Carcinoma Endometrial: Diagnóstico

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Colégio Brasileiro de Radiologia

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011
Participantes: Cairo AA, Urbam L, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 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 EVIDÊNCIA:
A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *(Endometrial Neoplasms OR Endometrial Carcinomas OR Cancer of Endometrium OR Endometrium Carcinoma OR Uterine Neoplasms OR Uterus Cancers) AND Uterine Diseases AND Neoplasm Invasiveness AND Neoplasm Staging AND (Receptors, Estrogen OR Receptor, Estrogen Nuclear) AND (Receptors, Progesterone OR Progesterone Receptors) AND (Tumor Suppressor Protein p53 OR Oncogene Proteins OR Neoplasm Proteins OR Tumor Markers, Biological) AND Biopsy AND (Curettage OR Dilatation and Curettage) AND (Hysteroscopy OR Endoscopies, Uterine OR Uterine Endoscopies OR Uterine Endoscopy OR Endoscopy) AND Ultrasonography AND Blood Flow Velocity AND Magnetic Resonance Imaging.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
- **A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- **B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- **C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- **D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:
Examinar as principais condutas no diagnóstico do carcinoma endometrial de acordo com a evidência disponível.

CONFLITO DE INTERESSE:
Nenhum conflito de interesse declarado.

Introdução

O adenocarcinoma endometrial é o câncer do trato genital feminino com maior incidência nos países industrializados. A ocorrência é predominante após a menopausa, entretanto, entre 20% e 25% dos adenocarcinomas do endométrio são diagnosticados antes da menopausa[1-3](D).

Embora a maioria dos adenocarcinomas do endométrio seja detectada em estadios iniciais, a taxa de mortalidade pela doença não é desprezível. Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres com idade superior aos 50 anos e a letalidade da doença é de 1% a 2% dentre todas as causas de morte por câncer.

O sintoma mais comum é o sangramento vaginal, que costuma se manifestar precocemente. Na eventualidade de o câncer ser diagnosticado logo após o aparecimento do sangramento anormal, em mais de 75% dos casos a doença estará restrita ao útero, será estadio inicial, sendo, portanto, a taxa de cura e prognóstico favoráveis e taxas de sobrevida atingindo 80 a 85% no período de cinco anos[4](D).

O aumento da taxa de incidência em alguns países pode ser explicado, em parte e no caso das mulheres na pós-menopausa, pelo aumento da expectativa de vida, mudança do comportamento reprodutivo e a prevalência de sobrepeso e obesidade[5,6](C). Observa-se também correlação positiva para o surgimento desta neoplasia estados que levam ao hiperestrogenismo, bem como o uso de terapia hormonal[7](B)[8,9](C).

Portanto, nota-se que para o enfrentamento eficaz do adenocarcinoma endometrial o ponto crucial continua sendo a realização do diagnóstico precoce da doença.

1. Quando a mulher deve ser rastreada para diagnóstico de adenocarcinoma do endométrio?

O adenocarcinoma do endométrio é dividido em duas apresentações histológicas e clínicas: o tipo I e o tipo II[10](D). O tipo I tem histologia endometrioide, é de baixo grau de malignidade

e é diagnosticado em estadio inicial. O tipo II tem histologia seroso-papilífera, ou de células claras ou endometrioide de alto grau e é diagnosticado em estadios avançados. O prognóstico do tumor tipo II é pior que o do tipo I[11](D).

O adenocarcinoma endometrial é o câncer genital mais incidente entre as mulheres norte-americanas, ocorrendo mais frequentemente no período perimenopáusico[2,3](D).

Classicamente, este câncer está relacionado ao perfil epidemiológico da faixa etária perimenopáusica, condições relatadas à ação estrogênica, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Mais recentemente foi também associado ao uso de tamoxifeno, entretanto não sendo esta relação de risco completamente estabelecida[12](A)[13,14](D).

A influência dos estrogênios ficou evidenciada nas observações de hiperplasias e ou adenocarcinomas em mulheres portadoras de tumores secretores de estrogênios e, com síndrome dos ovários policísticos e, ao mesmo tempo, foi constatado que a oposição da progesterona protege o endométrio da estimulação estrogênica[15](D).

