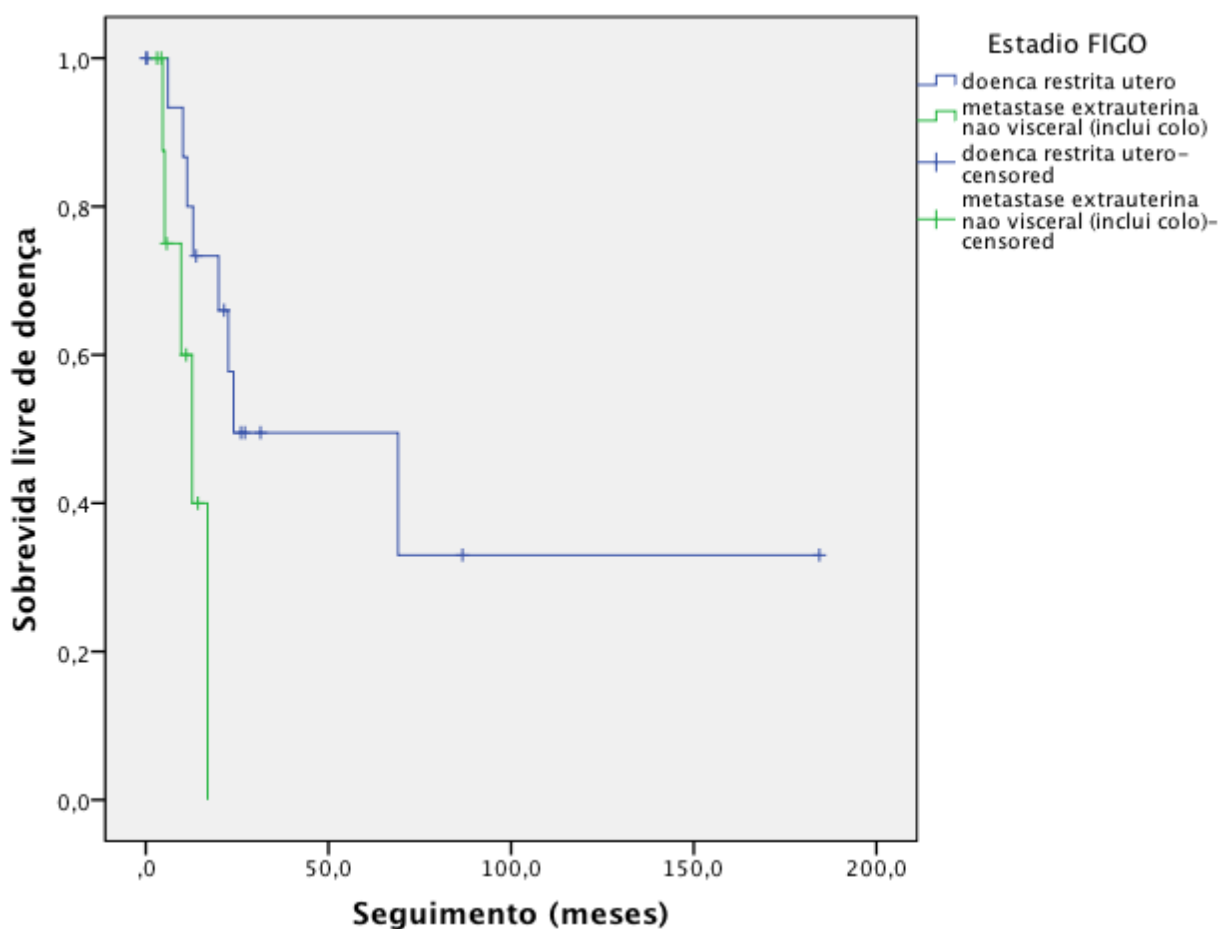


Figura 11 - Curvas de sobrevida livre de doença em relação ao estadiamento nos leiomiossarcomas uterinos ($p= 0,026$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)

Quanto ao tamanho do tumor, em tumores ≤ 10 cm, a sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 29,6% e a mediana de 19,9 meses. Nos tumores >10 cm a sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 30% com mediana de 22,5 meses ($p=0,86$). Figura 12.

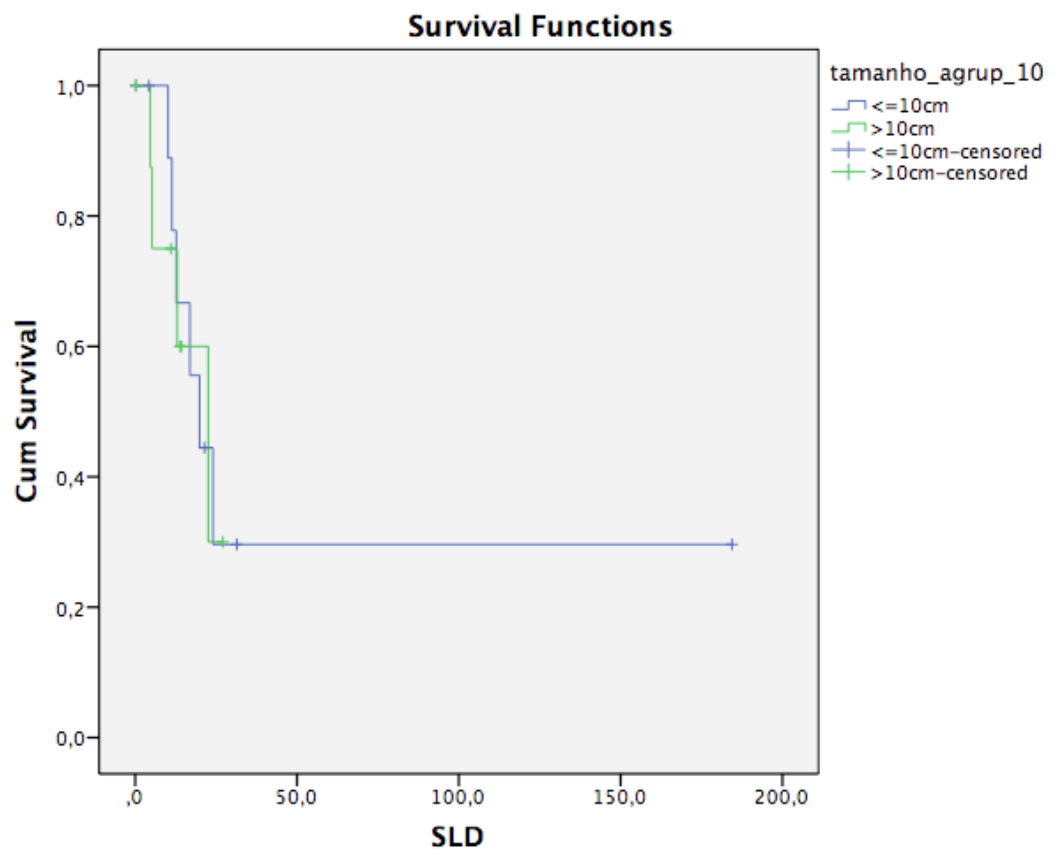


Figura 12 - Curvas de sobrevida livre de doença em relação ao tamanho do tumor nos leiomiossarcomas uterinos ($p=0,86$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013)

Não houve diferença significativa na sobrevida livre de doença para aquelas pacientes que realizaram tratamento com quimioterapia ou radioterapia adjuvantes.

Figuras 13 e 14.

