

Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Endométrio

*Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetria
Sociedade Brasileira de Cancerologia*

Elaboração Final: 13 de março de 2001

Autoria: Andrade JM

Co-Autoria: Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, Alves MJ

Colaboração: Cury Jr. AJ, Jales A, Moraes A, Lopes AC, Urbano A, Malziner A, Ribeiro CA, Fristachi CE, Polido CE, Tosello C, Borrelli EL, Abdo Filho E, Mello ES, Laginha F, Baracat F, Abrão FS, Marziona F, Alecrin I, Marques JA, Pascalicchio JC, Gomes LR, Maia MAC, Mizziara M, Nobre MRC, Castanho P, Novaes PE, Costa RLR, Ladeira S, Gonçalves WJ, Bernardo WM

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual e multidisciplinar para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas a partir da colaboração das especialidades FEBRASGO, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Clínica Médica, Sociedade Brasileira de Citopatologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Sociedade Brasileira de Radiologia e a Comissão Técnica do Projeto Diretrizes AMB/CFM. A partir de um texto básico referencial, os participantes geraram, por acréscimos e subtrações ao texto básico, recomendações revisadas quanto ao seu grau de evidência científica, que permitiram a edição do texto final.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

- 1- Oferecer informações atualizadas para suporte aos procedimentos para detecção precoce, diagnóstico em pacientes sintomáticas e tratamento das neoplasias epiteliais (adenocarcinomas) de endométrio;
- 2- Indicar situações para o tratamento adjuvante e neoadjuvante.

PROCEDIMENTOS:

1. Rastreamento de carcinoma de endométrio em populações assintomáticas;
2. Investigação da presença de carcinoma de endométrio em pacientes com sangramento anormal;
3. Avaliação pré-operatória;
4. Cirurgia para estadiamento e tratamento;
5. Seleção de casos para tratamento adjuvante (radioterapia e quimioterapia);
6. Seguimento pós-tratamento;
7. Tratamento das recorrências.

EVOLUÇÃO E DESFECHO:

1. Redução da mortalidade por carcinoma de endométrio (para os procedimentos de rastreamento);
2. Recorrências loco-regionais e à distância pós-tratamento (para o tratamento de carcinoma);
3. Sobrevida (para o tratamento de carcinoma).

RECOMENDAÇÕES GERAIS QUANTO À PREVENÇÃO, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

PREVENÇÃO

Entre os procedimentos para prevenção, a orientação para perda de peso parece ser o mais efetivo para reduzir o risco. O uso de contraceptivos orais também pode reduzir o risco atual e futuro^{1,2}(B). A associação de progestágenos aos estrógenos empregados durante a terapia de reposição hormonal é capaz de bloquear os efeitos adversos (proliferativos) daqueles sobre o endométrio^{3,4}(A).

RASTREAMENTO DO CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO NA POPULAÇÃO ASSINTOMÁTICA

Mesmo entre mulheres de alto risco, os procedimentos para rastreamento não se mostraram capazes de reduzir a mortalidade⁵(A)⁶⁻⁸(D).

Apesar disso, para alguns grupos de mulheres (as que usam terapia de reposição hormonal e tamoxifeno) pode-se utilizar a avaliação periódica baseada na ultra-sonografia transvaginal⁹(D).

A citologia cérvico-vaginal não pode ser considerada um procedimento satisfatório para rastreamento ou como procedimento para diagnóstico^{10,11}(B).

DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO

Todos os casos de sangramento na pós-menopausa, mesmo como “spotting”, devem ser investigados¹²(C). Se não há causa evidente para o sangramento, de origem vaginal, cervical, retal ou vesical deve-se investigar origem endometrial do sangramento. Não se emprega tratamento hormonal antes do diagnóstico definitivo nestas pacientes¹³(D).

A investigação deve ser indicada nos casos em que se detecta células glandulares (endometriais) em citologia vaginal em mulheres menopausadas^{14,15}(B), mas não se a amostra de células endometriais contém apenas células estromais¹⁵(B). Esta investigação deve incluir a obtenção de material para estudo histopatológico quando há suspeita de proliferação endometrial.