A obesidade está relacionada com vários cânceres, dentre eles o do endométrio e está emergindo como um claro indicador de risco. Um dos fatores causais, no caso do adenocarcinoma endometrial, é o aumento dos níveis de estrogênio[16](D). O diabete mellitus tem relação causal com o adenocarcinoma e há indicativos de poder ser fator independente de risco, embora haja a associação frequente com o sobrepeso e a obesidade[17](C).

Nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia podem estar relacionadas com efeito estrogênico, sendo manifestação e não fator causal[13,14](D).

Hipertensão arterial parece estar relacionada com comorbidades na faixa etária de maior incidência do adenocarcinoma endometrial[18](C).

Recomendação

A boa prática médica para controle da saúde da mulher na perimenopausa e após a menopausa deve levar em consideração eventuais alterações endometriais, principalmente se estiverem presentes co-morbidades relacionadas à hiperplasia e ao câncer do endométrio. Mulheres com sobrepeso, diabéticas, em uso de tamoxifeno ou hormônios esteroides sexuais, ou com qualquer manifestação de hiperestrogenismo, apresentam maior risco para câncer endometrial que a população normal na mesma faixa etária, e devem realizar exame de rastreamento endometrial por ultrassonografia, de preferência endovaginal, anualmente.

Mulheres que apresentarem sangramento transvaginal anormal de origem endouterina devem realizar rastreamento para adenocarcinoma endometrial, que incluirá amostra para estudo histológico do endométrio.

2. Qual é a melhor conduta para obtenção de amostra do endométrio na suspeita de adenocarcinoma endometrial?

A identificação de adenocarcinoma endometrial é feita por meio do estudo histológico da biopsia do endométrio, realizada geralmente após sangramento transvaginal anormal ou em achado de espessamento endometrial diagnosticado por exame ultrassonográfico, pedido por algum motivo.

A presença na histologia de atipias celulares possibilita o diagnóstico da hiperplasia atípica do endométrio, parecendo ser este o critério de risco mais importante para progressão ao adenocarcinoma endometrial ou mesmo para a coexistência de adenocarcinoma, sendo esta última relatada entre 13% até 43%.

Na suspeita e indicação de biopsia endometrial, o procedimento realizado em ambulatório apresenta vantagens pelo menor custo, praticidade e boa eficácia diagnóstica[19](**D**).

Em tempos passados foi estudada e realizada citologia de lavado endometrial, que caiu em desuso pela insuficiência no diagnóstico.

A retirada de fragmentos endometriais com curetas tipo Novak, Kerkovian ou Duncan pode ser realizada, porém está perdendo terreno para a aspiração endometrial com cânula fina tipo Pipelle, devido este método ser menos doloroso e permitir eficácia diagnóstica similar às curetas específicas[20,21](**B**).

Quando realizada biopsia com resultado negativo para neoplasia maligna e o sangramento persiste, será necessária nova intervenção diagnóstica e, neste caso, a histeroscopia é o método ideal, com vantagem de ser também ambulatorial, porém com o inconveniente de não ser disponível em todos os serviços[22](**D**). O exame permite a realização da biopsia dirigida no local de maior suspeita. Embora seja considerado um exame de excelente eficácia, há casos de falhas no diagnóstico[19](**D**).

Como alternativa à histeroscopia temos a curetagem uterina que apesar de estar perdendo espaço para a primeira, quando utilizada para fins unicamente diagnósticos, apresenta eficácia na obtenção de material para estudo histológico bem como constitui etapa no tratamento do sangramento anormal, na ausência de adenocarcinoma. Acresce o fato de ser o recurso disponível, quando não há acesso ao exame histeroscópico. A curetagem endometrial apresenta-se como melhor método quando comparada à biopsia ambulatorial instrumental para obtenção de material para estudo histológico, exceto a histeroscopia, mas ainda há falhas diagnósticas em um número considerável de casos que pode chegar a 30% dos pacientes portadores de adenocarcinoma[23](**B**).

