

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

CA 125 e p53 NO PRÉ-OPERATÓRIO DA NEOPLASIA DE ENDOMÉTRIO E SEU
VALOR PREDITIVO PARA DOENÇA LINFONODAL

MÁRCIA LUIZA MONTALVÃO APPEL BINDA

Orientadora: Profa. Dra. Maria Celeste O.
Wender

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do título
de Doutora.

Porto Alegre, janeiro de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

Appel, Márcia
CA 125 e p53 no pré-operatório da neoplasia de
endométrio e seu valor preditivo para doença
linfonodal / Márcia Appel. -- 2014.
72 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. carcinoma de endométrio. 2. metástase
linfonodal. 3. p53. 4. CA 125. 5. biópsia
endometrial. I. Wender, Maria Celeste Osório, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Pedro, Maria Eduarda e Artur, que aprenderam a me dividir, desde cedo, com pacientes e livros. Iluminam a minha vida e me ensinam a amar sem limites.

Ao meu marido Vítor - companheiro constante, ouvinte atento e porto seguro para as turbulências do meu espírito - o meu infinito amor.

Ao meu pai e à minha mãe, que me estimularam, através de suas atitudes, a transpor limites e a ter a eterna inquietude dos que buscam mais.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Maria Celeste, que me acolheu em um momento de extrema importância, me estimulou à finalização do trabalho e, acima de tudo, me ofereceu a segurança e a experiência necessárias para transpor este desafio.

À Professora Lúcia Kliemann, grande amiga e ouvinte atenta, tranquilizadora das minhas angústias e, além disto, fundamental para a finalização desta tese.

À Professora Marcelle Cerski pelo prestimoso auxílio na leitura das lâminas.

Ao Professor Edison Capp, colaborador crítico do meu trabalho.

À Dra. Heleusa Mônico, minha mestra. Ao longo de 20 anos, continua a brindar-me com seus ensinamentos profissionais e com sua amizade. Tantas palavras de incentivo, apoio incondicional e disponibilidade. Experiência em momentos decisivos. Cirurgiã maravilhosa. Anos dedicados à oncologia genital e, agora, desfruta do seu trabalho reconhecido. Sem dúvida, amiga imprescindível.

Ao Professor Ricardo dos Reis, meu grande amigo e orientador. Colega de tantos anos, dividimos tantos momentos de trabalho. Agora, envolvido em desafios maiores, mas sempre presente no coração de todos nós, colegas da Oncogenital. Que os nossos caminhos profissionais possam se cruzar novamente.

Ao Dr. Valentino Magno, querido amigo. Aceitou o desafio de trabalhar junto à equipe de Oncogenital. Sempre atencioso e disponível. Ao longo destes últimos meses, por várias vezes, trabalhou por mim, permitindo que eu finalizasse este trabalho.

A todos os residentes da Ginecologia e Obstetrícia pelo trabalho diário, dedicado a assistir nossas pacientes, confortá-las e nos ajudar a tornar o trabalho rotineiro, com pacientes oncológicas, mais leve e emocionalmente suportável.

" Crescer custa, demora, esfolta, mas compensa. É uma vitória secreta, sem testemunhas. O adversário somos nós mesmos."

Martha Medeiros

RESUMO

Introdução: o carcinoma de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais comuns nos países industrializados. O tratamento desta doença é primariamente cirúrgico. Segundo a normatização da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), a cirurgia ideal consiste na realização de hysterectomia total, anexectomia bilateral, linfadenectomia retroperitoneal e coleta de citologia peritoneal. No entanto, a realização sistemática da linfadenectomia tem sido contestada. Alguns centros de referência acreditam que deva ser realizada apenas em um grupo de pacientes com alto risco para disseminação linfática da doença. O desafio é encontrar marcadores pré-operatórios que possam ser preditivos da presença de doença linfonodal e, assim, virem a ser utilizados para a definição da necessidade da linfadenectomia. **Objetivos:** verificar se a expressão imuno-histoquímica (IMH) positiva da p53 na amostra endometrial diagnóstica e, se o valor sérico do CA 125 obtido no tempo pré-operatório, podem ser efetivos para prever a presença de doença linfonodal. **Métodos:** um estudo transversal retrospectivo foi realizado. Foram incluídas 111 pacientes com carcinoma de endométrio submetidas a hysterectomia com anexectomia bilateral e linfadenectomia com ou sem citologia peritoneal. Noventa pacientes apresentavam CA 125 pré-operatório e 73, a avaliação da p53. Cinquenta e quatro pacientes apresentavam as duas variáveis em combinação. Foram estabelecidas as associações entre o valor de CA 125 e da expressão IMH da p53 com o envolvimento linfonodal. Uma curva ROC foi construída para identificar o valor de CA 125 com melhor Sensibilidade (S) e Especificidade (E) para doença linfonodal. **Resultados:** encontramos uma incidência de metástase linfonodal de 11,7%. Um ponto de corte de CA 125 ≥ 27 U/ml foi considerado o de melhor S (84,6%), E (70,9%), Valor Preditivo Positivo (VPP 32,4%) e Valor Preditivo Negativo (VPN 96,6%) para doença linfonodal. A associação do CA 125 com a expressão positiva da p53 aumentou o VPP para 38,5%. O CA 125 ≥ 27 U/ml associado a tumores G3 ou não endometrioides apresentou o maior VPP para metástase em linfonodos (66,7%). Por outro lado, quando o CA 125 foi < 27 U/ml e a expressão IMH para p53 foi negativa, a S e o VPN foram de 100%, podendo excluir a presença de doença linfonodal. **Conclusão:** o uso do CA 125 em associação com

o grau e o tipo histológico oferece a melhor E e VPP para doença linfonodal. O resultado negativo do CA 125 e da expressão para p53 podem ser utilizados para excluir a presença de doença linfonodal.

Palavras-chave: carcinoma de endométrio, metástase linfonodal, p53, CA 125, biópsia endometrial.

ABSTRACT

Introduction: endometrial carcinoma is one of the most common gynecological malignancies in industrialized countries. The treatment of this disease is primarily surgical. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics surgery ideal consists in performing total hysterectomy, bilateral adnexectomy, retroperitoneal lymphadenectomy and peritoneal cytology. However, the systematic lymphadenectomy has been disputed, and should only be performed in a group of patients at high risk of lymphatic spread of the disease. The challenge is to find preoperative markers that may be predictive of the presence of lymph node disease and thus come to be used to determine the necessity of lymphadenectomy. **Objectives:** to determine whether the positive immunohistochemical expression (IMH) of p53 in diagnostic endometrial sample and, if the value of serum CA 125, obtained during pre-operative, can be effective to predict the presence of lymph node disease. **Methods:** a cross-sectional study was conducted. The final sample consisted of 111 patients with endometrial carcinoma undergoing hysterectomy with bilateral adnexectomy and lymphadenectomy with or without peritoneal cytology. Ninety two patients had preoperative CA 125 and 73, evaluation of p53. Fifty four patients had both variables in combination. Associations have been established between the value of CA 125 and IMH expression of p53 with lymph node involvement. A ROC curve was constructed to identify the value of CA 125 with better sensitivity (S) and specificity (E) for lymph node disease. **Results:** we found an incidence of lymph node metastasis of 11,7 %. A cutoff CA 125 ≥ 27 U / ml was considered the best S (84.6 %), E (70.9 %), Positive Predictive Value (PPV 32.4%) and Negative Predictive Value (NPV 96.6%) for lymph node disease. The combination of CA 125 with positive expression of p53 increased the PPV to 38.5 %. CA 125 ≥ 27 U/ml associated with G3 tumors or not endometrioid tumors had the highest predictive value for lymph node metastasis (66.7%). On the other hand, when the CA 125 was < 27 U/ml and immunohistochemistry expression was negative for p53, S and NPV were 100 % and can exclude the presence of lymph node disease. **Conclusion:** the use of CA 125 in association with the grade and histological type offers the best E and PPV for lymph node disease. The negative result of CA 125 and p53 expression can be used to exclude lymph node disease.