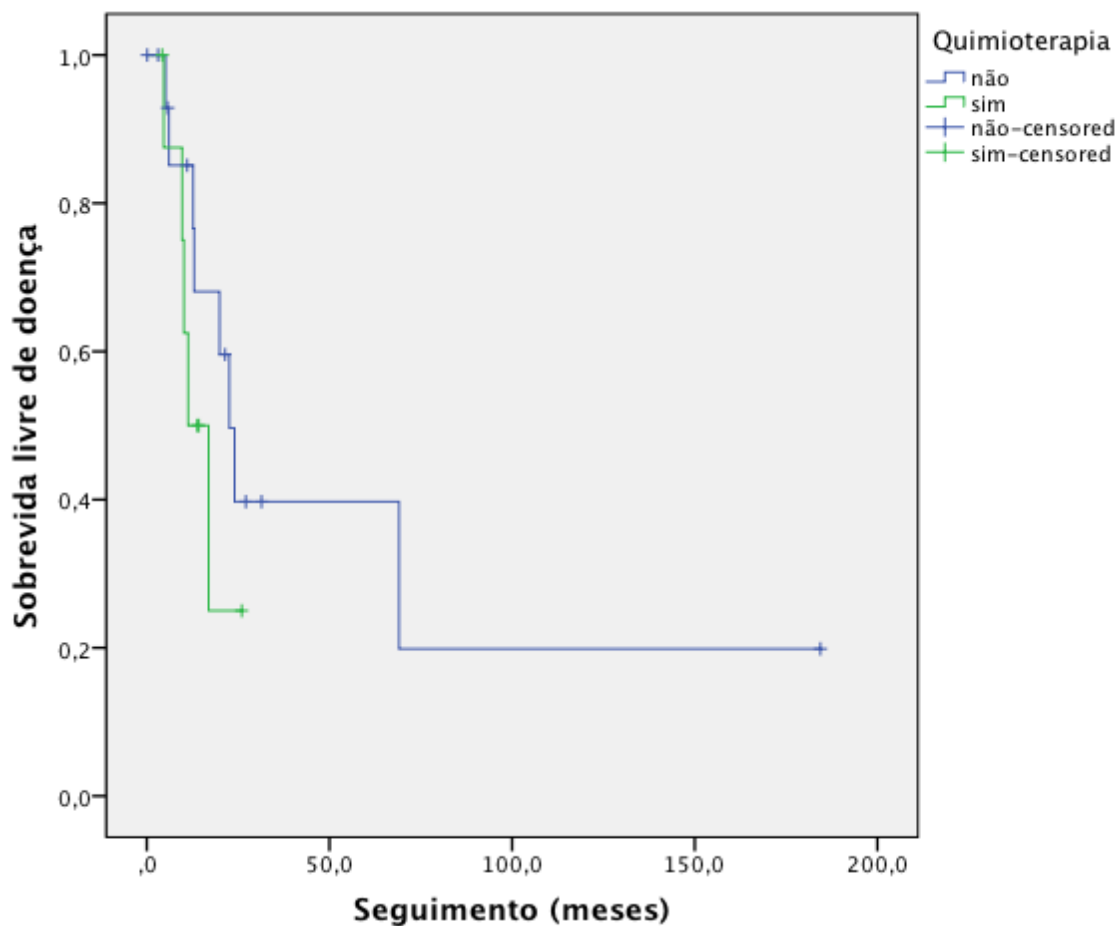


Figura 13 - Curvas de sobrevida livre de doença conforme realização de quimioterapia adjuvante nos leiomiossarcomas uterinos estadio I, II e III ($p=0,21$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

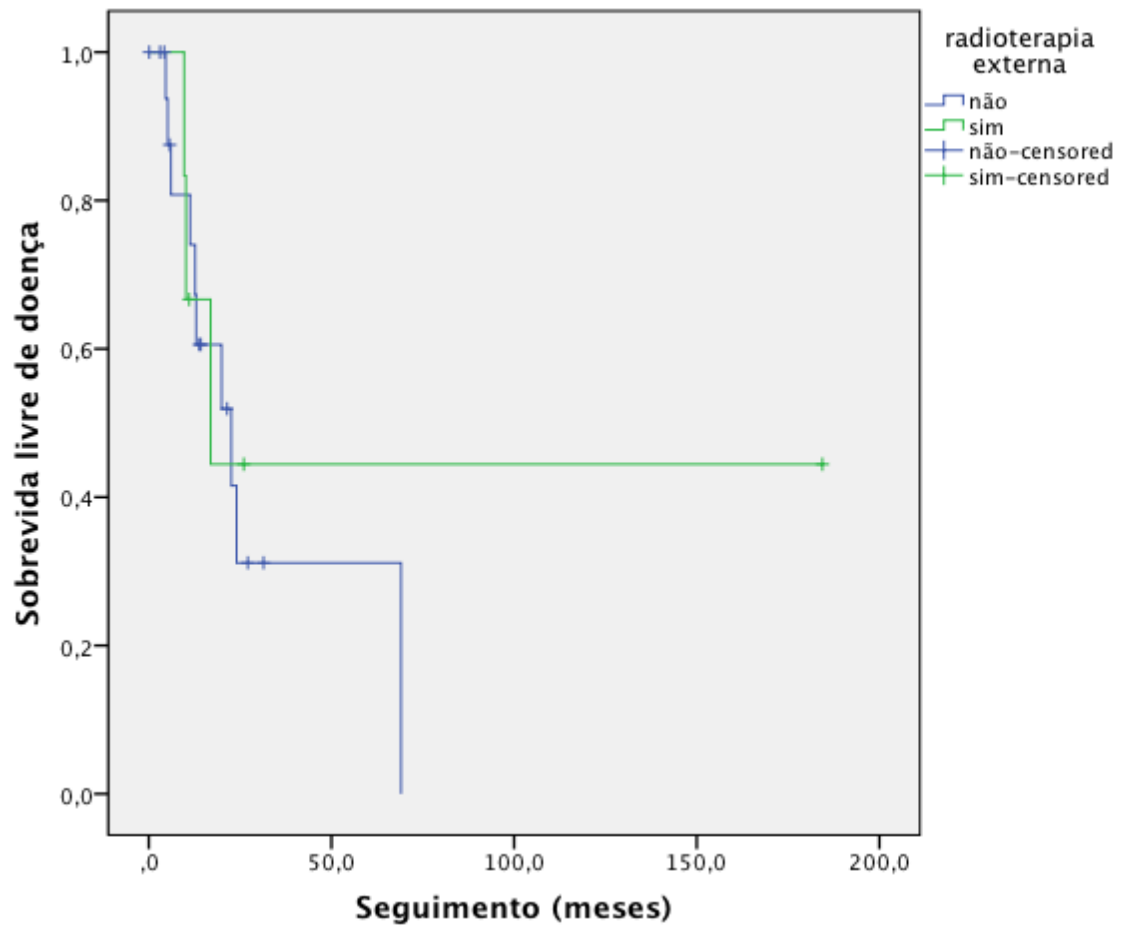


Figura 14 - Curvas de sobrevida livre de doença conforme realização da radioterapia adjuvante nos leiomiomas uterinos estadios I, II e III ($p=0,85$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa em relação a sobrevida livre de doença e expressão da proteína SOX 9. Figura 15.