Recomendação

Na suspeita de adenocarcinoma endometrial ou na necessidade de afastar essa neoplasia, o estudo histológico de amostra do endométrio é necessário e o método mais eficaz para sua obtenção é através da histeroscopia diagnóstica ambulatorial. Não havendo disponibilidade do exame histeroscópico ou sendo o exame de difícil acesso, pode-se realizar a biopsia ambulatorial por meio da aspiração com cânula fina tipo Pipelle ou uso de alguma das curetas específicas, como Novak, Kerkovian ou Duncan.

3. Deve ser pedido estudo imunoistoquímico na amostra histológica endometrial obtida para diagnóstico?

Os estudos moleculares sobre tumores estão possibilitando o aumento do conhecimento sobre a história natural das neoplasias. No caso do adenocarcinoma do endométrio, existem muitos estudos de biologia molecular e têm sido descritas muitas expressões gênicas tumorais.

Dentro dos conhecimentos atuais e de disponibilização para uso nos laboratórios de anatomia patológica, existem os receptores hormonais para estogênios e progesterona e duas expressões de genes que apresentam relações diferenciadas com os dois tipos de adenocarcinoma do endométrio: p53 e PTEN. O gene p53 inativa mutação da célula. Quando sua proteína está expressa, a mutação celular não foi corrigida. A expressão do gene PTEN indica que houve a perda da função do gene por mutação ou deleção. Sua função é supressora de tumores e a perda de um alelo é suficiente para a perda da função, igual ao gene p53.

No adenocarcinoma do endométrio tipo I, endometrioide, o tecido não costuma expressar p53, o que ocorre somente em 5% a 10% dos casos, entretanto, o PTEN está expresso em 55% das vezes. No adenocarcinoma do endométrio tipo II, não endometrioide, a situação se inverte e a expressão p53 ocorre entre 80% a 90% dos casos e PTEN em 11% das vezes[24-26](C).

Nos painéis de estudos imunoistoquímicos mais utilizados, ainda podem ser detectadas no adenocarcinoma do endométrio tipo I maior expressão de K-ras e, no tipo II, a sobre-expressão HER-2/neu.

Os estudos ainda não levaram à definição sobre possibilidade de mudança de condutas na abordagem de pacientes portadoras de adenocarcinoma do endométrio tipo I ou tipo II, embora se saiba que o prognóstico seja diferente. O tratamento, independente de o adenocarcinoma ser endometrioide ou não endometrioide, é a cirurgia radical[27](D).

Recomendação

O diagnóstico de adenocarcinoma endometrial é suficiente para o estabelecimento da abordagem terapêutica, que deverá ser a cirurgia, independente do tipo histológico e caracterizações imunoistoquímicas.

4. Deve ser pedido estudo imunoistoquímico do tumor retirado cirurgicamente para fins de embasar tratamento complementar e para prognóstico?

Somente o adenocarcinoma endometrial tipo I, endometrioide, está associado ao hiperestrogenismo. O protótipo do adenocarcinoma endometrial tipo II é o tipo seroso, embora inclua outras histologias.

A dificuldade diagnóstica consiste no fato de haver tumores híbridos e mistos. Por isso, nem sempre o tumor pode ser classificado como pertencente ao tipo I ou tipo II. A lesão precursora do adenocarcinoma endometrioide é a hiperplasia atípica e do adenocarcinoma seroso é o carcinoma intraepitelial endometrial (CIE), que se desenvolve sobre o endométrio atrófico. Para o carcinoma de células claras ainda não foi identificada lesão precursora[28](D).

O adenocarcinoma tipo I, endometrioide, está associado ao bom prognóstico,

por ter a maioria dos casos diagnosticado em estadio inicial e ser de baixo grau, enquanto o adenocarcinoma tipo II, não endometrioide, se associa ao prognóstico pobre, por ser diagnosticado em estadio mais avançado e ser de alto grau[29](**D**). Entretanto, o valor prognóstico desses dados é limitado, pois em torno de 20% dos adenocarcinomas endometrioides têm recorrências, enquanto metade dos casos dos adenocarcinomas não endometrioides não as apresentam[29](**D**).