A amostragem de endométrio não é necessária antes do início de terapia de reposição hormonal e durante a mesma, a não ser que ocorra sangramento anormal^{16,17}(A).

Para pacientes em uso de tamoxifeno, recomenda-se a investigação anual com ultrasonografia transvaginal(D), mas não há dados que apoiem a rotina de investigação, exceto nos casos sintomáticos^{18,19}(D).

Não há estudos que permitam indicar a melhor seqüência de exames para diagnóstico de câncer de endométrio em mulheres sintomáticas, mas todas as técnicas dependem de treinamento prévio para que os melhores resultados sejam obtidos. Uma avaliação inicial pode ser efetuada com a ultra-sonografia transvaginal. Uma espessura endometrial igual ou menor que 4mm não está associada a carcinoma endometrial podendo estes casos serem excluídos de investigações adicionais^{20,21}(A). Para pacientes recebendo terapia de reposição hormonal, a espessura abaixo da qual não se observou casos de carcinoma foi de 4mm²¹(A).

Para mulheres com queixa de sangramento vaginal, a ultra-sonografia transvaginal tendo 4 mm como ponto-de-corte, a sensibilidade é de 96% a 98% com especificidade de 36% a 68%²¹(A). A hidro-sonografia (histero-sonografia) com a instilação intra-uterina de solução fisiológica aumenta a sensibilidade para a detecção de massas, como pólipos e miomas²²(C), mostrando correlação com os achados de biópsia ou curetagem fracionada de 92%. A biópsia endometrial isoladamente mostra menor correlação com os resultados da curetagem fracionada (64%)²³(B). Os métodos ultrasonográficos são indicados para selecionar pacientes que devem ser submetidas a avaliação histopatológica com biópsia ou curetagem.

A histeroscopia pode ser empregada na avaliação de pacientes com sangramento na pós-menopausa, mas não apresenta melhor sensibilidade para detecção de hiperplasia ou carcinoma quando comparada à curetagem²⁴(B).

Para as pacientes com anormalidades ultrasonográficas, a investigação deve ser dirigida à obtenção de uma amostra endometrial para estudo histológico¹³(D), podendo-se empregar as alternativas: histeroscopia cirúrgica, histeroscopia ambulatorial com biópsia semi-dirigida, biópsia não dirigida e curetagem.

A histeroscopia permite o diagnóstico seguro de pólipos, mas é pouco sensível para o diagnóstico de hiperplasia e carcinoma²⁴(B).

A biópsia não dirigida (às cegas) com curetas de Novak ou Pipelle não permite a obtenção de material adequado para análise em 22% dos casos²⁵(A) e em cerca de 2% dos casos o acesso à cavidade endometrial é impossível²⁶(B). Não sendo possível, portanto, o diagnóstico correto da causa do sangramento em 24% dos casos.

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO

Considerações gerais

- Todas as pacientes devem ter um diagnóstico histológico antes do início do tratamento. Este material pode ser obtido tanto por curetagem como por biópsia de endométrio²⁷(D).

- A partir do material obtido por curetagem ou biópsia, o patologista deverá informar o tipo histológico do carcinoma: endometrióide ou as variantes seroso papilífero e de células claras^{28,29}(B). Também deve informar o grau de diferenciação (1 a 3)²⁷(D).

- As pacientes devem ser submetidas aos seguintes procedimentos:

- > História clínica completa e exame físico geral²⁷(D). Um dos objetivos destes procedimentos é o de investigar a presença de indícios

de doença extra-uterina: ascite, massas abdominais, edema de membros inferiores e gânglios inguinais suspeitos;

> Exame ginecológico completo quando da avaliação clínica inicial. Devem ser avaliados, entre outros parâmetros, o volume uterino, indícios de invasão cervical (aumento de volume e ulceração), lesões vaginais metastáticas;

> Exames subsidiários necessários para avaliação da extensão da doença²⁷(D):

- Para pacientes sem indícios de doença extra-uterina ou com baixo risco para metástases:

> Radiografia de tórax;

> Exames pré-operatórios habituais (bioquímica de sangue) adequados para cada caso.