Keywords: endometrial carcinoma, lymph node metastasis, p53, CA 125, endometrial biopsy,

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Palavras-chave e artigos localizados no Pubmed.....	15
Figura 2. Palavras-chave e artigos localizados no Lilacs.....	16
Figura 3. Tipos histológicos dos Carcinomas Endometriais.	21
Figura 4. Sistema de Estadiamento Cirúrgico da Neoplasia Endometrial.	23

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS- *American Cancer Society*

AE – adenocarcinoma endometriode

ANE- adenocarcinoma não endometriode

CC – células claras

Cols. – colaboradores

DNA – ácido desoxirribonucléico

E – especificidade

Est. – estágio

ECR – ensaios clínicos randomizados

Fase G1 – *gap* 1 ou intervalo 1: fase de repouso

Fase S – fase de síntese protéica

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

G – grau de diferenciação tumoral

G1 – bem diferenciados

G2 – moderadamente diferenciados

G3 – pouco diferenciados

GOG – *Gynecologic Oncology Group*

i.e. – isto é

IMH– imuno-histoquímica

Kda – kilodaltons

MCP – morte celular programada

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

p.e. – por exemplo

PCR – reação em cadeia da polimerase

PS – papilar seroso

S – sensibilidade

TH – terapia hormonal

VPN – valor preditivo negativo

VPP – valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Estratégias de busca da informação.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Incidência e características epidemiológicas do carcinoma de endométrio	17
2.2 Tipo e subtipo Histológico	20
2.3 Avaliação da extensão da doença (estadiamento).....	22
2.3.1 O papel da linfadenectomia retroperitoneal.....	24
2.4 Variáveis pré-operatórias atualmente utilizadas para predizer a presença de doença linfonodal e/ou extrauterina	28
2.5. Novas variáveis pré-operatórias utilizadas para predizer a presença de doença linfonodal e/ou extrauterina	30
2.5.1. CA 125	30
2.5.2 Gene e proteína p53	32
2.5.3 O uso da associação da expressão imuno-histoquímica da p53 e do valor sérico do Ca 125 obtidos no pré-operatório e o seu valor preditivo para a doença linfonodal.....	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 Principal	38
3.2 Secundário	38
4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA	39
5 ARTIGO EM INGLÊS	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais comuns. No Brasil, em que pese a inadequação das notificações epidemiológicas, ocupa a quinta posição entre todos os tumores que ocorrem na mulher, ficando atrás das lesões de mama, colo uterino, cólon e estômago. Nos Estados Unidos é a neoplasia genital mais prevalente.

Os marcadores prognósticos tradicionalmente utilizados para prever o curso clínico da neoplasia endometrial incluem o tipo histológico, o grau de diferenciação tumoral, profundidade de invasão miometrial, doença linfonodal e estágio.

A maioria das mulheres (75-88%) com carcinoma endometrial tem doença em estágio inicial no momento do diagnóstico. Em razão disso, o prognóstico destas pacientes é bom, com uma taxa de sobrevivência em cinco anos de 80 a 85%. No entanto, a constatação de que 15 a 20% destas pacientes, com doença aparentemente curável, apresentarão recidiva e morte, permite especular sobre a existência de fatores adicionais que possam estar relacionados a risco de progressão e disseminação da doença.

Existe um debate contínuo sobre qual a extensão do tratamento cirúrgico no carcinoma de endométrio. Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) todas as pacientes deverão ser submetidas à linfadenectomia retroperitoneal (pélvica e para-aórtica) além do procedimento padrão, histerectomia e anexectomia bilateral. No entanto, estudos randomizados recentes têm demonstrado ausência de benefício terapêutico na realização da linfadenectomia em pacientes com baixo risco de disseminação linfática de doença.

A avaliação pré-operatória atualmente utilizada, que inclui tipo histológico e grau tumoral, não é acurada para separar pacientes em baixo e alto risco para metástase linfonodal. A inclusão de outras variáveis pode vir a auxiliar na categorização destes grupos. Entre estas, especula-se que a dosagem sérica de CA 125, obtida em tempo pré-operatório, e a expressão imuno-histoquímica da proteína p53, avaliada na amostra endometrial, possam ser utilizadas na determinação da doença além do útero, mais especificamente, na área linfonodal.

1.1 Estratégias de busca da informação

Foram utilizados para busca de periódicos, as seguintes bases de dados:

- Pubmed ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed));
- Lilacs ([http:// www.lilacs.bvsalud.org](http://www.lilacs.bvsalud.org)).

Foram selecionados os artigos que apresentavam dados sobre epidemiologia e aspectos histológicos e da carcinogênese da neoplasia endometrial, além de marcadores pré-operatórios e prognósticos. Especificamente selecionamos artigos sobre CA 125 e doença linfonodal e uso da IMH na neoplasia endometrial (especificamente a imunopositividade para p53) tanto na amostra endometrial quanto na peça uterina. Por último, tentamos localizar estudos que combinassem estas duas variáveis pré-operatórias.

Figura 1 – Palavras-chave e artigos localizados no Pubmed

Palavras-chave utilizadas	Nº de artigos localizados
Endometrial carcinoma	25282
Endometrial carcinoma and lymph node metastasis	1160
Endometrial carcinoma and p53	867
p53 in endometrial biopsy	63
p53 in curettage and endometrial carcinoma	25
Preoperative CA 125 and endometrial carcinoma	77
CA 125 and p53 in endometrial cancer	11

Figura 2 – Palavras-chave e artigos selecionados no Lilacs

Palavras-chave utilizadas	Nº de artigos localizados
Carcinoma endometrial	356
Carcinoma endometrial e metástase para linfonodos	1
p53 e carcinoma de endométrio	1
p53 e biópsia endometrial	2
p53 e curetagem	0
CA 125 e carcinoma de endométrio	0
CA 125 e p53 no carcinoma de endométrio	0

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Incidência e características epidemiológicas do carcinoma de endométrio

O carcinoma de endométrio é a neoplasia do trato genital inferior feminino mais comum nos Estados Unidos. Cerca de 49560 novos casos são esperados para 2013 e 8190 mulheres morrerão em decorrência da doença (1). De acordo com a *American Cancer Society (ACS)*, é o quarto câncer mais comum em mulheres, atrás das lesões de mama, pulmão e cólon. Representa 6% de todas as neoplasias malignas que ocorrem em mulheres. As maiores taxas de incidência estão nos países da Europa, Estados Unidos, Canadá, Argentina e Austrália e variam de 7 a 22,8 casos por 100.000 mulheres (2). A probabilidade de uma mulher vir a desenvolver câncer de endométrio ao longo da vida é de 1:38. Mulheres brancas têm maior risco, cerca de 2,7% ou 1:37 e mulheres negras têm risco inferior, cerca de 2,06% ou 1:49.(3)

No Brasil, apesar do incremento na qualidade da informação sobre morbidade e mortalidade por câncer obtido nos últimos anos, os dados epidemiológicos estão longe do ideal. Calcula-se que o carcinoma endometrial seja responsável por 3% de todas as neoplasias diagnosticadas na mulher, vindo atrás dos tumores de pele, mama, colo uterino, cólon e estômago. Estima-se uma incidência de 4,5 a 13,3 casos novos/100.000 mulheres/ano (2, 4, 5). Segundo dados do Departamento de Ginecologia do Hospital AC Camargo de São Paulo, na década de 80, o câncer de corpo uterino estava presente em 10% dos casos atendidos na instituição e, na década de 90, foi identificado em 25% dos casos (6).

A neoplasia endometrial afeta principalmente pacientes no período peri e pós-menopáusico, com idade entre 50 e 65 anos. Cerca de 5% dos casos ocorrem em mulheres com idade inferior a 40 anos e 20 a 25% são diagnosticados antes da menopausa. Produz, precocemente, sangramento vaginal anormal, especialmente pós-menopáusico .

Incluem-se, entre fatores de risco para a neoplasia endometrial, o uso de terapia hormonal (TH) com estrogênio isolado, obesidade, diabetes *mellitus*,

nuliparidade e menopausa tardia (acima de 52 anos). Situações que diminuem a exposição ao estrogênio ou aumentem os níveis de progesterona (p.e., TH combinada - estrogênio e progestagênio - tabagismo, anticoncepcional hormonal combinado, ovulação) podem ser consideradas como protetoras. A história familiar ou pessoal de câncer colorretal não polipoide pode configurar um risco hereditário de desenvolver câncer de endométrio. Observa-se também aumento de risco em mulheres usuárias de tamoxifeno (7, 8). Mulheres residentes em países ocidentais desenvolvidos, com alto nível socioeconômico, com dieta rica em lipídios, especialmente gordura animal, são mais expostas a esta neoplasia. Estudos nacionais mostram que pacientes com tumor endometrial apresentam, entre as suas características epidemiológicas, índice de massa corporal acima de 25kg/m^2 (73,8 a 78,5% dos casos), obesidade (21,35 a 48,5%), hipertensão arterial sistêmica (41,7 a 73,3%) e diabetes *mellitus* (16,5 a 21,35%) (9-11).