Pacientes de alto risco com adenocarcinoma endometrial tipo I têm sido muito bem estudadas, porém para as mulheres tratadas por adenocarcinoma tipo II o papel da terapêutica adjuvante permanece incerta. Para esses casos, os marcadores moleculares podem ajudar na identificação das pacientes de maior risco[30](**D**).

O adenocarcinoma tipo I, endometrioide, expressa receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP). O adenocarcinoma tipo II, não endometrioide, não expressa RE e RP. O adenocarcinoma endometrioide mostra instabilidade satélite, mutação PTEN e K-ras e são infrequentes a mutação p53, perda da expressão p16 e a amplificação HER-2/neu. O adenocarcinoma seroso mostra frequente mutação p53 e perda de expressão p16 e são incomuns a instabilidade satélite e as mutações PTEN e K-ras[25](**C**)[31](**D**).

O carcinoma de células claras tem características imunoistoquímicas distintas dos adenocarcinomas endometrioide e seroso. Ele é imunonegativo para os receptores de estrogênio e progesterona, tem baixa imunorreatividade para p53 e alto índice de proliferação Ki-67. Comparado com o adenocarcinoma seroso há similaridade quanto aos RE, RP e índice de proliferação Ki-67, porém a expressão do p53 é significativamente menor no carcinoma de células claras. Comparado com o adenocarcinoma endometrioide, os RE e RP são significativamente menores no carcinoma de células claras e o índice de proliferação Ki-67 é significativamente maior no carcinoma de células claras. A expressão p53 é maior no carcinoma de células claras quando comparado àquela observada no adenocarcinoma endometrioide, porém sem diferença significativa[32](**C**).

Os estudos imunoistoquímicos do adenocarcinoma endometrial têm demonstrado correlação com o prognóstico. A expressão p53 guarda correlação direta com menor intervalo livre de doença e tempo menor de sobrevida das pacientes[24](**C**). A correlação é significativa também com o tipo histológico não endometrioide, tumor de alto grau e ausência de receptor de progesterona[32](**C**).

Recomendação

O estudo imunoistoquímico da peça operatória de adenocarcinoma endometrial pode ser necessário quando houver dúvida diagnóstica e/ou suspeita de haver tumor misto com finalidade de diagnóstico mais preciso. A detecção de tumor misto poderá implicar em necessidade de terapêutica complementar ou mudança na estratégia da complementação terapêutica.

No entanto, na maioria das vezes o tratamento será realizado balizado em parâmetros clínicos e anatomopatológicos somente.

5. Qual é a importância da síndrome de Lynch para o ginecologista?

A síndrome de Lynch ou câncer colorretal hereditário não polipoide (HNPCC) é uma síndrome de predisposição genética associada a risco aumentado de câncer intestinal e outros tumores, que incluem câncer do cólon, do endométrio e do ovário, razão pela qual a preferência atual é pela denominação de Síndrome de Lynch, apesar de o nome HNPCC continuar em uso[33](C). Aproximadamente 2% a 5% dos cânceres endometriais podem estar associados a uma suscetibilidade genética[34](C).

Embora a síndrome esteja relacionada somente com 1% a 5% dos cânceres de cólon, durante toda a vida o risco de portadores da síndrome apresentar câncer de cólon e reto é de 39% a 54% e o risco de ocorrer câncer do endométrio é de 30% a 61%. Na metade dos casos, o câncer do endométrio ocorrerá antes do câncer do cólon e a idade da mulher será anterior à época da maior incidência do câncer do endométrio[34-36](C).

No caso da suspeição de câncer do endométrio em idades mais precoces, o ginecologista poderá ter um papel importante na identificação da síndrome de Lynch e diagnosticar e tratar o câncer do endométrio que ocorre como componente da síndrome, antes do câncer colorretal[35,36](C).

Na síndrome de câncer familiar, a doença situada no endométrio é componente significativo como critério para inclusão na síndrome de Lynch II e o fato de não ser considerado esse aspecto pode levar ao atraso do diagnóstico da síndrome[35](C).