- Para pacientes com indícios de doença extra-uterina ou com alto risco para metástases:

> Radiografia de tórax;

> Exames ultra-sonográficos de pelve e abdomen;

> Tomografias da pelve e/ou abdomen ou crânio se houver suspeita de metástases para estes sítios;

> Cistoscopia e retossigmoidoscopia se houver suspeita de extensão para bexiga ou para retossigmoidoide;

Critérios- FIGO,2000 e TNM^{30,31}(D)

FIGO	TNM ²⁷ (D)
Tumor primário não pode ser avaliado	TX
Sem evidências do tumor primário	T0
I Tumor confinado ao corpo uterino	T1
IA Tumor limitado ao endométrio	T1a
IB Invasão até a metade da espessura do miométrio	T1b
IC Invasão de mais da metade da espessura do miométrio	T1c
II Tumor invade o colo mas sem extensão além do útero	T2
IIA Invasão superficial do endocérvix (apenas glandular)	T2a
IIB Invasão do estroma cervical	T2b
III Envolvimento regional ou local - III A, B e C	T3 e/ou N1
IIIA Invasões envolvendo da serosa ou de anexos(extensão direta ou metástases) e/ou células neoplásicas em ascite ou lavado peritoneal	T3a
IIIB Envolvimento vaginal (extensão direta ou metástase)	T3b
IIIC Metástase para gânglios pélvicos ou para-aórticos	N1
IVA Invasão das mucosas de bexiga ou retossigmoidoide (confirmação histológica com biópsia)	T4
IVB Metástases a distância (exclusão de vagina, peritônio pélvico ou anexos; Inclui metástases para gânglios intra-abdominais, mas não os para-aórticos e inguinais.	M1

> Dosagem de marcadores tumorais séricos (Ca125) – que pode ser útil no seguimento de doença avançada.

> Estadiamento cirúrgico completo (ver adiante, os procedimentos intra-operatórios).

Estadiamento

Procedimento para estadiamento

● A exposição adequada das áreas é obtida com uma incisão vertical ou transversas altas (Cherney-Maylard) em vez das transversas como a de Pffanestiel. Uma alternativa à laparotomia é o estadiamento seguido de histerectomia e salpingo-ooforectomia por via laparoscópica³²(A). Também por esta via pode ser efetuada a linfadenectomia³³(A).

● Devem ser obtidas amostras de líquido ascítico ou de lavado peritoneal com solução fisiológica^{30,31}(D).

● Inspeção cuidadosa de toda superfície peritoneal e remoção ou biópsia dos implantes suspeitos^{27,30}(D).

● A linfadenectomia pélvica (área das artérias ilíacas) é recomendada quando houver invasão profunda do miométrio pelo tumor²⁷(D). A remoção dos gânglios suspeitos é obrigatória (tanto pélvicos como da cadeia para-aórtica). No entanto, os resultados (sobrevida e intervalo livre de doença) não são diferentes entre as pacientes submetidas ou não à linfadenectomia no estadiamento I³⁴(B) ou apenas à linfadenectomia pélvica³⁴(B). Vantagem, em termos de sobrevivência, foi observada em pacientes com invasão profunda do miométrio³⁵(B). A porcentagem de complicações da radioterapia está relacionada à linfadenectomia prévia, especialmente para-aórtica³⁶(B).

● Casos com tipos histológicos especiais como os serosos papilíferos e os de células claras: a avaliação rotineira de toda a superfície peritoneal e a linfadenectomia deve ser efetuada obrigatoriamente³⁷(B), embora também para pacientes com estes tipos histológicos o estadiamento com linfadenectomia não parece melhorar as perspectivas quanto à sobrevivência³⁸(B).