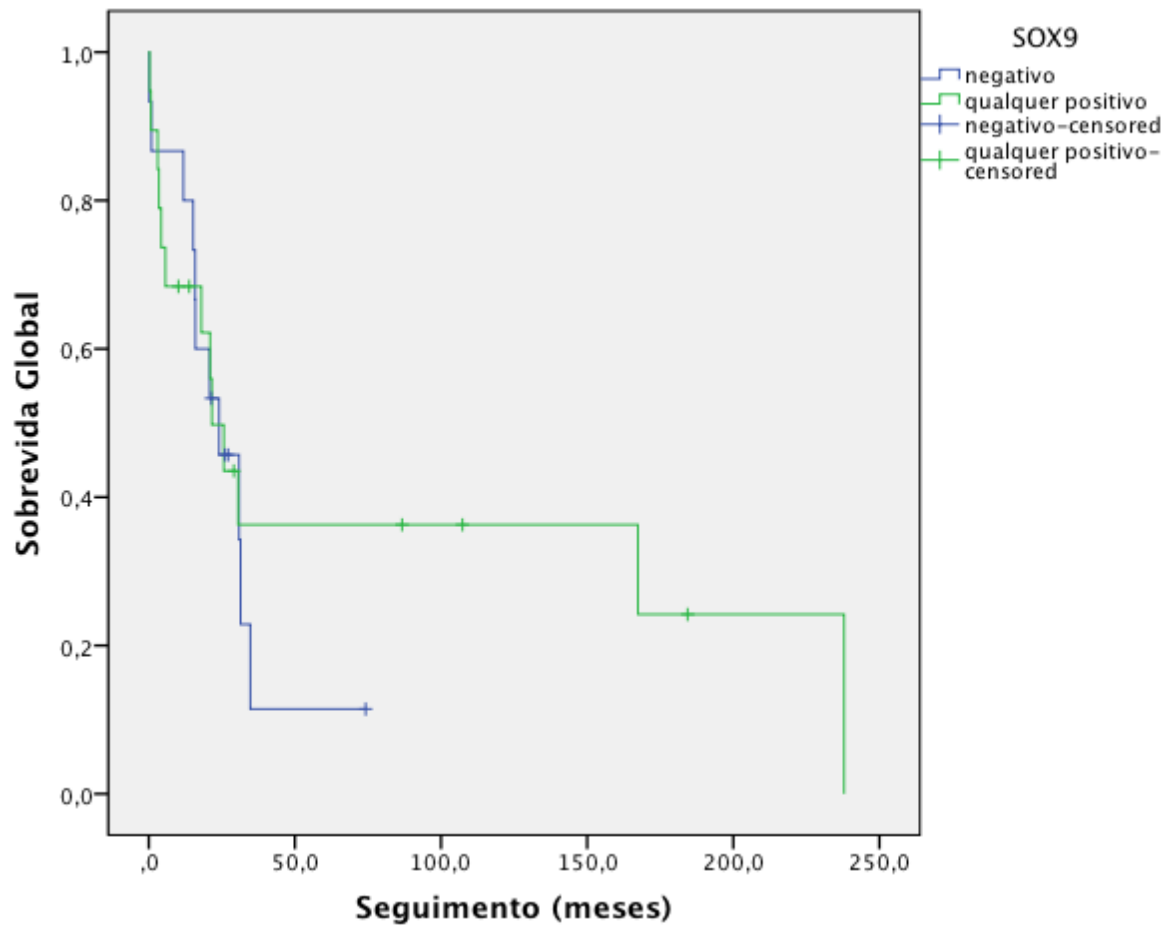


Figura 15 - Curvas de sobrevida livre de doença conforme expressão da proteína SOX9 ($p=0,85$)(A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

Em relação ao local da cirurgia, pacientes que se submeteram a cirurgia no A.C.Camargo Cancer Center tiveram sobrevida livre de doença em 2 anos de 62,5%. Aquelas que realizaram cirurgia em outro serviço, tiveram sobrevida livre de doença em 2 anos de 16,8%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,043$).

Figura 16.

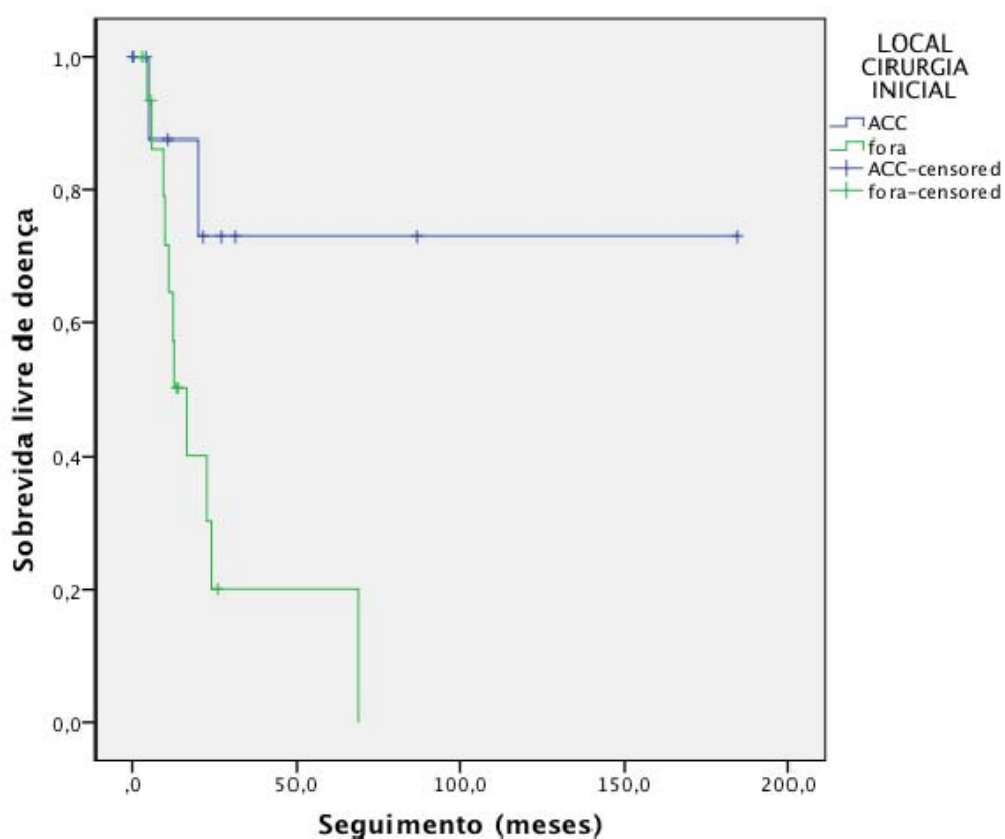


Figura 16 - Curvas de sobrevida livre de doença de acordo com o local da cirurgia primária ($p=0,043$) (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

Não houve diferença significativa das curvas de sobrevida livre de doença em relação a idade, tamanho do maior diâmetro do tumor, índice mitótico, atipia celular e celularidade.

Um resumo da sobrevida livre de doença em 2 anos, sobrevida mediana, características demográficas, clínicas e anatomopatológicas está demonstrado na Tabela 13.

Tabela 13 - Estimativas de sobrevida livre de doença em relação à variáveis demográficas, clínicas e anatomopatológicas. (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variável | Categoria | SLD 2 anos (%) | SLM (meses) | p |
|---------------------------|---------------------------|----------------|-------------|-------|
| Estadio | I | 49,5 | 24 | 0,026 |
| | II e III | 0 | 11,05 | |
| Índice mitótico (M/10CGA) | ≤20 | 0 | 69,04 | 0,138 |
| | >20 | 16,8 | 12,99 | |
| Atipia celular | Graus 1+2 | 35,2 | 19,90 | 0,637 |
| | Grau 3 | 30,0 | 12,69 | |
| Celularidade | Baixa/moderada | 31,3 | 14,27 | 0,668 |
| | Intensa | 34,7 | 19,90 | |
| Expressão SOX9 | Negativa | 37,50 | 19,9 | 0,856 |
| | Positiva | 29,20 | 14,27 | |
| Maior diâmetro (cm) | ≤10 | 29,60 | 19,90 | 0,868 |
| | >10 | 16,70 | 12,99 | |
| Idade (anos) | ≤50 | 38,1 | 19,90 | 0,726 |
| | >50 | 29,6 | 14,27 | |
| Radioterapia externa | Não | 27,30 | 19,90 | 0,858 |
| | Sim | 33,30 | 11,05 | |
| Quimioterapia | Não | 36,10 | 22,50 | 0,212 |
| | Sim | 16,70 | 11,34 | |
| Local da cirurgia | A.C.Camargo Cancer Center | 62,5 | | 0,043 |
| | Outro | 16,8 | 14,27 | |

SLD: Sobrevida livre de doença; SM: Sobrevida mediana; CGA: campos de grande aumento.