Diagnosticar o câncer do endométrio em pacientes e a possibilidade de ser componente da síndrome de Lynch é importante para a pessoa e também para a sua família. O rastreamento e as práticas preventivas diminuirão o desenvolvimento de outros cânceres adicionais[34](C). No entanto, ainda não está demonstrado se ações de vigilância diminuem a mortalidade do câncer do endométrio, devendo, portanto, ser o rastreamento individualizado[37](D).

Recomendação

Mulheres com possibilidade de ter câncer familiar podem ser beneficiadas pelo rastreamento para o câncer do endométrio em idade mais precoce, em torno dos 30 anos de idade, pois a metade dos casos de síndrome de Lynch apresenta o câncer de endométrio como primeira neoplasia. Entretanto, ainda não há dados suficientes para o rastreamento sistemático em todos os casos de suspeita de síndrome de câncer familiar e, por isso, a melhor conduta é individualizar os casos que devem ser rastreados.

6. Qual é o papel da ultrassonografia transvaginal no estadiamento do carcinoma endometrial?

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) definiu como cirúrgico o estadiamento do carcinoma endometrial, sendo este realizado através da histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e periaórtica e citologia peritoneal[38,39](D). A profundidade de invasão miometrial apresenta-se como importante fator na predição do comprometimento linfonodal com incidência de metástases nos linfonodos pélvicos e periaórticos em torno de 3% quando

de invasão inferior a 50% do miométrio para mais de 40% na presença de invasão profunda[40,41](C). É importante ressaltar que, o estadiamento clínico pode estar incorreto em 20% dos casos. Sendo assim, métodos diagnósticos que auxiliassem na avaliação pré-operatória da profundidade da invasão miometrial poderiam contribuir no planejamento cirúrgico quanto à necessidade da linfadenectomia pélvica e até na escolha de um método menos invasivo, como a videolaparoscopia.

Estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a profundidade de invasão do miométrio analisou mulheres na faixa etária média de 63 anos (DP= ± 12 anos) e diagnóstico histológico de carcinoma endometrial, submetidas, inicialmente, a ultrassonografia transvaginal e ressonância nuclear magnética e, posteriormente, ao estadiamento cirúrgico. Observou-se que a infiltração miometrial foi corretamente avaliada através do USGTV em 84% dos casos, subestimando 7%, demonstrando, por conseguinte, valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 84%, 83% e 84%, respectivamente. Quanto à RNM, observam-se valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 84%, 81% e 82%, respectivamente, não demonstrando diferença estatisticamente significativa[42](B).

Outro estudo, analisando mulheres na faixa etária média de 53 anos (85% delas na pós-menopausa) portadoras de carcinoma endometrial, comparou a ultrassonografia transvaginal pré-operatória aos resultados pós-operatórios histopatológicos da histerectomia total abdominal e salpingooforectomia bilateral, quanto à profundidade da invasão miometrial, demonstrando valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e razão de verossimilhança de 66%, 71%, 62% e 2,31, respectivamente[43](B).

Recomendação

A USGTV, quando realizada por profissional qualificado, presta-se como método de imagem de baixo custo para avaliação do envolvimento miometrial, com acurácia diagnóstica comparável à RNM, sendo esta última empregada em pacientes onde as imagens ultrassonográficas apresentam-se de baixa qualidade ou comprometidas em virtude da obesidade, presença de miomas, adenomiose ou mesmo retroversão uterina.

7. Qual é o valor do *power doppler*, ou doppler de amplitude, na avaliação do espessamento endometrial para diferenciação diagnóstica das doenças endometriais?

A avaliação da espessura endometrial com o emprego da USGTV tem se apresentado como método de boa acurácia para o diagnóstico de carcinoma endometrial em mulheres apresentando sangramento genital na pós-menopausa. Entretanto, o espessamento endometrial apresenta-se como achado não específico, podendo ser originado a partir de diversos processos, tais como pólipos, hiperplasia e atrofia cística endometrial[44](B). A utilização do color Doppler permite a avaliação da vascularização uterina e endometrial, tornando possível a diferenciação entre doenças benignas e malignas endometriais, entretanto com resultados controversos[45-47](B).