● O manuseio correto da peça da histerectomia é essencial para a obtenção de dados quanto ao prognóstico e para o estabelecimento de tratamento adjuvante. A avaliação macroscópica intra-operatória deve ser efetuada fora do campo operatório. Se não há área de invasão observável, a avaliação, por cortes com congelação, por patologista, se disponível, pode ser útil²⁷(D). Se o patologista não estiver disponível, esta avaliação deve ser efetuada pelo ginecologista(D). O espécimo deve ser aberto com uma incisão do orifício externo até o fundo e imediatamente fixado³⁹(D).

● O laudo histopatológico deve incluir: a localização do tumor no útero, as dimensões do tumor, a profundidade da invasão (superficial, até a metade da espessura do endométrio ou além da metade) e a presença ou ausência de invasão cervical e profundidade da invasão - superficial (glândulas) ou profunda (estroma)²⁷(D).

● A descrição microscópica deve mencionar o tipo histológico o grau histológico (1 a 3)⁴⁰(B), a presença ou ausência de invasão de espaço vascular ou linfáticos, envolvimento anexial⁴¹(B) e a citologia de líquido peritoneal^{27,42}(C).

● A avaliação da presença de receptores para progesterona no material parafinado é importante, especialmente nos casos que

apresentam metástases, para correta seleção do tratamento⁴³(B).

- O uso de métodos de imuno-histoquímica para detecção de metástases ocultas (citoqueratina) pode ser útil para identificação de pacientes classificadas no estadio I e que apresentam maior risco para recorrência⁴⁴(B).

TRATAMENTO RECOMENDADO

ADENOCARCINOMAS ENDOMETRIÓIDES

Cerca de 3/4 a 4/5 das pacientes com carcinoma de endométrio se apresentam no estadio I quando do diagnóstico. A taxa de recorrência local e sistêmica para este grupo varia de 3% (estadio IA a 7% no estadio IC)⁴⁵(B) sendo menor para as pacientes com menos de 60 anos⁴⁶(A).

Do ponto de vista do risco de recorrência e da necessidade de tratamento adjuvante, este grupo pode ser dividido em:

Estadio I de “ Baixo Risco”

Doença confinada ao corpo uterino; com infiltração tumoral até metade interna da espessura do miométrio; sem permeação do espaço vascular e linfático; tumor bem ou moderadamente diferenciado - estadios IAG1, IAG2, IBG1. Este grupo de pacientes apresenta um risco de 4% de metástases para gânglios pélvicos ou para-aórticos⁴⁷(C).

Para este grupo de pacientes, a histerectomia com ooforectomia e salpingectomia bilateral é tratamento suficiente, não havendo necessidade de se indicar radioterapia⁴⁵(B).

Estadio I de “Médio Risco”

As pacientes que apresentam tumor G2 com invasão profunda do miométrio (ICG2) e

poucos diferenciado (G3), mas com invasão superficial, podem ser consideradas de médio risco para recidivas locais e a distância. A radioterapia adjuvante (braquiterapia) pode diminuir as taxas de recorrência vaginal neste grupo⁴⁸(B). Não se observou melhora na sobrevida com o uso da radioterapia externa para este grupo de pacientes⁴⁶(A).

Estadio I de “ Alto Risco”

Inclui pacientes cujos tumores apresentem as seguintes características:

- Invasão que ultrapasse a metade da espessura do miométrio;

- Adenocarcinoma de grau 3 (indiferenciado). Mesmo que os parâmetros histológicos de risco (permeação linfática e vascular) e a indiferenciação sejam diagnosticados no material de curetagem, recomenda-se a laparotomia e os demais procedimentos intra-operatórios para estadiamento antes da aplicação do tratamento adjuvante³⁹(D);

- A radioterapia externa é aplicada em 2 ou 4 campos externos devendo ser seguida de braquiterapia³⁹(D). A porcentagem de complicações é de 5% para o uso associado da radioterapia externa e da braquiterapia antes da cirurgia e de 12%³⁶(B) a 18%⁴⁹(B) para radioterapia aplicada após a cirurgia. Complicações sérias (graus 3 e 4) são observadas em 1,8% a 4% das pacientes^{36,49}(B).