Na literatura americana, a maioria das pacientes (75 – 88%) com carcinoma endometrial apresenta-se, ao diagnóstico, com doença em estágio (Est.) I (tumor restrito ao corpo uterino), com taxa de sobrevida de 80 a 85% (12). Esta taxa cai para 50 a 60% para doença em Est. II, 15 a 25% em Est. III e valores ainda mais baixos no Est. IV (estadiamento conforme a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 1988) (13). Parkin e cols. (14) relataram índices de sobrevida global (sobrevida em 5 anos) variável conforme os países analisados: 84% nos Estados Unidos, 72% nos países europeus e 69% em países em desenvolvimento. No Brasil, um estudo de base hospitalar realizado no município de Porto Alegre, encontrou sobrevida global em dois e cinco anos de 90,1% e 81,4%, respectivamente. A taxa de sobrevida em 5 anos relacionada ao estadiamento foi de 87,7% para o Est. I, 83,3% para o Est. II e 48% para o Est. III (FIGO, 1988) (15). Outro estudo nacional, realizado no início da década de 90 no município do Rio de Janeiro, encontrou uma taxa de sobrevida global em 3 anos de 74% (16).

Segundo dados do portal de vigilância epidemiológica da ACS, a taxa global de mortalidade por câncer de endométrio permanece estável desde o início da década de 70, com cerca de 8 mortes para cada 100.000 mulheres. O risco de morte por câncer de endométrio é maior em mulheres negras, cerca de 0,81% ou 1:124 casos, em comparação com mulheres brancas 0,50% ou 1:200 casos (17). Entre as possíveis explicações para isto incluem-se: retardo diagnóstico,

consequente à desinformação e dificuldade de acesso aos serviços médicos, reflexo de um nível socioeconômico mais baixo (18); maior incidência de tumores endometriais de pior prognóstico (por exemplo (p.e.), tipo não endometrióide) e alterações biomoleculares (isto é (i.e.), expressão de p53 e HER-2/neu, aneuploidia e alto índice proliferativo) (19). Apesar disto, em estudo realizado com mulheres brasileiras, a cor de pele não se mostrou estatisticamente associada a risco de óbito, embora tenha sido observada sobrevida inferior nas pacientes não brancas na análise não ajustada, no modelo multivariado (20). Deve-se, no entanto, destacar que a miscigenação étnica presente no país dificulta uma classificação padronizada da cor de pele.

Várias variáveis prognósticas têm sido utilizadas para prever o curso clínico das pacientes com neoplasia endometrial. Estas podem ser convenientemente divididas em clínicas e patológicas.

Entre as variáveis clínicas, a idade é uma variável prognóstica importante. O *Gynecologic Oncology Group* (GOG) reportou taxas de sobrevida em 5 anos, para doença em Est. I e II, que variam com a idade: 96% até os 50 anos, 87,3% dos 51 aos 60 anos, 78% dos 61 aos 70 anos, 70,7% dos 71 aos 80 anos e de 53,6% para pacientes com mais de 80 anos (21). Estudos clássicos demonstraram que mulheres mais jovens tendem a ter lesões mais bem diferenciadas do que as idosas. Christopherson e cols. (22) reportaram uma taxa de sobrevida em 10 anos de 95% para mulheres com idade inferior a 50 anos e com doença no Est. I. Os mesmos autores relataram que mulheres idosas têm tumores endometriais mais indiferenciados e em estágio mais avançado quando comparadas a pacientes mais jovens (23).

As variáveis patológicas são obtidas, primariamente, através do fragmento endometrial diagnóstico e complementadas pela análise do espécime cirúrgico. Classicamente são definidas pelo tipo histológico, grau de diferenciação tumoral, profundidade de invasão miometrial e estadiamento cirúrgico (24).

2.2 Tipo e subtipo Histológico

A maioria dos carcinomas endometriais são adenocarcinomas. Estes são classificados como de tipo endometriode (AE) e não endometriode (ANE), sendo o primeiro o mais comum (57 a 80% dos casos) (figura 1) (13, 25). Os AE apresentam índices de sobrevida mais elevados (13).

O tumor adenoescamoso ou adenocarcinoma com diferenciação escamosa maligna, originalmente uma variante histológica do AE, é objeto de discussão ao longo dos anos. Tem sido aceito que o prognóstico desta lesão está relacionado ao grau de diferenciação do elemento glandular, não sendo necessário situá-lo como tipo especial de carcinoma. No entanto, sabe-se, pelas observações clínicas, que o tumor adenoescamoso tem pior prognóstico que as lesões endometrioides. Desta forma, em vários estudos, é incluído na categoria dos ANE (26-29).

Entre os ANE, destacam-se o papilar seroso (PS) e o de células claras (CC). O primeiro, reconhecido como um subtipo histológico distinto por Lauchlan (30), perfaz 3 a 10% dos carcinomas endometriais. O carcinoma de CC, que pode coexistir com os tumores PS, mas que também é definido como uma entidade isolada, representa 0,8 a 5,5% dos casos. Têm uma evolução mais agressiva e prognóstico mais reservado, mesmo em estádios iniciais. Taxas de sobrevida em cinco anos para pacientes com tumores em Est. I e II variam de 42 a 68% nos subtipos PS e CC e 75 a 87% no AE (31).

A partir da publicação de Bokhman e cols. (32), em 1983, dois tipos de carcinoma de endométrio foram reconhecidos, utilizando-se critérios microscópicos, comportamento clínico e epidemiologia. Hoje, a estas diferenças foram acrescentadas outras, de natureza biomolecular. O carcinoma de endométrio tipo 1 caracteriza-se por tipo histológico endometriode, baixo grau tumoral, estádios iniciais, frequente associação com hiperplasia endometrial, ambiente com hiperestrinismo, positividade para receptores hormonais e prognóstico favorável. Ao contrário, o tipo 2 não se associa à estimulação estrogênica, tem como lesão precursora o carcinoma intraepitelial, não expressa receptores hormonais, seu tipo histológico é não endometriode, alto grau tumoral, estágio avançado e prognóstico

adverso. Do ponto de vista molecular, os tumores tipo 1 são usualmente associados com instabilidade microssatélite e mutações no gene supressor tumoral PTEN, CTNB1 (beta-catenina), k-RAS e PIK3 CA. Os tumores tipo 2 tipicamente apresentam mutações no gene TP53. É possível que alguns tumores não possam ser enquadrados claramente dentro de uma das duas categoria, assim como alguns casos do tipo 1 possam, durante o processo de carcinogênese, adquirir características próprias do grupo 2 (13, 32-34) .

Figura 3. Tipos histológicos dos Carcinomas Endometriais.

<p><i>Carcinomas Endometriais</i></p> <p>Adenocarcinoma endometriode</p> <ul style="list-style-type: none">• Típico• Adenoacantoma• Adenoescamoso <p>Adenocarcinoma não endometriode</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinoma de células claras• Carcinoma papilar seroso• Carcinoma secretor• Carcinoma mucinoso• Carcinoma indiferenciado• Carcinoma misto
--

2.3 Avaliação da extensão da doença (estadiamento)

De acordo com a recomendação da FIGO de 1988, revisada em 2009, a neoplasia endometrial deve ser tratada e estadiada cirurgicamente (Figura 2). Isto significa que o conhecimento da real extensão da doença somente se dá após a intervenção cirúrgica. A importância deste procedimento tornou-se evidente a partir dos anos 70, quando foram publicados os resultados dos primeiros trabalhos que utilizavam, além da histerectomia, a dissecação da cadeia linfática para o tratamento da neoplasia endometrial. No estudo pioneiro de Lewis e cols. (35), foram avaliadas 129 pacientes com neoplasia endometrial clinicamente restrita ao útero (E I clínico), sendo encontrado um percentual de envolvimento linfonodal de 13,2%. Este fato foi diretamente relacionado à piora do grau de diferenciação tumoral e ao aumento da invasão tumoral no miométrio. Rutledge e cols. (36) demonstraram cerca de 10% de metastátese linfonodal em tumores supostamente iniciais. Creasman e cols. (24), em um estudo clássico do GOG, descreveram 11% de comprometimento tumoral dos linfonodos pélvicos e 6% dos linfonodos para-aórticos em pacientes com Est. I clínico. As metastáteses linfonodais foram relacionadas ao grau de diferenciação tumoral e à invasão miometrial. Foram encontradas 3% de metástases linfáticas pélvicas em tumores bem diferenciados (G1), com invasão do terço externo do miométrio, e 34% em tumores pouco diferenciados (G3), com a mesma invasão.