Um estudo prospectivo avaliou mulheres (faixa etária média de 58 anos) apresentando

sangramento genital na pós-menopausa e espessamento endometrial ≥ 5,0 mm, submetidas inicialmente a avaliação do fluxo sanguíneo endometrial através do modo *Power Doppler* e, posteriormente, à curetagem uterina ou histeroscopia com biopsia. Observou-se sensibilidade de 79%, especificidade de 100% e valor preditivo positivo de 100%, para o diagnóstico de carcinoma endometrial com a utilização do padrão A de análise do fluxo (padrão característico de múltiplos vasos à avaliação do *Power Doppler*)[48](A). Utilizando-se do padrão B (padrão característico de único vaso, presente, sobretudo em pólipos endometriais), observaram-se valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo de 89%, 87% e 83%, respectivamente[48](A).

Recomendação

O emprego do mapeamento do fluxo sanguíneo no endométrio espessado por meio do *Power Doppler* em mulheres com sangramento genital na pós-menopausa demonstra ser ferramenta útil na diferenciação de doenças endometriais.

8. Qual é a é acurácia da ultrassonografia transvaginal em excluir carcinoma de endométrio em mulheres com espessura endometrial de 4,0 mm na presença de sangramento na pós-menopausa?

O sangramento genital na pós-menopausa apresenta-se como queixa ginecológica frequente (responsável por cerca de 5% das consultas ginecológicas no climatério)[49](D). Além disto, é o principal sintoma do carcinoma de endométrio (aproximadamente 90% das mulheres com carcinoma endometrial apresentam queixa de sangramento genital como primeiro sinal desta neoplasia)[50](A)[51](B). Entretanto, apenas 10% a 15% das mulheres com sangramento genital na pós-menopausa apresentam de fato o carcinoma endometrial[52](B). A curetagem uterina ainda é considerada como padrão ouro para a investigação do sangramento na pós-menopausa, apesar de ser procedimento invasivo e com falhas diagnósticas que podem variar de 10% a 25%[53](B). A histeroscopia diagnóstica permite a visibilização direta da cavidade uterina, possibilitando, por conseguinte, a realização de biopsia dirigida. Apresenta-se como método bem tolerado e com elevado valor preditivo, apesar de ser invasivo e associado a taxa de 3% de resultados falso-negativos[54](B). Por outro lado, a ultrassonografia, além de permitir boa definição da interface endometrial-miometrial, possibilita a visibilização da cavidade endometrial, entretanto, sua confiabilidade em obter o diagnóstico de doença apresenta-se diretamente relacionada ao valor de *cut-off* do eco endometrial.

Em estudo prospectivo, avaliando-se mulheres com média etária de 62 anos e queixa de sangramento genital na pós-menopausa, submetidas inicialmente a USGTV e, posteriormente, a histeroscopia com biopsia, observou-se que mediante espessura endometrial de 4,0 mm, os valores de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo para detecção de carcinoma endometrial foram, respectivamente, 100%, 46% e 100%. Ao se associar a histeroscopia à USGTV, os resultados

de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo foram 100%, 91,7% e 100%, respectivamente[55](B).

Recomendação

A USGTV apresenta-se como método de boa acurácia para a detecção de doença endometrial, devendo ser usado como exame de primeira linha mediante o sangramento genital na pós-menopausa. Na presença de espessura endometrial ≤ 4,0 mm, não há necessidade da realização da histeroscopia, a não ser que existam fatores de risco para o carcinoma endometrial ou na recorrência do sangramento.

9. Qual é o valor do PET/CT na detecção de linfonodos pélvicos e periaórticos comprometidos nas pacientes portadoras de carcinoma endometrial?

Como dito anteriormente, a ocorrência de metástases em linfonodos apresenta-se como importante fator prognóstico para o câncer de endométrio, sendo que as taxas de sobrevida apresentam-se significativamente reduzidas na presença destas[56](C). A abordagem cirúrgica dos linfonodos (linfadenectomia) e subsequente avaliação histopatológica apresenta-se como padrão para avaliação da ocorrência de metástases nos linfonodos. Entretanto, além de ser abordagem especializada e de elevado custo, prolonga o tempo cirúrgico, submetendo a paciente a procedimento associado a elevada morbimortalidade. Sendo assim, técnicas pré-operatórias não invasivas e capazes de diagnosticar a possibilidade de comprometimento metastático linfonodal tornam-se de grande benefício, poupando a paciente de procedimentos desnecessários e diminuindo a morbiletalidade.