Hormonioterapia adjuvante

Não há benefício quanto ao uso de progestágenos no tratamento adjuvante do carcinoma de endométrio⁵⁰(A). Estes estudos no entanto não estratificaram as pacientes conforme a presença de receptores para estrógeno e progesterona no tumor⁵¹(D).

Estadio II

Detectado durante o exame físico inicial (antes da cirurgia):

Pode se suspeitar da presença de invasão do colo pelo carcinoma de endométrio pelo aumento de volume, ulceração podendo ser confirmada por diagnóstico histológico. Na maior parte das vezes, esta suspeita não é confirmada: metade das pacientes apresentam neoplasia limitada à cavidade endometrial e um quarto das que apresentam invasão do colo têm também doença extra-uterina⁵²(C).

Detectado na peça cirúrgica:

Estadio II A - envolvimento superficial do endocervix, sem invasão do estroma. Estas pacientes podem ser tratadas da mesma forma que as que se apresentam no estadio I de médio risco com o uso de braquiterapia²⁷(D). Quase sempre a invasão superficial do endocervix é um achado em peça cirúrgica não sendo detectada por exame físico ou por métodos de imagem.

Estadio II B - Ocorre invasão do estroma do colo que pode ser detectada pelo exame físico como aumento de volume do colo ou ulceração.

As opções de tratamento são:

Histerectomia (Piver III) com salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia completa ou seletiva, sendo a cirurgia seguida de radioterapia externa e braquiterapia⁵¹(D).

Radioterapia externa e braquiterapia seguida de histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral. Durante a cirurgia deve ser efetuada biópsia dos gânglios para-aórticos seletiva ou completa⁵¹(D).

Estadio III

Detectado pelo estadiamento cirúrgico (estadio IIII oculto):

Este grupo de pacientes corresponde a uma porcentagem de 10% a 20% das que são submetidas a cirurgia com tumores presumivelmente no estadio I⁴⁵(B). Para a maior parte destas pacientes é necessário indicar tratamento adjuvante após cirurgia: histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral, com linfadenectomia seletiva ou completa.

Apenas envolvimento anexial como doença extra-uterina, tumores de graus 1 e 2 e sem lesões macroscópicas visíveis (estadios IIIA G1/G2): devem ser tratadas com radioterapia externa pélvica e braquiterapia³⁹(D).

Neoplasia extra-uterina, além dos anexos ou com doença residual macroscópica: pode ser realizado tratamento sistêmico (quimioterapia) seguido de radioterapia pélvica e nas áreas com doença residual³⁹(D), que devem ser marcadas com reparo metálico durante a cirurgia(D).

Pacientes sem doença residual macroscópica, mas com citologia peritoneal positiva e/ou com gânglios pélvicos positivos e os para-aórticos negativos (estadio IIIc): podem ser tratadas com radioterapia pélvica pós-cirurgia, mas a alta taxa de recorrência em gânglios para-aórticos sugere o uso de radioterapia estendida para incluir a cadeia para-aórtica⁵³(B). A taxa de complicações esperada é de aproximadamente 4%, mas pode ser maior se efetuada após linfadenectomia pélvica³⁶(B). Esta porcentagem de complicações pode ser diminuída quando se emprega o acesso retroperitoneal.

Metástases para gânglios para-aórticos:

Tratamento mais adequado não está estabelecido, sendo estas pacientes candidatas

ao tratamento sistêmico⁵⁴(B) e radioterapia para gânglios para aórticos⁵⁵(A).

Detectado durante o exame físico inicial (antes da cirurgia):

Estas pacientes são usualmente tratadas com terapêutica combinada e o seu tratamento deve ser individualizado. O estudo do padrão de recorrência em alguns grupos de pacientes no estadio III mostra grande porcentagem de recidivas em abdomen superior e a distância, e por isso estas pacientes são candidatas a tratamentos sistêmicos⁵¹(D).