O sistema de estadiamento atual inclui o conhecimento da invasão miometrial e cervical, a análise dos anexos uterinos (ovários e trompas de falópio) e dos linfonodos retroperitoniais e a citologia peritoneal. Para tanto, é recomendada a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, a linfadenectomia pélvica e para-aórtica e o lavado peritoneal (37). Alguns autores defendem a realização rotineira da omentectomia na cirurgia do câncer de endométrio, por ser este comprometimento um marcador de mau prognóstico (38). Os carcinomas dos subtipos histológicos PS e CC, por apresentarem disseminação peritoneal precoce, devem ser tratados similarmente ao câncer de ovário ou seja, com realização rotineira da omentectomia. No entanto, parece não haver benefício em realizar a omentectomia nas pacientes portadoras de AE. Nestes casos é suficiente realizar uma cuidadosa inspeção e palpação do omento durante a cirurgia (39).

O achado de citologia peritoneal positiva para células malignas que nas normas de estadiamento da FIGO de 1988 representava o Est. IIIa do carcinoma de endométrio foi revisto e atualmente parece não ter valor como achado isolado. Esta nova normatização levou em conta os resultados dos estudos que demonstraram que este achado não tem valor prognóstico e que a evolução clínica destas pacientes está relacionada a fatores de risco, tais como: profundidade de invasão miometrial, grau tumoral e o tipo histológico (40, 41). Entretanto, a citologia peritoneal deve continuar sendo coletada, pois poderá influenciar adversamente o prognóstico se associada a estes fatores (42).

Figura 4. Sistema de Estadiamento Cirúrgico da Neoplasia Endometrial.

Estádio I	<p>Tumor limitado ao corpo uterino</p> <p>A - tumor limitado ao endométrio e invasão menor que 50% do miométrio</p> <p>B - invasão igual ou maior que 50% do miométrio</p>
Estádio II	Tumor invade o estroma cervical
Estádio III	<p>Tumor está além dos limites uterinos, porém restrito à pelve</p> <p>A - invasão da serosa e/ou anexos uterinos (metástase ou extensão direta)</p> <p>B – envolvimento da vagina (metástase ou extensão direta) ou envolvimento parametrial*</p> <p>C - metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos*</p> <p>C1- linfonodos pélvicos C2- linfonodos para-aórticos</p> <p>* citologia positiva isoladamente não altera estadiamento</p>
Estádio IV	<p>Tumor invade órgãos vizinhos ou metástases à distância</p> <p>A - invasão de mucosa vesical e/ou mucosa do intestino</p> <p>B - metástases à distância (inclui metástase para linfonodo inguinal, implantes intraperitoniais e/ou omento, ascite, metástase em pulmão, fígado ou óssea</p>

Fonte: FIGO, 2009

2.3.1 O papel da linfadenectomia retroperitoneal

Desde que a FIGO introduziu o estadiamento cirúrgico como manejo primário para o carcinoma de endométrio, muitas questões têm sido debatidas. A mais importante, recai sobre a realização da linfadenectomia retroperitoneal, especialmente sobre seu uso obrigatório e sistemático. Além disto, não existem regras definidas sobre a extensão da dissecação linfática e isto tem determinado uma ampla variedade de opiniões e práticas em relação à linfadenectomia (43). A extensão deste procedimento pode variar desde a simples palpação transperitoneal com biópsia dos linfonodos aumentados, à amostragem dirigida de um ou dois linfonodos de determinada cadeia linfática e à dissecação completa dos linfonodos pélvicos e para-aórticos (44). Uma pesquisa sobre as estratégias terapêuticas utilizadas na prática dos ginecologistas oncológicos demonstrou que 54% destes realizam sistematicamente a linfadenectomia retroperitoneal, 43,5% a fazem seletivamente, após a individualização dos casos e 2,5% nunca a realizam (45). Soliman e cols. (46) relataram que 66% dos ginecologistas oncológicos realizam a linfadenectomia em tumores G2 e 90% em tumores G3. Somente 35%, realizam a linfadenectomia pélvica e para-aórtica em tumores G1. Mariani e cols. (47), estabeleceram como protocolo institucional da *Mayo Clinic*, a não realização da linfadenectomia em tumores restritos ao endométrio, qualquer grau, ou tumores G1 ou G2 com invasão < 50%. Esta diversificação de práticas é justificada por ser o procedimento associado a morbidade significativa, aumento do tempo cirúrgico e benefícios terapêuticos não comprovados, especialmente em pacientes com baixo risco de disseminação linfática (48). Além disto, aproximadamente 60% das pacientes com neoplasia endometrial nos Estados Unidos são tratadas por ginecologistas gerais, não aptos à execução de procedimentos de alta complexidade (49). No Brasil, não existem dados oficiais sobre isto, mas acredita-se que uma percentagem maior de pacientes seja tratada por cirurgiões ou ginecologistas gerais.

O sítio mais frequente de propagação de doença além do útero é a cadeia linfática locorregional. A extensão da doença endometrial para os linfonodos, seja para a cadeia pélvica ou para-aórtica, caracteriza doença no Est. IIIc e é fator prognóstico importante, relacionando-se a risco de recorrência e morte. A incidência de metástase para os linfonodos, em pacientes com doença aparentemente limitada ao corpo uterino, varia de 5 a 19% (24, 50). Nestes casos, as taxas de sobrevida

em 5 anos são baixas, variando de 44 a 52% (51). O estudo clássico conduzido pelo GOG observou que 50% de todas as recorrências aconteceram em pacientes com comprometimento linfonodal (24). Também Morrow e cols. (52) demonstraram que 25% das pacientes com metástase para-aórtica apresentaram recidiva da doença.

Outro assunto de grande controversa se refere à dissecação dos linfonodos para-aórticos. A disseminação da doença para a região para-aórtica normalmente ocorre a partir da disseminação primária para os linfonodos pélvicos. No entanto, Creasman e cols. (24) encontraram uma frequência de metástase para-aórtica isolada de 17%. Mariani e cols. (53) confirmaram o achado de metástase isolada, mas consideraram este evento tardio e incomum. Isto foi confirmado no estudo de Abu-Rustum e cols. (54) que encontrou incidência de 1% para metástase para-aórtica isolada. Os fatores de risco para disseminação para-aórtica são os mesmos encontrados para a doença linfonodal pélvica, ou seja, tumores G3, tumores G1 e G2 com invasão miometrial profunda e tumores não endometrioides. É razoável pensar que a linfadenectomia para-aórtica deverá ser realizada sempre que houver indicação da linfadenectomia pélvica. Neste contexto, o estadiamento cirúrgico pode ser considerado incompleto ou insatisfatório se a dissecação linfática para-aórtica não for incluída.

Embora o papel prognóstico do estadiamento cirúrgico e da linfadenectomia pareçam bem definidos, persistem dúvidas sobre o papel terapêutico da dissecação linfática. As variações encontradas em estudos científicos em relação ao número de linfonodos ressecados e a extensão da linfadenectomia, dificultam ainda mais à esta resposta. Alguns estudos retrospectivos, mostraram um papel terapêutico na realização da linfadenectomia (12, 55, 56), enquanto outros não encontraram ganho de sobrevida (57, 58). Em um estudo de Chang e cols. (59), com cerca de 39000 pacientes tratadas para carcinoma de endométrio, 12000 realizaram linfadenectomia e 27000, não realizaram. Estes autores concluíram que a extensão da linfadenectomia, que variou da retirada de 1 a 20 linfonodos, foi associada a melhora de sobrevida em pacientes com carcinoma de endométrio em estadios iniciais, excetuando-se os considerados de baixo risco para disseminação linfática (estadiamento FIGO, 1988 : IA, IBG1 e IBG2), mesmo após controle dos dados para a presença de tratamento complementar. Em outro estudo retrospectivo que

analisou 565 pacientes com câncer de endométrio com aparente estágio inicial, Cragun e cols. (60) encontraram benefício na sobrevida com a realização de linfadenectomia total, definida como a ressecção de um número de linfonodos superior a 11, em comparação com uma ressecção menos extensa, quando se analisou separadamente o subgrupo de alto risco para recidiva (G3, invasão miometrial $\geq 50\%$ e lesões não endometrioides; $P=0,001$). Não houve benefício no subgrupo de baixo risco ou na análise de toda a população estudada. Um estudo recente retrospectivo publicado em 2010 que avaliou o efeito da linfadenectomia para-aórtica na sobrevida (*SERPAL Study*) (61), demonstrou que a linfadenectomia, tanto pélvica quanto a para-aórtica, têm um papel terapêutico em pacientes com tumores endometriais com alto risco para doença linfonodal e, especialmente, naquelas com linfonodos positivos.