4.9 MODELO DE REGRESSÃO DE COX

A fim de avaliar os possíveis fatores de risco no óbito e recidiva, um modelo de regressão de COX múltiplo foi ajustado aos dados, onde as variáveis de expressão da proteína SOX9, estadio e tamanho do tumor foram consideradas possíveis fatores de riscos. Como pode ser observado na Tabela 14, a expressão da proteína SOX9 não se mostrou como fator prognóstico, já que não teve influência no risco de óbito ou recidiva.

Tabela 14 – Modelo de regressão de COX na avaliação da expressão de SOX9 como possível fator de risco para óbito e recidiva nos leiomiossarcomas uterinos (A.C.Camargo Cancer Center, 1982-2013).

| Variável | Categoria | Óbito ^a | | | | Recidiva ^b | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|------|------------|-------|-----------------------|------|------------|-------|
| | | n | HR | IC 95% | p | n | RR | IC 95% | p |
| Expressão de SOX9 | Negativa | 8 | 1,00 | Referência | | 9 | 1,00 | Referência | |
| | Positiva | 14 | 0,90 | 0,31-2,62 | 0,85 | 11 | 0,94 | 0,24-3,55 | 0,92 |
| Estadio | I | 12 | 1,00 | Referência | | 13 | 1,00 | Referência | |
| | II, III, IV | 10 | 3,01 | 0,97-9,37 | 0,056 | 7 ^c | 6,45 | 1,43-29,0 | 0,015 |
| Tamanho tumor | ≤10cm | 10 | 1,00 | Referência | | 11 | 1,00 | Referência | |
| | >10cm | 12 | 4,18 | 1,05-16,5 | 0,04 | 9 | 1,55 | 0,47-5,02 | 0,46 |

^a Número de óbitos considerados na análise: 16; ^b Número de recidivas consideradas na análise: 12; ^c Excluído estadio IV (HR: Hazard ratio; IC 95%: Intervalo de confiança 95%).

5 DISCUSSÃO

O estudo foi retrospectivo, uni institucional, tendo analisado os casos de leiomiossarcomas, leiomiomas, leiomiomas atípicos e STUMP de útero que continham material anatomopatológico da instituição no período de 1982 até 2013. Ressaltamos como dificuldade do estudo, o desenho retrospectivo e a casuística. Embora haja um grande número de pacientes tratadas de leiomiossarcoma de útero no A.C.Camargo Cancer Center, o estudo apresentou significativa redução da amostra devido a não localização do material anatomopatológico para análises e inclusão apenas das pacientes que fizeram seguimento no hospital. Além disso, por tratar-se de uma instituição extremamente especializada, há o viés de seleção da amostra, devido a referência de pacientes com maior gravidade para este hospital, além de tratar-se de tumores raros, mesmo em uma instituição altamente especializada em oncologia.

Nessa série, verificou-se que os leiomiossarcomas uterinos são diagnosticados em pacientes com idade mediana de 50,3 anos. Em outros estudos, a idade encontrada foi similar variando de 47,5 a 55 anos (GIUNTOLI et al. 2003; KAPP et al. 2008; KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; PARK et al. 2008; DURNALI et al. 2012; CANTÚ DE LEÓN et al. 2013; THANOPOULOU et al. 2014; TIRUMANI et al. 2014; AMANT et al. 2015).

Os principais sinais e sintomas no momento do diagnóstico foram o sangramento vaginal exacerbado (35,3%) e a dor abdominal (29,4%). Outros estudos observaram o sangramento vaginal também como principal sintoma e a presença de

tumor abdominal foi referida como segunda manifestação mais frequente (D'ANGELO e PRAT 2010; CANTÚ DE LEÓN et al. 2013).

A análise anatomopatológica da peça cirúrgica foi o principal método de diagnóstico (73,5%), além de ser o tratamento primário, com a histerectomia total abdominal (HTA) e a salpingooforectomia bilateral (SOB) realizada em 52,9% dos casos. A ooforectomia não é necessária em pacientes na menacme, a menos que os ovários estejam comprometidos. Vários estudos não demonstram relação da ooforectomia e melhora na sobrevida em pacientes com leiomiossarcomas uterinos (GIUNTOLI et al. 2003; D'ANGELO e PRAT 2010). LEITAO et al. (2003), NAM (2011) e National Comprehensive Cancer Network-NCCN (2014) encontraram metástases ovarianas em 2,8% dos casos de leiomiossarcoma estadio I/II e 5,4% no estadio III/IV. Similares resultados, MAJOR et al. (1993), relataram incidência de metástases ovarianas em 3,5% de 59 mulheres submetidas a ooforectomia.

A incidência de comprometimento linfonodal nas pacientes com leiomiossarcoma é raro, portanto a linfadenectomia não é rotineiramente recomendada (BROOKS et al. 2004; PARK et al. 2008; DURNALI et al. 2012). Em nosso estudo, como alguns outros na literatura, apenas 5 pacientes (14,7%) foram submetidas a este procedimento e em nenhuma delas havia metástase linfonodal. No estudo de KOIVISTO-KORANDER et al. (2008); 38% realizaram linfadenectomia e/ou biópsia linfonodal e em nenhum havia comprometimento linfonodal. No estudo de KOKAWA et al. (2006), a linfadenectomia foi realizada em 42% das pacientes, mas a análise de sobrevida não mostrou significância estatística. Nesses estudos, não foi evidenciado qualquer efeito significativo da linfadenectomia nas curvas de sobrevida (KOKAWA et al. 2006; KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; DURNALI

et al. 2012).

O presente estudo sugere, assim como outros, que o estadiamento inicial é um importante fator prognóstico. Em 50% dos casos, os tumores são diagnosticados em estadios iniciais, I e II (KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; PARK et al. 2008; D'ANGELO e PRAT 2010; DURNALI et al. 2012; FARID et al. 2013; BACALBASA et al. 2015). RAUH-HAIN et al. (2013a), identificaram que 55% dos casos apresentavam doença restrita ao útero ao diagnóstico, 4% em estadio II, 11% em estadio III e 30% em estadio avançado. RAUH-HAIN et al. (2013b) não identificaram diferença significativa nas curvas de sobrevida entre pacientes com progressão de doença pélvica (estadio II e III) ou extra pélvica (estadio IV) e afirma que o estadio da doença é provavelmente o fator prognóstico mais importante. Observamos neste estudo que as pacientes com estadiamento II e III apresentaram sobrevida tão ruim quanto as pacientes com estadiamento IV. Com isso, concluímos que a neoplasia além do útero acarreta por si só um pior prognóstico, independente se a disseminação for local ou à distância.

Na literatura há poucos e conflitantes estudos sobre a quimioterapia adjuvante e a maioria deles engloba o tratamento de sarcomas de útero de forma generalizada. SLEIJFER et al. (2007) concluíram em seu estudo que não há lugar para terapia sistêmica adjuvante em leiomiossarcomas uterinos, no entanto, RICCI et al. (2013) demonstraram que a quimioterapia adjuvante diminui as taxas de recorrência pélvica e extra pélvica ($p=0,012$). GIUNTOLI et al. (2003) avaliaram pacientes que se submeteram a quimioterapia adjuvante e não demonstraram aumento da sobrevida em relação àquelas que não receberam a quimioterapia (KOIVISTO-KORANDER et al. 2008). Na análise do estudo fase II, HENSLEY et al. (2013), avaliaram entre as

mulheres com leiomiossarcoma uterino de alto grau que receberam tratamento com gemcitabina adjuvante mais docetaxel seguido por doxorubicina, 78% permaneceram sem progressão de doença aos 2 anos, e 57% permaneceram livre de progressão em 3 anos (HENSLEY et al. 2013). MANCARI et al. (2014), avaliou 62 mulheres que não receberam nenhum tratamento adicional após a histerectomia, 14 que submeteram-se à radioterapia, 52 à quimioterapia e 12 a quimio-radioterapia. A quimioterapia baseada na combinação de doxorubicina e ifosfamida foi usada em 54 casos. Após um acompanhamento médio de 63 meses, 87 mulheres (62%) tiveram recidiva da doença e 62 (44%) morreram. A grande maioria dos pacientes que recidivaram tiveram doença à distância (72%). A mediana da sobrevida livre de doença e da sobrevida global foram de 43% e 64%, respectivamente. No presente estudo, não houve diferença nas curvas de sobrevida global e livre de doença de pacientes submetidas a tratamento adjuvante, independente do estadiamento, da modalidade de tratamento adjuvante e esquema de quimioterapia. Das 34 pacientes analisadas, apenas 5 receberam tratamento quimioterápico com antraciclinas, sem melhora da sobrevida em relação àquelas que receberam outros esquemas de quimioterapia.