Doença avançada sem possibilidade de se tratar com a cirurgia padrão:

Este grupo de pacientes pode ser tratado com um esquema que inclui a quimioterapia neoadjuvante, seguida de radioterapia. As pacientes que responderem poderão ser submetidas ao tratamento cirúrgico³⁹(D).

Uma alternativa para as pacientes inoperáveis, com tumores que se estendem à parede pélvica, é a radioterapia intracavitária associada à radioterapia externa⁵¹(D).

Estadio IV

O tratamento terá a intenção paliativa sendo empregado o tratamento sistêmico, radioterapia e cirurgia. Embora o prognóstico destas pacientes seja ruim, os dados obtidos de pequenas séries indicam que a cirurgia com citoredução pode melhorar a sobrevida⁵⁶(D).

A radioterapia pode ser útil no controle da dor e de sangramento³⁹(D).

O tratamento das metástases a distância, especialmente as metástases pulmonares, deve ser

feito com hormonioterapia (progestágenos). Esta apresenta boa atividade induzindo boa resposta em cerca de 15% a 30% das pacientes. Estas boas respostas são mais freqüentes entre as pacientes que apresentavam tumores bem diferenciados e positivos para receptores para progesterona⁵⁷(A).

Respostas objetivas estão associadas à melhora significativa na sobrevida. Os agentes mais empregados nesta fase do tratamento são a medroxiprogesterona e o megestrol⁵⁸(D).

A dose de 200mg/dia de medroxiprogesterona é efetiva, não se obtendo ganhos quanto à resposta com uso de dose mais elevadas (1000mg/dia)⁵⁷(A).

As pacientes com tumores com receptores para estrógenos e, principalmente, para progesterona, apresentam as melhores respostas à hormonioterapia com progestágenos até 75% contra 7% para as demais⁵⁹(D).

A ausência de receptores pode predizer má resposta à hormonioterapia e, por outro lado, resposta melhor à quimioterapia⁶⁰(D).

O emprego do tamoxifen na dose de 20 mg, duas vezes por dia, levou à obtenção de uma taxa de resposta de 20% entre pacientes que não mais respondiam à hormonioterapia com progestágenos⁶¹(C).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes com doença associada que contra-indique a cirurgia (doença cardiopulmonar grave; obesidade mórbida)

É indicado o tratamento exclusivo com radioterapia, mas deve se esperar uma taxa de cura mais baixa^{48,62}(B). Para as pacientes que

não podem ser submetidas a tratamento radioterápico completo pode-se empregar progestágenos em altas doses²⁷(D).

Papel da quimioterapia no tratamento de câncer de endométrio metastático

Não há até o momento um tratamento padrão para pacientes com doença disseminada na cavidade peritoneal e para a doença metastática. Alguns trabalhos com pequeno número de pacientes mostrou melhora da sobrevida em comparação a controles históricos quando se associa a quimioterapia ao tratamento padrão que inclui histerectomia, salpingo-ooforectomia e linfadenectomia seguida de radioterapia⁶³(B).

Os tratamentos combinados demonstraram superioridade em relação aos de droga isolada, mas estes estudos não são prospectivos⁶⁴(B) e os esquemas devem se basear no uso dos quimioterápicos contendo platina⁶⁵(A).

As respostas à doxorubicina são temporárias e observadas em cerca de 1/3 das pacientes com doença metastática⁶⁶(B).

O paclitaxel demonstrou atividade anti-tumoral e tem sido avaliado em alguns ensaios clínicos⁶⁷(B). Outras drogas como a actinomicina D não mostraram atividade suficiente para serem indicadas⁶⁸(B).

Carcinoma endometrial recorrente loco-regional

Para doença recorrente localizada (pelve e gânglios para-aórticos) ou recorrências a distância em alguns sítios, a radioterapia pode ser empregada como uma terapia paliativa efetiva.