Alguns poucos ensaios clínicos randomizados (ECR) foram conduzidos na tentativa de esclarecer o papel terapêutico da dissecação linfática. Um estudo de multicêntrico de Panici e cols. (62), avaliou 514 pacientes com Est. I pré-operatório. Destas, 264 pacientes realizaram a linfadenectomia pélvica total (definida como um número médio de linfonodos superior a 20), além da histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral. Estes autores concluíram que a realização da linfadenectomia permite um melhor estadiamento das pacientes, com cerca de 10% de *upstaged* (13,3% das pacientes foram estadiadas como estágio IIIc no grupo da linfadenectomia em comparação com 3,2% das pacientes que não realizaram a linfadenectomia; $P<0,001$); no entanto, este procedimento não aumentou o tempo livre de doença ou o tempo de sobrevida total, estando associado a uma taxa maior de complicações pós-operatórias e maior tempo de hospitalização. É importante destacar que no grupo das pacientes que não realizaram a linfadenectomia, cerca de 3% apresentavam linfonodos palpáveis, que foram ressecados. O mais importante ensaio clínico randomizado sobre o assunto foi publicado em 2009, sob o nome de *MRC ASTEC trial* (63). Este é um estudo europeu multicêntrico com cerca de 1400 pacientes diagnosticadas com neoplasia de endométrio clinicamente restrito ao útero (Est. I pré-operatório). Cerca de 700 pacientes receberam como tratamento padrão, a histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral associada a realização de citologia peritoneal e palpação de linfonodos retroperitoniais com amostragem, se necessário de linfonodos aumentados. As outras 700 pacientes receberam a

linfadenectomia pélvica total além do tratamento padrão. Os resultados deste estudo não mostraram benefício na realização da linfadenectomia total, tanto no período livre de doença quanto na sobrevida total. Houve uma diferença a favor do tratamento padrão com *hazard ratio* (HR) de 1,04 (0,74-1,45; P=0,85) para sobrevida total e 1,25 (0,93-1,66; P=0,14) para período livre de doença. Além disto, o estudo mostrou um tempo de internação maior e um aumento na morbidade relacionada à linfadenectomia, principalmente com o aparecimento de linfedema de membros inferiores.

Apesar da publicação destes ensaios clínicos, a realização do estadiamento cirúrgico segue recomendada por entidades oficiais. Nas diretrizes para tratamento do carcinoma endometrial da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (37), há recomendação para realização da linfadenectomia pélvica e para-aórtica de forma rotineira. Esta entidade entende que os resultados dos ECR podem ser questionados em razão de limitações na seleção das pacientes, na variação da extensão da linfadenectomia, na falta de padronização do tratamento adjuvante e na análise estatística. Concluem que a linfadenectomia retroperitoneal poderá, além de definir prognóstico, identificar pacientes com indicação de tratamento adjuvante com radioterapia e/ou quimioterapia. A entidade tem consciência de que um subgrupo de pacientes poderá não obter benefício terapêutico a partir da linfadenectomia; no entanto, pelos critérios atuais, é de extrema dificuldade identificar, na avaliação pré-operatória, este perfil de paciente. Até que estudos adicionais tragam maiores contribuições nesta área, a linfadenectomia retroperitoneal segue indicada.

O próximo desafio, portanto, é o de identificar de forma mais acurada, em tempo pré-operatório, aquelas pacientes com risco de disseminação linfática. Isto irá de maneira decisiva, orientar o planejamento cirúrgico, estabelecer a necessidade da linfadenectomia e, inclusive, direcionar as pacientes com doença presumivelmente extensa, a centros de atendimento terciário preparados para executar cirurgias radicais. Por outro lado, pacientes com risco baixo poderão ser manejadas somente por histerectomia e anexectomia bilateral.

As variáveis pré-operatórias atualmente utilizadas são falhas na detecção da presença de doença linfonodal e/ou extrauterina.

2.4 Variáveis pré-operatórias atualmente utilizadas para predizer a presença de doença linfonodal e/ou extrauterina

A chance de doença extrauterina e, em especial, de metástase linfonodal, está relacionada a presença de fatores histológicos já identificados no tempo pré-operatório pela avaliação do espécime cirúrgico diagnóstico (amostra endometrial). Estes fatores incluem, o grau de diferenciação tumoral (G) e o tipo histológico do tumor. A invasão miometrial profunda, definida como invasão miometrial \geq a 50%, outro importante marcador de propagação linfonodal da doença (24), é acuradamente definida somente após a avaliação da peça cirúrgica. A sua definição em tempo pré-operatório tem sido sugerida através da Ressonância Magnética de pelve, que parece estar associada à boa capacidade para identificação da invasão miometrial e invasão do estroma cervical (64); no entanto, no nosso meio, seu custo é elevado e sua disponibilidade limitada.

Portanto, as variáveis pré-operatórias disponíveis, se resumem ao grau tumoral e ao tipo histológico. A identificação do grau de diferenciação tumoral (G) é considerada de extrema importância. Os AE são classificados em tumores bem diferenciados (G1), moderadamente diferenciados (G2) e pouco diferenciados (G3). Os ANE são, em geral, lesões G3 ou de alto grau. Quanto maior o grau de indiferenciação, maior é a chance de invasão miometrial e de propagação linfonodal de doença. Tumores G2 e G3, com invasão miometrial profunda, tem chance de comprometimento linfonodal na ordem de 20 a 30%, respectivamente (24, 65).

O tipo histológico influencia marcadamente a sobrevida. Tumores não endometrioides, particularmente os papilar serosos e os de células claras, são mais agressivos que os tumores endometrioides de mesmo estágio (13). Frequentemente, estes tumores apresentam-se com doença extrauterina ao tempo do diagnóstico, mesmo na presença de limitada invasão miometrial (31). Em uma série de 50 casos de tumores papilar serosos, reportada por Goff e cols. (66), 14 pacientes (28%) não apresentavam invasão miometrial. Entre estas, aproximadamente 36% tinham metástases linfonodais, 43% doença intraperitoneal e 50% apresentavam lavados

peritoniais positivos. Portanto, nestes tumores, a relação entre profundidade de invasão miometrial e doença extrauterina faz-se de maneira desproporcional (31).

Sabe-se, no entanto, que a avaliação pré-operatória de uso corrente, que analisa as variáveis acima mencionadas, tem se mostrado incapaz de excluir ou confirmar a presença de doença linfonodal. O maior problema desta abordagem é a discordância observada entre o exame inicial e a análise final da peça uterina. Cerca de 15 a 20% dos tumores endometriais têm seu grau de diferenciação histológica pré-operatório alterado para maior na avaliação final do útero (por exemplo: G1 para G2 ou G2 para G3), o que pode levar a manejo cirúrgico inadequado (cirurgias menos extensas, por exemplo). Além disto, tumores considerados de baixo risco (G1 e superficialmente invasivos) têm chance de extensão linfonodal em 5% dos casos e cerca de 20% dos tumores G1 terão infiltração miometrial maior que 50%, tornando-se de alto risco para disseminação de doença (45). Avaliando as amostras de endométrio obtidas por curetagem uterina, observa-se que 10 a 26% dos casos de alto grau são incorretamente diagnosticados (67) e cerca de 36 a 54% dos subtipos histológicos mais agressivos não são reconhecidos no tempo pré-operatório (68). Carcinomas serosos que surgem em carcinomas endometrioides, através de mutações no gene TP53, resultando em tumores mistos (13, 32-34) podem ser difíceis de classificar utilizando-se somente o exame morfológico (69), especialmente em peças endometriais pequenas (70, 71). No estudo de Bristow e cols. (70), 76% das biópsias pré-operatórias foram corretamente diagnosticadas, sendo que três dos seis casos em que houve erro diagnóstico, foram classificados como tumores endometrioides de baixo grau (FIGO Grau 1-2).

A inclusão de outros marcadores tumorais, séricos ou em fragmento histológico diagnóstico, tem sido sugerida na avaliação pré-operatória destas pacientes. Especula-se que o valor sérico de CA 125 e a expressão imunohistoquímica da proteína p53 possam ser utilizados na avaliação inicial para identificar um grupo de alto risco para disseminação linfática de doença.