A radioterapia pélvica tem sido amplamente empregada como tratamento adjuvante de sarcomas uterinos, devido alguns autores acreditarem que esta terapia pode melhorar o controle local. Não houve diferença na curva de sobrevida livre de doença das pacientes submetidas a radioterapia após a ressecção cirúrgica em relação àquelas que não a fizeram (GIUNTOLI et al. 2003; HOU et al. 2015). Há na literatura um estudo fase III que comparou radioterapia adjuvante versus seguimento para sarcomas uterinos estádios I e II, e este não encontrou melhora na sobrevida

nem no controle local da doença no subgrupo de pacientes com leiomiossarcoma submetidas a radioterapia adjuvante (REED et al. 2008). Em nosso estudo, a radioterapia adjuvante não melhorou a sobrevida global das pacientes com leiomiossarcoma uterino, nem a sobrevida livre de doença.

No estudo de GIUNTOLI et al. (2003) e KOIVISTO-KORANDER et al. (2008); tumores menores do que 5cm apresentavam sobrevida doença específica significativamente melhor. RAUH-HAIN et al. (2013a), evidenciou que tumores maiores que 11 cm são preditores independentes de sobrevida global. Nos trabalhos de PARK et al. (2008) e DURNALI et al. (2012), o tamanho do tumor não teve qualquer impacto na sobrevida global das pacientes. Nossos resultados mostram que mulheres com leiomiossarcoma de útero com diâmetro maior do que 10cm tiveram impacto negativo na sobrevida global. Utilizamos o valor de 10cm para a dicotomia do maior diâmetro da neoplasia para análise da expressão da proteína SOX9 pelo fato de ser valor aproximado da mediana do maior diâmetro tumoral e apenas 3 casos tinham um diâmetro do tumor menor do que 5 cm, o que seria o valor para estratificação do estadio I da FIGO. Na modelagem estatística, por meio do modelo de regressão de COX, o tamanho do tumor maior que 10 cm apresentourazão de risco de óbito (HR) de 4,18 com valor de $p= 0,04$ (IC 95% 1,05 – 16,5) sugerindo que os tumores > 10 cm são fatores de risco para óbito.

Na nossa análise a sobrevida global em 24 meses e 60 meses para pacientes portadoras de leiomiossarcoma uterino foi de 48,9% e 27,3%, respectivamente. Neste estudo, assim como na literatura, o prognóstico do leiomiossarcoma permanece ruim, com comportamento agressivo, forte tendência a recorrência local e, ainda, a disseminação à distância. A sobrevida global em outros estudos variou de 27 a 57%.

(BROOKS et al. 2004; KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; DURNALI et al. 2012).

A taxa de recorrência para leiomiossarcoma uterino tem sido relatada na literatura entre 53 a 71% (KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; BENITO et al. 2009; D'ANGELO e PRAT 2010; DURNALI et al. 2012). GARCIA et al. (2015) evidenciaram que taxa de recorrência ou progressão da doença foi de 76% para pacientes em estadio I e 85 % para o estadio II a IV. Em um estudo prévio sobre leiomiossarcoma uterino, os locais de recorrência foram: recorrência pélvica 14-30%, recorrência a distância 33-44% e pélvica e a distância 25-53% (DURNALI et al. 2012). GADDUCCI et al. (1996) identificaram recorrência pélvica em 14,3% das pacientes, 65,7% à distância e 20% pélvica e à distância. No presente estudo, a taxa de recidiva foi de 38%, sendo os sítios mais comuns: recidiva local de 20,6%, recidiva a distância (pulmonar e hepática) de 26,5% e recidiva local e à distância de 5,9%.

Não há consenso nos fatores prognósticos de leiomiossarcomas uterinos. A partir deles, individualizamos o caso e traçamos a melhor proposta terapêutica. BACALBASA et al. (2015), identificaram que os fatores prognósticos favoráveis mais importantes foram: idade < 60 anos, Estadio I, diâmetro do tumor < 15 cm e índice mitótico < 15/10 campos de grande aumento.

Estudos mostram que a idade é fator prognóstico e pacientes mais jovens teriam sobrevida livre de doença e sobrevida global significativamente mais longa. (KOIVISTO-KORANDER et al. 2008; DURNALI et al. 2012). No entanto, PARK et al. (2008), LOIZZI et al. (2011) e BAIOCCHI et al. (2016) não demonstraram diferença significativa em relação a idade, a sobrevida global e a sobrevida livre de

doença. Na série atual, a idade não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida.

Quanto ao índice mitótico, este não apresentou diferença estatística em relação à sobrevida no nosso estudo. Em um estudo que analisou o leiomiossarcoma em estadio precoce, o índice mitótico também não evidenciou correlação com a sobrevida (WANG et al. 2011; BAIOCCHI et al. 2016). Já outro estudo, evidenciou que o tamanho do tumor e o índice mitótico foram fatores prognósticos significativos em análise bidimensional ($p = 0,018$ e $p = 0,003$, respectivamente) (ABELER et al. 2009; D'ANGELO et al. 2011; RAUH-HAIN et al. 2013a).

DURNALI et al. (2012) evidenciaram que o grau, o tamanho do tumor, a profundidade de invasão miometrial, a invasão angiolinfática e perineural tiveram efeito significativo no prognóstico das pacientes. No presente estudo, apenas o tamanho do tumor e o estadio da neoplasia tiveram impacto positivo na sobrevida global.

Um dos fatores relacionado à sobrevida livre de doença foi o estadio do tumor ($p = 0,026$). Estudos que analisaram a sobrevida livre de doença em 2 anos apresentavam estimativas variando entre 48% e 64% (KOIVISTO et al. 2008; PARK et al. 2008; BENITO et al. 2009; DURNALI et al. 2012). Quanto ao tamanho dos tumores, os tumores menores que 10 cm, demonstraram sobrevida livre de doença em 2 anos de 29,6% e a mediana de 19,9 meses. Nos tumores >10 cm a sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 30% com mediana de 22,5 meses ($p = 0,86$). Na modelagem estatística, por meio do modelo de regressão de COX, as pacientes com estadio II e III apresentaram risco de recidiva (RR) de 6,45 com $p = 0,015$ (IC 95% 1,43 – 29) em relação ao Estadio I.

A diferença de sobrevida livre de doença em relação ao local da cirurgia justifica-se pela maior proporção de pacientes tratados no A.C.Camargo Cancer Center, por tratar-se de uma instituição altamente especializada em tratamento oncológico e além disso, o seguimento ser realizado por equipe individualizada, neste caso, equipe de ginecologia oncológica.

Neste estudo, avaliamos a expressão da proteína SOX9 em uma série de leiomiossarcomas uterinos, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiomas uterinos. Não há relatos na literatura médica da avaliação da expressão da proteína SOX9 nas neoplasias benignas e malignas do tecido muscular liso do útero.

Evidenciamos a ausência de expressão da proteína SOX9 em 80,4% dos leiomiomas uterinos, 60% dos leiomiomas atípicos, 50% dos STUMP e 44,1% dos leiomiossarcomas.