A radioterapia pode ser curativa nos casos de recorrência loco-regional e especialmente recorrências vaginais em pacientes não tratadas anteriormente com radioterapia, com taxas de cura de 67%⁶⁹(B).

Em algumas destas situações a cirurgia pode estar indicada (colpectomia, exenteração pélvica)²⁷(D).

Adenocarcinoma seroso papífero e de células claras do endométrio

Estas variantes histológicas são particularmente agressivas. Têm tendência para apresentação em estádios mais avançados e a sobrevida é mais baixa comparada à das pacientes com tumores endometrioides^{70,71}(B).

Visto que a ocorrência de doença extra-uterina é freqüente, e é semelhante à disseminação dos carcinomas de ovário, a cirurgia deve incluir, além da citologia peritoneal, a avaliação de gânglios, histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral e omentectomia, além da citoredução máxima.

Para as pacientes nos estádios I e II, tratadas cirurgicamente com citoredução ótima, a radioterapia externa pode ser suficiente como tratamento adjuvante.

Para as pacientes no estádio II com doença residual, e nos estádios III e IV, o tratamento com quimioterapia pode ser indicado⁷²(B). Dependendo da resposta, a radioterapia dirigida aos sítios de massas tumorais preexistentes deve ser indicada.

SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os objetivos do seguimento pós-tratamento são:

- Verificar a resposta imediata ao tratamento;

- Reconhecimento precoce e tratamento das complicações relacionadas ao tratamento;
- Detecção precoce da persistência da doença, ou sua recorrência⁷³(B).

A consulta de seguimento deve incluir:

- Interrogatório dirigido as queixas compatíveis com persistência ou recorrência;
- Avaliação clínica que inclua exame físico geral, exame ginecológico, toque retal;
- Coleta de citologia vaginal⁷³(B).

Exames de imagem, marcadores tumorais séricos são dispensáveis, a não ser em protocolos de pesquisa, ou quando há indicações específicas derivadas dos exames anteriormente citados (D).

Recomendação para seguimento de paciente de baixo risco quanto à frequência de retornos:

- Trimestrais no primeiro ano;
- Quadrimestrais no 2^o e 3^o ano;
- Semestrais no 4^o e 5^o ano;
- Anuais após o 5^o ano³⁹(D).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 256: 796-800.
2. Kaunitz AM. Oral contraceptive and gynecologic cancer :an update for the 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1171-6.
3. Grady D, Nachtigall RD, Davies TC. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-13
4. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, et al. Effects of oestrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305:1599-605.
5. Fleisher AC, Wheeler JE, Lidsay II, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:70-4.
6. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1021-30.
7. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 53:197-9.
8. Agog Committee on Gynecologic Practice Committee Opinion. Routine cancer screening. Nº 185; 1997. In: The American College of Obstetricians and Gynecologists Women's health care Physician. 2000 Compendium of selected Publications. Washington.: The College; 2000. p. 225-9.

9. Ciatto S, Cicchini S, Bonardi, et al. Ultrasonography surveillance of endometrium in breast cancer patient on adjuvant tamoxifen. *Lancet* 1994; 344:60.
10. Burk JR, Lehman HF, Wolf FS. Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. *N Engl J Med* 1974; 291:191-2.
11. Mitchel H, Gilles G, Medley G. Accuracy and survival benefit of cytological prediction of endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:34-40.
12. Lidor A, Ismajovich B, et al. Histopathologic finding in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:41-3.
13. Brand A, Dubuc-Lissoir J, Ehlen TG, et al. Diagnosis of endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding. SOGC clinical Practice guidelines . Policy Statement. Nº 86; 2000. CMA Infobase - Practice Guidelines.
14. Yancey M, Magelssen D, Demazure A, et al. Classification of endometrial cells on cervical cytology. *Obstet and Gynecol* 1990; 76:1000-5.
15. Chang A, Sandweiss L, Bose S. Cytologically benign endometrial cells in the Papanicolaou smears of postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2001; 80:37-43.
16. ACOG committee opinion: routine cancer screening - Number 185, September, 1997. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59:157-161.
17. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, et al. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:377-80.
18. Wilking N, Isaksson E, von Schoultz E. Tamoxifen and secondary tumours. An update. *Drug Saf* 1997; 16:104-17.
19. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:629-40.
20. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
21. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-94.
22. Goldstein S. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:565-70.
23. O'Connell LP, Fries M, Zeringue E, et al. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:956-61.
24. Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve on the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia of carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 68:4-7.