Tanto a TC, quanto a RM têm sido largamente utilizadas para a avaliação do envolvimento metastático linfonodal, sendo este identificado, sobretudo, pela morfologia do linfonodo. Entretanto, tal abordagem demonstra baixa sensibilidade (variando de 18% a 66%), evidenciando a possibilidade da não detecção de metástases em linfonodos de tamanho normal[57,58](B). Em contraste à morfologia, a tomografia com emissão de pósitrons (PET), utilizando-se do ^{18}F-FDG (18-flouro-2-deoxi-D-glicose), sinaliza para característica funcional dos tumores malignos através do aumento do metabolismo da glicose[59](D). A integração da tomografia ao PET tornou possível a aquisição de imagens anatômicas e funcionais simultaneamente, possibilitando a localização de áreas suspeitas[60](B)[61](C).

Avaliando-se mulheres com média etária de 56 anos, portadoras de carcinoma endometrial submetidas inicialmente à avaliação pelo PET/CT, sendo subsequentemente submetidas à terapia cirúrgica (histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral e/ou linfadenectomia pélvica e periaórtica) e avaliação histopatológica, observaram-se valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 53,3%, 99,6%, e 97,8%, respectivamente[62](B).

Em outro estudo, comparando-se a RM e o PET/CT, ambos realizados no pré-operatório de mulheres com média etária de 52 anos portadoras de carcinoma de endométrio (40% das pacientes no estadio I) e submetidas a procedimento cirúrgico (padrão para o

estadiamento do carcinoma endometrial), não se observou diferenças significativas entre os dois exames com relação à sensibilidade, especificidade e acurácia (46,2% *versus* 69,2%; 87,9% *versus* 90,3% e 83,9% *versus* 88,3%, respectivamente)[63](B).

Recomendação

O PET/CT demonstra moderada sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção pré-cirúrgica de metástases linfonodais, não substituindo, portanto, o estadiamento cirúrgico para o carcinoma de endométrio.

Referências

1. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. J Obstet Gynaecol Res 2008;34:776-83.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. CA Cancer J Clin 2009;59:225-49.

4. Rose PG. Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996;335:640-9.

5. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potischman N, Kurman RJ, Berman ML, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. Mod Pathol 1997;10:963-8.

6. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2:321-7.

7. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. Lancet 1997;349:458-61.

8. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. Obstet Gynecol 1998;91:35-9.

9. Green PK, Weiss NS, McKnight B, Voigt LF, Beresford SA. Risk of endometrial cancer following cessation of menopausal hormone use (Washington, United States). Cancer Causes Control 1996;7:575-80.

10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15:10-7.

11. Fader AN, Boruta D, Olawqiye AB, Gherig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. Curr Op Obstet Gynecol2010;22:21-9.

12. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. Gynecol Oncol 1974; 2:122-9.

13. Purdle DM, Green. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2001;15:341-54.

14. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P -1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-62.

15. Pickar JH. The endometrium - from strogens alone to TSECs. Climnateric 2009;12:463-77.

16. Anderson AS, Caswell S. Obesity management-an opportunity for cancer prevention. Surgeon 2009;7:282-5.

17. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Montella M, Zucchetto A, Pellucchi C, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. Br J Cancer 2007;97:995-8.

18. Safina NS, Urmancheeva AF, Tomilin NV, Krishen OV, Aksenenov NL, Kazakov VI, et al. Parameters of lipid metabolism and polymorphism of apolipoprotein a1 and angiotensin-converting enzyme genes in patients with endometrial carcinoma. Vopr Onkol 2000;46:54-7.

19. Shapley M, Redman CW. Endometrial sampling and general practice. Br J Gen Pract 1997;47:387-91.

20. Tanriverdi HA, Barut A, Gün BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? Med Sci Monit 2004;10:CR271-4.

21. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1991;77:954-6.