A expressão da proteína SOX9 não associa-se ao maior índice mitótico, a celularidade, a atipia celular, ao estadió e ao tamanho do maior diâmetro da doença, assim, não se mostrando como um marcador de agressividade do tumor. Também, na modelagem estatística, não se mostrou fator de risco para óbito ou recorrência.

GAO et al. (2015), avaliaram as amostras de tecidos ressecados em 32 pacientes com diagnóstico de Glioma, sendo 15 Gliomas de baixo (grau I e II), 9 Astrocitoma anaplásico (grau III) e 8 Glioblastoma multiforme (grau IV) e concluíram que o nível de expressão de SOX9 foi significativamente maior nas amostras de Glioma em relação ao tecido adjacente não tumoral e encontraram pior prognóstico naqueles pacientes com alta expressão da proteína SOX9. Esse resultados sugeriram que o SOX9 desempenha papel importante no Glioma e é um potencial biomarcador no prognóstico da doença.

SUN et al. (2012), avaliaram a expressão de SOX9 em 382 carcinomas gástricos e evidenciaram a alta expressão em 212 casos (56%). A expressão do SOX9 foi relacionada inversamente com estadió tumoral, ou seja, seus níveis eram mais elevados em estadió precoce da doença. No entanto, os níveis de expressão não estavam relacionados com o prognóstico da doença.

No estudo, WANG et al. (2015) através de métodos de imuno-histoquímica, examinaram amostras de tecidos tumorais e não tumorais obtidas de ressecção cirúrgica de 163 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão. Observou-se uma expressão de SOX9 moderada e forte no tecido tumoral em 59,7% dos casos e expressão fraca nos tecidos não tumorais; com isso, os autores concluíram que a redução da expressão do SOX9 inibe o crescimento celular do adenocarcinoma de pulmão.

ZHU et al. (2013), ao estudarem o padrão de expressão e o significado clínico do SOX9 demonstraram pela primeira vez que os níveis da proteína SOX9 é mais elevada nos tecidos de osteossarcoma do que em tecidos ósseos sem doença ($p=0,001$). Além disso, a alta expressão da proteína foi mais frequente em osteossarcoma com estadió clínico avançado ($p=0,02$), metástase à distância ($p=0,008$) e má resposta à quimioterapia ($p=0,02$). Estes pacientes tinham menor sobrevida global e sobrevida livre de doença ($p < 0,001$) e na modelagem estatística confirmou que o SOX9 foi um fator prognóstico independente e significativo para menor sobrevida global e sobrevida livre de doença ($p=0,006$).

No estudo de CHAKRAVARTY et al. (2011), analisou-se a expressão do gene SOX9 em 200 casos de carcinoma ductal invasivo de mama correlacionando com parâmetros conhecidos de pior prognóstico. Altos níveis de SOX9 tiveram associação significativa com tumores com receptor de estrogênio negativo ($p < 0,01$)

e tumores de mama de alto grau ($p < 0,01$). Os pacientes com altos níveis de SOX9 também tiveram menor sobrevida global ($p < 0,01$). Em geral, as proteínas SOX9 estão localizadas no núcleo celular; neste estudo, 30% dos carcinomas ductais invasivos e metástases linfonodais tinham a proteína localizada predominantemente no citoplasma celular. A acumulação citoplasmática foi associada com aumento da proliferação celular no câncer de mama ($p < 0,01$) e por isso, inferiu-se que o acúmulo citoplasmático de SOX9 pode servir como valioso marcador prognóstico para o carcinoma ductal invasivo e doença metastática da mama.

Em leiomiossarcoma uterino, apresentamos a expressão proteica de SOX9 positiva em 55,9% das amostras (19 pacientes), o que desperta possível associação na tumorigênese. Quando comparamos a expressão da proteína SOX9 entre os leiomiomas e leiomiossarcomas do útero obtivemos significância estatística na diferença encontrada ($p=0,001$), o que nos sugere uma possível associação na tumorigênese, no entanto, não há informação suficiente para diferenciar as patologias benignas das malignas da musculatura lisa do útero. Não demonstramos associações estatísticas nas expressões da proteína SOX9 nas comparações entre leiomiomas, leiomimas atípicos e STUMP.

Assim, temos que o leiomiossarcoma uterino é uma neoplasia mesenquimal com sobrevida mediana menor que 2 anos e com um péssimo prognóstico. Os únicos fatores relacionados à piora da sobrevida global foram o estadiamento avançado e o tamanho do tumor maior que 10 cm. Demonstramos melhora na sobrevida livre de doença nas pacientes com estadio precoce, além do tratamento inicial em centro especializado. No entanto, na análise da expressão da proteína SOX9, não observamos impacto na sobrevida global e livre de doença.

6 CONCLUSÃO

- 1 A expressão da proteína SOX9 é positiva nos leiomiomas uterinos, leiomiomas atípicos, STUMP e leiomiossarcomas uterinos em 19,6%, 40%, 50% e 55,9%, respectivamente.
- 2 A expressão da proteína SOX9 não se correlaciona com as características clínico-patológicas das pacientes com leiomiossarcomas uterinos.
- 3 A expressão proteica da SOX9 não teve impacto na sobrevida global e sobrevida livre de doença.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. **Histopathology** 2009; 54:355-64.

Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. **Lancet Oncol** 2009; 10:1188-98.

Amant F, Lorusso D, Mustea A, Duffaud F, Pautier P. Management strategies in advanced uterine leiomyosarcoma: focus on trabectedin. **Sarcoma** 2015; 2015:704124.

Atkins KA, Arronte N, Darus CJ, Rice LW. The Use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. **Am J Surg Pathol** 2008; 32:98-102.

Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. Prognostic factors and survival in patients treated surgically for primary and recurrent uterine leiomyosarcoma: a single center experience. **Anticancer Res** 2015; 35:2229-34.

Baiocchi G, Poliseli FL, De Brot L, et al. TOP2A copy number and TOP2A expression in uterine benign smooth muscle tumours and leiomyosarcoma. **J Clin Pathol** 2016; 18. pii: jclinpath-2015-203561. [Epub ahead of print]

Benito V, Lubrano A, Arencibia O, et al. Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 107:44-9.

Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. **Anticancer Res** 2003; 23:729-32.

Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. **Dev Biol** 2000; 227:239-55.

Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and endresults analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. **Gynecol Oncol** 2004; 93:204-8.

Cantú de León D, González H, Pérez Montiel D, et al. Uterine sarcomas: review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerologia of Mexico. **Int J Surg** 2013; 11:518-23.

Castillo SD, Sanchez-Céspedes M. The SOX family of genes in cancer development: biological relevance and opportunities for therapy. **Expert Opin Ther Targets** 2012; 16:903-19.

Chakravarty G, Moroz K, Makridakis NM, et al. Prognostic significance of cytoplasmic SOX9 in invasive ductal carcinoma and metastatic breast cancer. **Exp Biol Med (Maywood)** 2011; 236:145-55.

Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. **Histopathology** 2013; 62:124-37.

D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. **Gynecol Oncol** 2010; 116:131-9.

D'Angelo E, Espinosa I, Ali R, et al. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. **Gynecol Oncol** 2011; 121:328-33.

Danielson LS, Menendez S, et al. A differentiation-based microRNA signature identifies leiomyosarcoma as a mesenchymal stem cell-related malignancy. **Am J Pathol** 2010; 177:908-17.

Dizon DS, Birrer MJ. Advances in the diagnosis and treatment of uterine sarcomas. **Discov Med** 2014; 17:339-45.

Duk JM, Bouma J, Burger GT, Nap M, De Bruijn HW. CA 125 in serum and tumor from patients with uterine sarcoma. **Int J Gynecol Cancer** 1994; 4:156-60.

Durnali A, Tokluoğlu S, Özdemir N, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in 93 patients with uterine sarcoma from 4 centers in Turkey. **Asian Pac J Cancer Prev** 2012; 13:1935-41.

[ESMO] European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2014; 25:102-12.