2.5. Novas variáveis pré-operatórias utilizadas para predizer a presença de doença linfonodal e/ou extrauterina

2.5.1. CA 125

O CA 125, primeiramente descrito por Bast e cols. (72), como um antígeno presente em pacientes com carcinoma epitelial ovariano, tem sido demonstrado em inúmeras outras estruturas de origem epitelial tais como pleura, pericárdio, peritônio, trompa de falópio, endométrio e endocérvice. Está elevado em uma variedade de neoplasias ginecológicas (ovário, trompa de falópio, endométrio e endocérvice) e não ginecológicas (côlon, pâncreas, mama e pulmão).

Sua detecção sérica é realizada por uma reação de radioimunoensaio utilizando o anticorpo monoclonal OC 125. O valor considerado normal é de 35 U/ml (72). Neste estudo ficou demonstrado que 82% das pacientes com carcinoma ovariano tinham um nível sérico superior a 35 U/ml em comparação com 1% das mulheres saudáveis. Desde então, tem sido aceito este nível de corte como valor normal para rastreamento e monitorização de inúmeras doenças ginecológicas malignas ou benignas (da endometriose ao câncer, por exemplo). No entanto, sabe-se que a produção de CA 125 está relacionada com a atividade ovariana, como demonstrado no estudo de Paoletti e cols. (73). No estudo de Grover e cols. (74), o nível sérico de CA 125 também variou conforme o período do ciclo menstrual. No estudo de Zurawski e cols. (75), 93% das mulheres saudáveis com mais de 60 anos apresentavam valores de CA 125 menores que 20 U/ml. Granberg e cols. (76) também encontraram valores de CA 125 significativamente menores em pacientes na pós-menopausa em comparação com pacientes na menacme. Kurihara e cols. (77), encontraram valores de CA 125 que variaram entre 10 e 12,8 U/ml nas pacientes pós-menopáusicas saudáveis, sendo os maiores valores relacionados ao uso de terapia hormonal. Todos estes resultados confirmam a necessidade de definir um novo valor de CA 125 para pacientes saudáveis na pós-menopausa. Isto terá implicações importantes nos protocolos de rastreamento, definições terapêuticas e prognóstico de pacientes com neoplasias ginecológicas.

Ainda não existe uma definição sobre o papel do CA125 no câncer de endométrio. Niloff e cols. (78) foram os primeiros a demonstrar que níveis séricos de CA 125 estavam elevados em 78% das pacientes com estágio IV da neoplasia endometrial e na doença recorrente. Desde então, várias publicações descreveram elevações do CA 125, tanto na doença endometrial primária quanto na doença recorrente. Rose e cols. (79), em um estudo de 1994, demonstrou ser este um marcador de recorrência da doença. Alagoz e cols. (80) determinaram que valores de CA 125 maiores que 20 U/ml poderiam ser indicativos de recidiva.

Existe a possibilidade de níveis séricos elevados de CA 125, obtidos na avaliação pré-operatória das pacientes com carcinoma endometrial, correlacionarem-se com achados patológicos de mau prognóstico e/ou presença de doença extrauterina. Alguns estudos demonstraram que os níveis de CA 125 correlacionam-se significativamente com invasão miometrial profunda, citologia peritoneal positiva, extensão tumoral para anexos uterinos e presença de doença nos linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos. Sood e cols. (81), em 1997, publicaram um estudo retrospectivo com 210 mulheres e encontraram uma relação entre níveis maiores que 35 U/ml e doença endometrial extrauterina com risco de morte por neoplasia endometrial. Takeshima e cols. (82), demonstraram que os valores de CA 125 se relacionam fortemente com estadiamento cirúrgico avançado e metástase linfonodal. Hsieh e cols. (50) demonstraram que um valor de CA 125 maior que 40U/ml foi associado a alto risco de extensão linfonodal da doença e propôs que estas pacientes fossem manejadas com linfadenectomia completa. Em um estudo de 2006, Chung e cols. (83) determinaram que o nível elevado de CA 125 foi relacionado a metástase linfonodal. Sebastianelli e cols. (84), em um estudo com 254 pacientes, encontraram uma relação do valor elevado de CA 125 com extensão extrauterina de doença. Este estudo definiu o valor maior que 25 U/ml, em dosagem única, como o de melhor sensibilidade (S-67,2%) e especificidade (E-77,2%) com valor preditivo positivo (VPP) de 49% para doença linfonodal. Encontraram, também uma relação destes valores de CA 125 com tumores G3, com invasão cervical, invasão linfovascular e comprometimento anexial. Dotters e cols. (85) documentaram que um nível de Ca 125 maior que 35 U/ml foi altamente preditivo de necessidade de linfadenectomia, mas falhou em sensibilidade para identificar todas as pacientes. A combinação de um nível de CA 125 maior que 20 U/ml e tumores G3 teve alta

sensibilidade e especificidade para prever a necessidade de estadiamento cirúrgico. Koper e cols. (86), em um estudo de 1998, encontrou igual falha na sensibilidade para identificar pacientes como candidatas à linfadenectomia. Em 2012, Nicklin e cols. (87) publicaram um estudo com pacientes com neoplasia endometrial aparentemente restrita ao útero por critérios radiológicos, obtidos em tempo pré-operatório. Seus resultados demonstraram que, utilizando um ponto de corte de 30 U/ml, a sensibilidade, especificidade, VPP e valor preditivo negativo (VPN) para doença linfonodal foi de 54,8%, 87,2%, 17,35% e 97,5%, respectivamente, considerando 7,4% de metástase neste sítio. Portanto, pacientes com CA 125 maior que 30 U/ml têm uma chance de 17% de apresentar doença em linfonodos, mas pacientes com nível inferior a 30 U/ml de CA 125 têm uma chance de doença restrita ao útero maior que 97%. Em estudo publicado em 2011, Goksedef e cols. (88) determinaram que valor de CA 125 maior que 35 U/ml tem sensibilidade de 75% e especificidade de 84% para a presença de doença linfonodal. O mesmo autor encontrou sensibilidade semelhante, porém menor especificidade (54%), utilizando um ponto de corte de 20 U/ml.

Até onde temos conhecimento, não existem estudos científicos brasileiros que tenham definido um valor de CA 125, como o de melhor sensibilidade e especificidade para presença de doença linfonodal.

2.5.2 Gene e proteína p53

O p53 é um gene (TP53) localizado no braço curto do cromossoma 17 e codifica uma fosfoproteína nuclear de 53 kilodaltons (kda), a proteína p53. É considerado um gene supressor tumoral, uma vez que, frente a agressões à célula, determina parada do processo de divisão celular e, em situações de dano grave, induz à morte celular programada (MCP) ou apoptose (89).

As transições do ciclo celular são reguladas por uma ampla variedade de sinais que desencadeará o prosseguimento do ciclo de determinada célula. Os controladores dos pontos de checagem informam sobre a integridade do genoma. Quaisquer danos ou mutações, sejam ocasionados por fatores externos, como

drogas, irradiação ou infecção viral ou por falhas intrínsecas no mecanismo mitótico, são sinais de alerta que levam à parada na progressão do ciclo. O TP53, através do seu produto protéico (a proteína p53), é considerado essencial na detecção de eventuais falhas existentes no DNA da célula prestes a se dividir, impedindo que estas se propaguem à linhagem celular subsequente. Uma vez identificada a existência de uma anormalidade no DNA da célula em divisão, a proteína p53 promove uma parada do ciclo celular na fase G1, bloqueando a entrada na fase S. A partir deste momento, dois caminhos poderão ser seguidos: o reparo da lesão no DNA ou, havendo dano grave ao genoma, a p53 pode então acionar eventos apoptóticos e levar a célula danificada à destruição (89).

O TP53 encontra-se mutado em aproximadamente 50% das neoplasias humanas (89). As mutações parecem inativar o efeito regulador negativo do TP53 sobre a proliferação celular conferindo maior poder de divisão a estas células (90). A perda da função do gene TP53 está associada, portanto, a aumento da atividade proliferativa e progressão tumoral. Aproximadamente 80% destas mutações são do tipo *missense*. Estas determinam a alteração estrutural da proteína p53 em razão da substituição de um aminoácido por outro com perda funcional e acúmulo no núcleo das células afetadas (91). Estas mutações são frequentemente associadas com deleção do outro alelo p53 (92). A mutação do TP53 poderá ocorrer precocemente na tumorigênese (p.e, displasia leve de esôfago, mama e pulmão), mas a fração de tumores com TP53 alterado é predominante nos estádios avançados (91).