22. Agostini A, Collette E, Provansal M, Estrade JP, Blanc B, Gamerrre M. Good practice and accuracy of office hysteroscopy and endometrial biopsy. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008;37 (Suppl8):S343-8.

23. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. Obstet Gynecol 2009;114:523-9.

24. Lee EJ. Kim TJ, Kim DS, Choi CH, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial câncer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. Gynecol Oncol 2010;116:533-8.

25. Bonfitto VL, Ângelo Andrade LA. p53 estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. São Paulo Med J 2003;121:163-6.

26. Kounelis S, Kapranos N. Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. Mod Pathol 2000;13:379-88.

27. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005;366:491-505.

28. Schmidt D. Endometrial carcinomas and precursor lesions - new aspects. Pathologie 2009;30:261-7.

29. Engelsen IB, Akslen LA, Salvesen HB. Bilogic markers in endometrial cancer treatment. APMIS 2009;117:693-707.

30. Lu KH. Management of early-stage endometrial cancer. Smin Oncol 2009; 36:137-44.

31. Lax SF. Dualistic model of molecular pathogenesis in endometrial carcinoma. Zentralbl Gynakol 2002;124:10-6.

32. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, KI-67, estrogen, and progesterone receptor expression. Hum Pathol 1998;29:551-8.

33. Soliman PT, Broadkus RR, Schmeler KM, Daniels MS, Gonzáles D, Slomovitz BM, et al. Women with syncronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? J Clin Oncol 2005;23:9344-50.

34. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. Cancer Control 2009;16:14-22.

35. Hakala T, Mecklin JP, Forss M, Järvinen H, Lehtovirta P. Endometrial carcinoma in the cancer family syndrome. Cancer 1991;68:1656-9.

36. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen B, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyoposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol 2005;105:569-74.

37. Brown GJ, John DJ, Macrae FA, Aittomäki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. Gynecol Oncol 2001;80:346-9.

38. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet 1999;65:243-9.

39. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-4.

40. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984;63:825-32.

41. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987;60(8 Suppl):2035-41.

42. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:560-6.

43. Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet 2008;277:495-9.

44. Chan FY, Chau MT, Pun TC, Lam C, Ngan HY, Leong L, et al. Limitations of

transvaginal sonography and color Doppler imaging in the differentiation of endometrial carcinoma from benign lesions. J Ultrasound Med. 1994;13:623-8.

45. Campbell S, Bourne T, Crayford T, Pittrof R. The early detection and assessment of endometrial cancer by transvaginal colour Doppler ultrasonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;49:44-5.

46. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic S, Zudenigo D, Kupesic S, Predanic M. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1597-603.

47. Sheth S, Hamper UM, McCollum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ. Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? Radiology 1995;195:661-5.

48. Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JA, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:583-8.

49. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. J Obstet Gynaecol. 2004;24(7):736-41.

50. Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, Brookes ST, Smith PA. A randomized controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:1259-64.

51. Giusa-Chiferi MG, Gonçalves WJ, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Bortoletto CC, de Lima GR. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. Int J Gynaecol Obstet 1996;55:39-44.

52. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Greco P, Vimercati A, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. Maturitas 1999;33:139-44.

53. Büyük E, Durmusoglu F, Erenus M, Karakoç B. Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:419-22.

54. Haller H, Matecjcic N, Rukavina B, Krasevic M, Rupcic S, Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. Int J Gynaecol Obstet 1996;54:155-9.

55. Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, Falcão F, Dias I, Silva T, et al. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding: a prospective study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:856-62.

56. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphvascular space involvement-a

prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1991;42:142-5.

57. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH,Jacobs I, Reznek RH. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. Int J Gynecol Cancer 2007;17:188-96.

58. Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K, Sato N, Kataoka A, Imaishi K, et al. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging. J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995) 1995;21:551-6.

59. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. Radiographics 2003;23: 315-40.

60. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003;44: 1200-9.

61. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 2000;41:1369-79.

62. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. AJR Am J Roentgenol 2008;190:1652-8.

63. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. Gynecol Oncol 2008;108:486-92.