Farid M, Ong WS, Tan MH, et al. The influence of primary site on outcomes in leiomyosarcoma: a review of clinicopathologic differences between uterine and extrauterine disease. **Am J Clin Oncol** 2013; 36:368-74.

Evans HL, Shipley J. Leiomyosarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Merterns F, editors. **Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone**. Lyon: IARC Press; 2013. p.131-4. (World Health Organization Classification of Tumours, v. 4, IARC WHO Classification of Tumours, n° 4).

Gadducci A, Landoni F, Sartori E, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. **Gynecol Oncol** 1996; 62:25-32.

Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. **Crit Rev Oncol Hematol** 2008; 65:129-42.

Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2011; 25:783-95.

Gao Y, Meng H, Zhang Y, Jiao T, Hui N. Retrospective analysis of 80 cases with uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in China, 1988-2007. **Int J Clin Exp Pathol** 2014; 7:1616-24.

Gao J, Zhang JY, Li YH, Ren F. Decreased expression of SOX9 indicates a better prognosis and inhibits the growth of glioma cells by inducing cell cycle arrest. **Int J Clin Exp Pathol** 2015; 8:10130-8.

Garcia C, Kubat JS, Fulton RS, et al. Clinical outcomes and prognostic markers in uterine leiomyosarcoma: a population-based cohort. **Int J Gynecol Cancer** 2015; 25:622-8.

Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. **Gynecol Oncol** 2003; 89:460-9.

Guo W, Keckesova Z, Donaher JL, et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state. **Cell** 2012; 148:1015-28.

Guth SI, Wegner M. Having it both ways: Sox protein function between conservation and innovation. **Cell Mol Life Sci** 2008; 65:3000-18.

Hendrickson FA, Tavassoli RL, Kempson WG, et al. Mesenchymal tumours and related lesions. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. **WHO classification of tumors of female reproductive organs**. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014. p.233-44. (WHO Classification of Tumours, v. 6; IARC WHO Classification of Tumours, n° 6).

Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2011; 25:773-82.

Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). **Cancer** 2013; 119:1555-61.

Hong Y, Chen W, Du X, et al. Upregulation of sex-determining region Y-box 9 (SOX9) promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma. **Oncotarget** 2015; 6:31241-54.

Horn LC, Schmidt D, Fathke C, Ulrich U; Mitglieder der Organgruppe Uterus der AGO. [New FIGO staging for uterine sarcomas]. **Pathologe** 2009; 30:302-3.

Hou HL, Meng MB, Chen XL, et al. The prognosis factor of adjuvant radiation therapy after surgery in uterine sarcomas. **Onco Targets Ther** 2015; 8:2339-44.

Huang CY, Chen CA, Chen YL, et al. Nationwide surveillance in uterine cancer: survival analysis and the importance of birth cohort: 30-year population-based registry in Taiwan. **PLoS One** 2012; 7:e51372.

Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. **Am J Surg Pathol** 2009; 33:992-1005.

Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 8:423-46.

Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. **Cancer** 2008; 112:820-30.

Karpathiou G, Sivridis E, Giatromanolaki A. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a diagnostic challenge. **Eur J Gynaecol Oncol** 2010; 31:446-8.

Kempson RL. Sarcomas and related neoplasms. In: Norris HJ, Hertig AT, Abell MR, editors. **The uterus**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1973. p.110-35. (International Academy of Pathology Monograph, n° 14)

Kobayashi H, Uekuri C, Akasaka J. The biology of uterine sarcomas: A review and update. **Mol Clin Oncol** 2013; 1:599-609.

Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. **Gynecol Oncol** 2008; 111:74-81.

Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, et al. Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990-2003). **Int J Gynecol Cancer** 2006; 16:1358-63.

Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. **Nature** 1991; 351:117-21.

Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. **Gynecol Oncol** 2003; 91:209-12.

Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. **Cancer** 2004; 101:1455-62.

Leitao MM Jr, Hensley ML, Barakat RR, et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. **Gynecol Oncol** 2012; 124:558-62.

Lefebvre V, Li P, de Crombrughe B. A new long form of Sox5 (L-Sox5), Sox6 and Sox9 are coexpressed in chondrogenesis and cooperatively activate the type II collagen gene. **EMBO J** 1998; 17:5718-33.

Lim D, Alvarez T, Nucci MR, et al. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. **Am J Surg Pathol** 2013a; 37:650-8.

Lim D, Wang WL, Lee CH, Dodge T, Gilks B, Oliva E. Old versus new FIGO staging systems in predicting overall survival in patients with uterine leiomyosarcoma: a study of 86 cases. **Gynecol Oncol** 2013b; 128:322-6.

Loizzi V, Cormio G, Nestola D, et al. Prognostic factors and outcomes in 28 cases of uterine leiomyosarcoma. **Oncology** 2011; 81:91-7.

Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Cancer** 1993; 71 (4 Suppl):1702-9.

Malki S, Boizet-Bonhoure B, Poulat F. Shuttling of SOX proteins. **Int J Biochem Cell Biol** 2010; 42:411-6.

Mancari R, Signorelli M, Gadducci A, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I-II uterine leiomyosarcoma: a multicentric retrospective study of 140 patients. **Gynecol Oncol** 2014; 133:531-6.

Matheu A, Collado M, Wise C, et al. Oncogenicity of the developmental transcription factor Sox9. **Cancer Res** 2012; 72:1301-15.

Menczer J, Schreiber L, Berger E, Ben-Shem E, Golan A, Levy T. CA125 expression in the tissue of uterine leiomyosarcoma. **Isr Med Assoc J** 2014; 16:697-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2016 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Mertin S, McDowall SG, Harley VR. The DNA-binding specificity of SOX9 and other SOX proteins. **Nucleic Acids Res** 1999; 27:1359-64.

Moinfar F, Azodi M, Tavassoli FA. Uterine sarcomas. **Pathology** 2007; 39:55-71.

Müller P, Crofts JD, Newman BS, et al. SOX9 mediates the retinoic acid-induced HES-1 gene expression in human breast cancer cells. **Breast Cancer Res Treat** 2010; 120:317-26.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Endometrial Cancer Version 1.2013**. 2014. Available from: <URL:<http://www.nccn.org/>> [2015 nov 12].

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

Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. **J Cancer Res Clin Oncol** 2008; 134:1277-87.

Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. **Cancer** 2000; 88:1425-31.

Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? **Int J Gynecol Cancer** 2009; 19:257-60.

Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 104:177-8.

Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ, et al. Uterine leiomyosarcoma: an updated series. **Int J Gynecol Cancer** 2013a; 23:1036-43.

Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ, et al. The influence of primary site on outcomes in leiomyosarcoma: a review of clinicopathologic differences between uterine and extrauterine disease. **Am J Clin Oncol** 2013b; 36:368-74.

Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H et al. First results of a randomized trial comparing radiotherapy versus observation postoperatively in patients with uterine sarcoma. an EORTC-GCG study. **Int J Gynaecol Cancer** 2003; 13:4.

Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). **Eur J Cancer** 2008; 44:808-18.

Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. **AJR Am J Roentgenol** 2003; 181:1369-74.

Ricci S, Giuntoli RL 2nd, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? **Gynecol Oncol** 2013; 131:629-33.

Sait HK, Anfinan NM, El Sayed ME, et al. Uterine sarcoma. Clinico-pathological characteristics and outcome. **Saudi Med J** 2014; 35:1215-22.

Schafer AJ, Foster JW, Kwok C, Weller PA, Guioli S, Goodfellow PN. Campomelic dysplasia with XY sex reversal: diverse phenotypes resulting from mutations in a single gene. **Ann N Y Acad Sci** 1996; 785:137-49.

Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of sox: extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families. **Dev Cell** 2002; 3:167-70.

Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas--recent progress and future challenges. **Eur J Radiol** 2011; 78:30-40.

Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? **Trends Genet** 2009; 25:19-29.