Existem dois métodos principais para detecção da proteína p53 e para a determinação de mutações no gene TP53 comercialmente disponíveis: o método de imuno-histoquímica (IMH) e a amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR), respectivamente (89). Cabe salientar que a IMH é a técnica mais utilizada. É de fácil execução, baixo custo e permite o aproveitamento de material biológico conservado em parafina. A imunopositividade para p53 ocorre no núcleo das células afetadas que se coram em marrom. A forma de leitura é semi-quantitativa, por vezes quantitativa, quando do uso da análise digital de imagem (26, 27, 93, 94). Existe uma variedade de critérios de positividade descritos na literatura, que variam de 5 a valores superiores a 50% (19, 90,(90, 95-97) . Outros estudos trabalham com índice de positividade, levando em consideração além da frequência de reação, a intensidade da reação nuclear (fraca, moderada ou forte) (98, 99).

Alkushi e cols. (97) consideram a positividade baseada em mais do que 50% das células tumorais coradas, como de maior poder discriminatório e relevância clínica, possibilitando separar os tumores endometriais em bom ou mau prognóstico.

A proteína p53 (selvagem/normal) é expressa em níveis baixos na maioria dos tecidos fetais e adultos normais e tem uma meia vida de somente 5 a 45 min, não se acumulando em níveis detectáveis por métodos de IMH. Mutações *missense* no gene TP53 resulta em proteína com meia vida de 4 a 8h, portanto, muito mais longa do que a meia vida normal. O aumento da meia vida permite que esta proteína se acumule no núcleo das células afetadas e, portanto, que seja detectável na avaliação IMH. Células normais têm níveis baixos da p53 selvagem que são indetectáveis por métodos correntes de IMH. A p53 somente é detectável em células malignas (27). Ocasionalmente, identificam-se tumores que são p53 positivos à leitura IMH, mas não carregam mutações gênicas do tipo *missense*, sendo a estabilidade da p53 resultante de outros mecanismos, tais como a ligação a proteínas celulares. Kounelis e cols. (33) confirmaram esta hipótese ao observar que, nos AE, a expressão (acúmulo) da proteína p53 ocorreu sem a presença de mutação no gene. Houve positividade IMH em 21 a 52% destes tumores, mas somente em 14 a 23% evidenciou-se a alteração gênica. Em estudo de Tashiro e cols. (100), a expressão da p53 correlacionou-se diretamente à mutação gênica nos adenocarcinomas de endométrio do tipo papilar seroso, naturalmente de comportamento mais agressivo. Entre 53 e 90% destes carcinomas apresentavam mutações no gene, inclusive já detectadas na forma de lesões intraepiteliais. Além disto, a presença de uma forte reação nuclear em mais do que 75% das células tumorais se relacionou, mais especificamente, à presença da mutação gênica. Sakuragy e cols. (101), demonstraram a presença de mutação no TP53 em 38,9% dos AE e em 60% dos tumores serosos. Os níveis de p53 são indetectáveis com mutações do tipo *frameshift* ou *nonsense*, uma vez que estas alterações produzem proteínas truncadas ou instáveis. Entretanto, esta categoria de mutações constitui menos de 20% das mutações do TP53 descritas nos tumores humanos. Portanto, o, diante dos dados expostos, não é claro que o acúmulo de proteína p53 relacione-se perfeitamente à mutação gênica ou que de uma maneira inversa, a ausência de imunorreatividade exclua mutações no gene, principalmente quando estas referem-se às dos tipos *nonmissense*.

O papel da acúmulo da proteína p53 detectada por IMH e sua utilidade como fator prognóstico na neoplasia maligna endometrial já foi bastante investigada, especialmente no final da década de 90. Vários estudos demonstraram ser a imunopositividade para p53, fator prognóstico independente para recidiva (19, 31, 34, 102) enquanto outros falharam em confirmar este achado em análise multivariada (103, 104).

Geisler e cols. (27), investigando a expressão da proteína p53 em 46 pacientes com neoplasia endometrial e sua relação com alguns indicadores prognósticos, verificaram que a sua expressão era mais frequente em subtipos histológicos mais agressivos, tumores mais indiferenciados e estádios mais avançados da doença. Este estudo não demonstrou uma relação entre expressão de p53 e profundidade de invasão miometrial. Hamel e cols. (93), analisaram 221 pacientes com neoplasia endometrial e demonstraram uma significativa relação da expressão da p53 com fatores de mau prognóstico (i.e. estágio avançado, maior grau de diferenciação tumoral, invasão miometrial profunda e tipo histológico não endometriode) e prejuízo na sobrevida livre de doença. Kohler e cols. (19) encontraram uma frequência da expressão da p53 em 20% do total dos casos (9% nos estádios I e II e 41% nos estádios III e IV) e uma associação direta com indiferenciação tumoral, estágio avançado, tipo histológico não endometriode e diminuição de sobrevida. Estudo de Zheng e cols. (92) encontrou 71,4% de imunopositividade de p53 em tumores papilar serosos em comparação com 38,1% para tumores endometrioides, dados com significância estatística. Osmangaolu e cols., em estudo de 2005, correlacionaram a expressão de p53 com estágio avançado de doença, lesões de alto grau e invasão linfovascular. Appel e cols. (29) demonstraram uma relação da expressão da p53 com tumores G3, não endometrioides e com extensão linfonodal da doença.

É importante ressaltar, que os resultados acima expostos estão relacionados à expressão IMH da p53 no endométrio da peça uterina. Mariani e cols. (94) foram os primeiros a reportar que a expressão IMH no fragmento endometrial diagnóstico poderia estar relacionada à chance de disseminação linfonodal da doença. Desde então, alguns poucos estudos têm sido conduzidos para definir o papel da IMH para p53 no fragmento diagnóstico e sua possibilidade de se correlacionar a fatores

prognósticos adversos e, desta forma, selecionar um grupo de pacientes como candidatas à linfadenectomia.

Em estudo de Fayallah e cols. (95), 38 pacientes com Est. clínico I, foram avaliadas em tempo pré-operatório, para a expressão da p53, no espécime endometrial diagnóstico. Foi reportada expressão da p53 em 18 pacientes (47% dos casos). Houve uma maior frequência desta expressão em tumores de tipo não endometriode, especialmente nos de tipo seroso e, em tumores com estadiamento cirúrgico mais avançado (Est. II e III) . Não houve uma correlação estatisticamente significativa com profundidade de invasão miometrial e grau tumoral. Pacientes p53 positivas, tiveram menor sobrevida. Obeidat e cols.(105) analisaram vários marcadores biomoleculares na peça de curetagem uterina, incluindo a p53, Her-2, Ki-67, receptores de progesterona e de estrogênio. Demonstraram estar a expressão da p53 associada a tumores não endometrioides e a tumores G3. Não encontraram diferença significativa quando avaliados profundidade de invasão miometrial e estadiamento cirúrgico. Neste último caso, 32% dos tumores em estágio inicial foram positivos para p53 e 38,5% foram positivos em estágio avançado ($P= 0,748$). Concluíram que a determinação IMH de marcadores biomoleculares na peça de curetagem uterina pode ser útil, quando avaliadas em associação com outros fatores, para definir o planejamento cirúrgico. Em um estudo brasileiro, Bonfitto e cols. (106) encontraram uma maior frequência da expressão da p53 em tumores não endometrioides (71% X 16% em tumores endometriodes; $P< 0,05$), mas apesar de encontrarem uma maior frequência em tumores em Est. II e III, esta diferença não se mostrou significativa.

2.5.3 O uso da associação da expressão imuno-histoquímica da p53 e do valor sérico do Ca 125 obtidos no pré-operatório e o seu valor preditivo para a doença linfonodal

Não há na literatura estudos científicos que utilizem estes dois marcadores, em associação, para definição da probabilidade de doença linfonodal. O conhecimento de que estão, isoladamente, relacionados a fatores de mau prognóstico (tipo e grau histológico, invasão miometrial profunda, estadiamento cirúrgico avançado e envolvimento linfonodal, p.e.), permite a hipótese de que o seu uso, em associação, forneça dados mais acurados sobre a extensão da doença além do útero, mais especificamente para os linfonodos retroperitoniais, já em tempo pré-operatório. A partir deste conhecimento, estratégias terapêuticas poderão ser adotadas precocemente, visando oferecer o tratamento mais adequado, selecionando um grupo de pacientes para realizar a linfadenectomia.