25. Stovall TG, Ling FW, Morgan PLA. A prospective randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1287-90.
26. Van den Bosch T, Vandedael A, Van Schoubroek D, et al. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:349-52.
27. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:229-37.
28. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1991; 68:2293-302.
29. Gusberg SB. Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:1464-6.
30. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:889-92.
31. Tan KH. FIGO staging for corpus cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992; 99:440.
32. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, et al. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol* 2000; 78:329-35.
33. Massi G, Susini T, Amunni G. Extraperitoneal pelvic lymphadenectomy to complement vaginal operations for cervical and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:27-35.
34. Bar-Am A, Ron IG, Kuperminc M, et al. The role of routine pelvic lymph node sampling in patients with stage I endometrial carcinoma: second thoughts. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:347-50.
35. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Survival comparisons of patients with or without lymph node sampling. *Gynecol Oncol* 1995; 56:29-33.
36. Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH, et al. Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:919-23.
37. Chambers JT, Merino M, Kohorn EI, et al. Uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987; 69:109-13.
38. Lim P, Al Kushi A, Gilks B, et al. Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Cancer* 2000; 91:752-7.
39. British Columbia Cancer Agency. Cancer management manual – gynecology tumor Group- section 3: Endometrium.
40. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. *Cancer* 1995; 75:81-6.
41. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for

- women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. *Cancer* 1996; 77:115-21.
42. Kadar N, Homesley H, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992; 46:145-9.
43. Gehrig P, vanLe L, Olatidoye B, et al. Estrogen receptor status determined by immunohistochemistry as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86:2083-9.
44. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80:139-44.
45. Orr JW, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:777-88.
46. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koger PC, et al. Surgery and post-operative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404-11.
47. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, et al. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol* 1996; 88:280-2.
48. Eltabbakh G, Piver MS, Hempling RE, et al. Excellent long term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:373-80.
49. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, et al. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother Oncol* 1999; 53:37-44.
50. Martin-Hirsch P L, Jarvis G, Kitchener H, et al. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*; 2000.
51. Endometrial cancer (PDQ) treatment – health professionals. CancerNet. National Cancer Institute. Disponível em URL: <http://www.nci.nih.gov>.
52. Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, et al. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:31-4.
53. Nelson G, Randall M, Sutton G, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy *Gynecol Oncol* 1999; 75:211-4.
54. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91:355-9.
55. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological

- risk factors and outcome in clinical stage I na II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.
56. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, et al. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67:56-60.
57. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1736-44.
58. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 1994; 21:100-106.
59. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer: a review of the literature. *Acta Oncol* 1989; 28: 561-6.
60. Kauppila A, Friberg LG. Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma: steroid receptors in the selection of appropriate therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; Suppl 101: 59-64.
61. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1989; 32:1-3.
62. Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, et al. Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:483-8.
63. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. – Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997, 75:1836-41.
64. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:789-91.
65. Seski JC, Edwards CL, Herson J, et al. Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 59:225-8.
66. Cornelison TL, Baker TR, Piver MS, et al. Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:243-8.
67. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecology Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 278-81.
68. Moore DH, Blessing JA, Dunton C, et al. Dactinomycin in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1999; 75:473-5.
69. Ackerman I, Malone S, Thomas G, et al. Endometrial carcinoma relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996; 60:177-83.

70. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17:85-103.
71. Jeffrey JF, Krepert GV, Lotocki RJ. Papillary serous adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1986; 67:670-4.
72. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, et al. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:272-7.
73. Berchuck A, Anspach C, Evans A, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 59:20-4.