Sharma P, Kumar R, Singh H, et al. Role of FDG PET-CT in detecting recurrence in patients with uterine sarcoma: comparison with conventional imaging. **Nucl Med Commun** 2012; 33:185-90.

Shi Y, Liu Z, Peng Z, Liu H, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 2008; 48:596-600.

Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. **Nature** 1990; 346:240-4.

Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Gynaecological sarcomas. **Curr Opin Oncol** 2007; 19:492-6.

Sun M, Uozaki H, Hino R, et al. SOX9 expression and its methylation status in gastric cancer. **Virchows Arch** 2012; 460:271-9.

Sutton G. Uterine sarcomas 2013. **Gynecol Oncol** 2013; 130:3-5.

Tasci T, Karalok A, Taskin S, et al. Does lymphadenectomy improve survival in uterine leiomyosarcoma? **Int J Gynecol Cancer** 2015; 25:1031-6.

Thanopoulou E, Thway K, Khabra K, Judson I. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. **Clin Sarcoma Res** 2014; 4:5.

Thway K. Pathology of soft tissue sarcomas. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2009; 21:695-705.

Tirumani SH, Deaver P, Shinagare AB, et al. Metastatic pattern of uterine leiomyosarcoma: retrospective analysis of the predictors and outcome in 113 patients. **J Gynecol Oncol** 2014; 25:306-12.

Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. a review. **Acta Oncol** 2012; 51:694-705.

Wang WL, Soslow R, Hensley M, et al. Histopathologic prognostic factors in stage I leiomyosarcoma of the uterus: a detailed analysis of 27 cases. **Am J Surg Pathol** 2011; 35:522-9.

Wang X, Ju Y, Zhou MI, Liu X, Zhou C. Upregulation of SOX9 promotes cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma. **Oncol Lett** 2015; 10:990-4.

Wagner T, Wirth J, Meyer J, et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. **Cell** 1994; 79:1111-20.

Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins. **Nucleic Acids Res** 1999; 27:1409-20.

Yilmaz N, Sahin I, Kilic S, Ozgu E, Gungor T, Bilge U. Assessment of the predictivity of preoperative serum CA 125 in the differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma in the Turkish female population. **Eur J Gynaecol Oncol** 2009; 30:412-4.

Zhu H, Tang J, Tang M, Cai H. Upregulation of SOX9 in osteosarcoma and its association with tumor progression and patients' prognosis. **Diagn Pathol** 2013; 8:183.

Zhu J, Wen H, Bi R, Wu X. Clinicopathological characteristics, treatment and outcomes in uterine carcinosarcoma and grade 3 endometrial cancer patients: a comparative study. **J Gynecol Oncol** 2016; 27:e18.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 27 de novembro de 2014.

**Ao
Dr. Glauco Baiocchi Neto.**

Aluna: Marcia Pascutti dos Reis (Mestrado).

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1949/14
“Análise imunohistoquímica da expressão de SOX9 em leiomiomas, leiomiomas atípicos e leiomiossarcomas uterino”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 25/11/2014, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 09/09/2014, **aprovaram** a realização do projeto (datado de 05 de novembro de 2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Ginecológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Terapia Oncologia Ginecológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Patologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento do Oncologia Cirúrgica Ginecológica da Instituição Coparticipante (Hospital Pérola Byington);
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

Anexo 2 – Protocolo de Sarcoma uterino

Identificação:

- | | |
|---|----------------------|
| 1. Nome: | Registro Hospitalar: |
| 2. Data de Nascimento ____/____/____ | Idade : __ |
| 3. Raça: (0) branca (1) negro (2) pardo (3) amarelo | __ |
| 4. Data da admissão ____/____/____ | |
| 5. Menopausa: (0) Não (1) Sim | __ |
| 6. Idade da Menopausa (anos) | __ |
| 7. Radioterapia Pélvica: (0) não (1) sim | __ |

Diagnóstico:

- | | |
|--|----|
| 8. Sintomas: (0) ausente (1) dor (2) sangramento (3) secreção vaginal (4) tumor pélvico (5) outros | __ |
| 9. Início dos sintomas: (0) ausente (1) 6 meses (2) 12 meses (3) 18 meses (4) > 18 meses | __ |
| 10. Método diagnóstico: (0) curetagem uterina (1) histeroscopia (2) biópsia de colo de útero (3) laparotomia exploradora | __ |
| 11. Valor do Ca 125 (mg/dl): | __ |

Tratamento Primário:

- | | |
|--|----|
| 12. Tratamento primário: (0) não (1) sim | __ |
| 13. Data do tratamento: ____/____/____ | |
| 14. Local da cirurgia: (0) A.C.Camargo Cancer Center (1) HPB (2) Outro | __ |
| 15. Cirurgia primária: | __ |
- (0) Histerectomia total abdominal
(1) Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia
(2) Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia + colpectomia
(3) Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia + linfonodectomia pélvica

- (4) Histerectomia total abdominal + salpingooforectomia + linfonodectomia pélvica + linfonodectomia aórtica
- (5) Exenteração anterior
- (6) Exenteração posterior
- (7) Exenteração total
- (8) linfonodectomia pélvica e aórtica

Inventário Cirúrgico:

- 16. Ascite: (0) não (1) sim
- 17. Carcinomatose: (0) não (1) sim
- 18. Aderência tumoral: (0) não (1) sim
- 19. Linfonodomegalia: (0) não (1) sim
- 20. Metástase: (0) não (1) sim

Tratamento Adjuvante:

- 21. Teleradioterapia: (0) não (1) sim
- 22. Braquiterapia: (0) não (1) sim
- 23. Quimioterapia: (0) não (1) sim

Anátomo-patológico:

- 24. Tamanho (cm):
- 25. Local:
- (0) fundo (1) corpo (2) colo (3) fundo e corpo (4) fundo, corpo e colo
- (5) corpo e colo (6) corpo, colo e vagina
- 26. Miométrio: (0) até ½ interna (1) ½ externa (2) serosa
- 27. Ovários: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 28. Tubas Uterinas: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 29. Vagina: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 30. Colo do útero: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 31. Paramétrios: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 32. Epiplon: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado
- 33. Citologia: (0) negativo (1) positivo (3) não avaliado

34. Congelação: (0) benigno (1) maligno (3) não avaliado
35. Linfonodo pélvico dissecado: (0) não (1) sim
36. Linfonodo aórtico dissecado: (0) não (1) sim
37. Linfonodo pélvico comprometido: (0) não (1) sim
38. Linfonodo aórtico comprometido: (0) não (1) sim
39. Grau: (0) baixo (1) alto
40. Mitoses: (0) < 10 CGA (1) >10 CGA (2) não avaliado
41. Necrose: (0) ausente (1) presente (2) não avaliado
42. Invasão vascular: (0) ausente (1) presente (2) não avaliado
43. Invasão linfática: (0) ausente (1) presente (2) não avaliado
44. Invasão perineural: (0) ausente (1) presente (2) não avaliado
45. (1) Leiomiossarcoma (2) Leiomioma (3) Leiomioma atípico (4) STUMP

Recidiva:

46. Rediciva: (0) não (1) sim
47. Data da recidiva: ____/____/____
48. Local: (0) pélvica (1) distância (2) pélvica e distância
49. Localização da recidiva à distância: (0) pulmão (1) fígado (2) SNC (3) outro
50. Tratamento da recidiva: (0) sem tratamento (1) quimioterapia (2) radioterapia (3) cirurgia (4) quimioterapia e radioterapia (5) cirurgia e quimioterapia (6) cirurgia e radioterapia
51. Objetivo do tratamento: (0) paliativo (1) curativo

Seguimento:

52. Situação atual: (0) vivo sem câncer (1) vivo com câncer (2) MOCA (morte pela doença) (3) morte pelo tratamento (4) morte pós operatória (< 30 dias) (5) morte por outras causas (6) seguimento
53. Data do último contato: ____/____/____