3 OBJETIVOS

3.1 Principal

- Estabelecer o valor preditivo do CA 125 para a doença linfonodal;
- Estabelecer valor preditivo da expressão imuno-histoquímica da p53 para a doença linfonodal;
- Estabelecer o valor preditivo da combinação das variáveis CA 125 e expressão imuno-histoquímica da p53 para a doença linfonodal.

3.2 Secundário

- Determinar o valor mediano do CA 125 pré-operatório nas pacientes com carcinoma endometrial;
- Determinar a frequência de expressão imuno-histoquímica da proteína p53 no fragmento endometrial diagnóstico ;
- Análise descritiva das variáveis clínicas e histológicas:
 - Faixa etária;
 - status hormonal;
 - tipo histológico e grau de diferenciação celular na amostra endometrial pré-operatória;
 - tipo histológico e grau de diferenciação celular na peça uterina;
 - estadiamento cirúrgico

4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. ACS. American Cancer Society. Available from: [HTTP://WWW.CANCER.ORG/ACS/GROUPS/CID/DOCUMENTS/WEBCONTENT/003097-PDF.PDF](http://WWW.CANCER.ORG/ACS/GROUPS/CID/DOCUMENTS/WEBCONTENT/003097-PDF.PDF). Accessed 2013.
2. Globocan. 2008 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Available from: <http://WWW.GLOBOCAN.IARC.FR>. Accessed 2013.
3. ACS. American Cancer Society. Available from: <http://WWW.CANCER.ORG/ACS/GROUPS/CONTENT/@EPIDEMIOLOGYSURVEILLANCE/DOCUMENTS/DOCUMENT/ACSPC-027765.PDF> [cited 2013].
4. Faria SL FR. Câncer do endométrio: tratamento adjuvante pélvico apenas com radioterapia externa após cirurgia sem linfadenectomia. Revista Brasileira de cancerologia. 1999;vol 45(3).
5. PR. C. Incidência das neoplasias endometriais em Caxias do Sul, Brasil, 1995-1996. [Dissertação (Mestrado).]. : Uiversidade de São Paulo (USP), Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Materno-Infantil. ; 1999.
6. Rodrigues da Silva SRS, S . Estudo do perfil das portadoras de adenocarcinoma de endométrio do Hospital de Câncer de Pernambuco e verificação e análise dos principais fatores de risco.Trabalho apresentado no XIII Encontro da Associação Brasileira de Estudos Populacionais. 2002.
7. Kitchener HC, Trimble EL, Endometrial Cancer Working Group of the Gynecologic Cancer I. Endometrial cancer state of the science meeting. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009 Jan;19(1):134-40. PubMed PMID: 19258955. Epub 2009/03/05. eng.
8. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012 Apr;26(2):257-66. PubMed PMID: 22078749. Epub 2011/11/15. eng.
9. Catelan MF NA, Almeida Júnior O, Ricci MD et al. . Câncer de endométrio: epidemiologia, tratamento e sobrevida. Rev Ginecol Obstet 1998;9(3):140-4.
10. Garcia MGM CM, Garcia MM. . Análise dos fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. Reprod Clin 1998;13(4):232-6.

11. PR. C. Incidência das neoplasias endometriais em Caxias do Sul, Brasil, 1995-1996. [Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP); 1999.
12. Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstetrics and gynecology*. 1996 Jun;87(6):1041-4. PubMed PMID: 8649687. Epub 1996/06/01. eng.
13. Burton JL WM. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium-review. *Histopathol*. 1998;33:297-303.
14. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1999 Jan-Feb;49(1):33-64, 1. PubMed PMID: 10200776. Epub 1999/04/14. eng.
15. Pessini SA, Zettler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira GP. Survival and prognostic factors of patients treated for Stage I to Stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *European journal of gynaecological oncology*. 2007;28(1):48-50. PubMed PMID: 17375707. Epub 2007/03/23. eng.
16. Canary PCV VM, Barletta DV, Pinto LHJ. Câncer de endométrio: análise de cinco anos no INCA. *Rev Ginecol Obstet*. 1992;1:14-9.
17. ACS. American Cancer Society. Available from: [HTTP://WWW.CANCER.ORG/ACS/GROUPS/CONTENT/@EPIDEMIOLOGYSURVEILANCE/DOCUMENTS/DOCUMENT/ACSPC-027765.PDF](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveilance/documents/document/acspc-027765.pdf). Accessed 2013.
18. Cook LS, Kmet LM, Magliocco AM, Weiss NS. Endometrial cancer survival among U.S. black and white women by birth cohort. *Epidemiology*. 2006 Jul;17(4):469-72. PubMed PMID: 16755263. Epub 2006/06/07. eng.
19. Kohler MF, Carney P, Dodge R, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Marks JR, et al. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 Nov;175(5):1246-52. PubMed PMID: 8942496. Epub 1996/11/01. eng.
20. Bittencourt LMP MG, Alves LC. . Fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio em hospital especializado: Brasil (1999-2005). *Cad Saúde Colet* 2012;20(3):351-58.
21. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group

- study. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1115-21. PubMed PMID: 8635132. Epub 1996/03/15. eng.
22. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer*. 1983 May 1;51(9):1705-9. PubMed PMID: 6831367. Epub 1983/05/01. eng.
23. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*. 1982 Apr 15;49(8):1511-23. PubMed PMID: 7066860. Epub 1982/04/15. eng.
24. 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 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41. PubMed PMID: 3652025. Epub 1987/10/15. eng.
25. Boyd J. Molecular biology in the clinicopathologic assessment of endometrial carcinoma subtypes. *Gynecologic oncology*. 1996 May;61(2):163-5. PubMed PMID: 8626127. Epub 1996/05/01. eng.
26. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1999 Sep;74(3):468-71. PubMed PMID: 10479512. Epub 1999/09/10. eng.
27. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1996 May;61(2):245-8. PubMed PMID: 8626141. Epub 1996/05/01. eng.
28. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Harris AL, Gatter KC. Bcl-2 and p53 expression in stage I endometrial carcinoma. *Anticancer research*. 1998 Sep-Oct;18(5B):3689-93. PubMed PMID: 9854478. Epub 1998/12/17. eng.
29. Appel ML, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Rivoire WA, Monego HI, et al. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathology oncology research : POR*. 2008 Mar;14(1):23-30. PubMed PMID: 18398703. Epub 2008/04/10. eng.
30. Lauchlan SC. Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1981 Nov;105(11):615-8. PubMed PMID: 6895302. Epub 1981/11/01. eng.

31. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999 Sep;74(3):385-94. PubMed PMID: 10479498. Epub 1999/09/10. eng.
32. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983 Feb;15(1):10-7. PubMed PMID: 6822361. Epub 1983/02/01. eng.
33. 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. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000 Apr;13(4):379-88. PubMed PMID: 10786803. Epub 2000/04/29. eng.
34. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 1997;81:228-32. PubMed PMID: 9474874. Epub 1997/01/01. eng.
35. Lewis BV, Stallworthy JA, Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1970 Apr;77(4):343-8. PubMed PMID: 5427297. Epub 1970/04/01. eng.
36. Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecologic oncology*. 1974 Aug;2(2-3):331-47. PubMed PMID: 4218187. Epub 1974/08/01. eng.
37. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Available from: [HTTP://WWW.NCCN.ORG/PROFESSIONALS/PHYSICIAN_GLS/PDF/UTERINE.PDF](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). 2013.
38. Valejo FA TD. Tratamento do Câncer de Endométrio. *Femina*. 2009;37(11):603-10.
39. Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008 Jan-Feb;18(1):165-7. PubMed PMID: 17466052. Epub 2007/05/01. eng.
40. Preyer O, Obermair A, Formann E, Schmid W, Perrin LC, Ward BG, et al. The impact of positive peritoneal washings and serosal and adnexal involvement on

survival in patients with stage IIIA uterine cancer. *Gynecologic oncology*. 2002 Sep;86(3):269-73. PubMed PMID: 12217747. Epub 2002/09/10. eng.

41. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *British journal of cancer*. 2004 Aug 16;91(4):720-4. PubMed PMID: 15266316. Pubmed Central PMCID: 2364799. Epub 2004/07/22. eng.

42. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecologic oncology*. 2009 Oct;115(1):18-25. PubMed PMID: 19632708. Epub 2009/07/28. eng.

43. Kehoe SM, Miller DS. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011 Jun;54(2):235-44. PubMed PMID: 21508693. Epub 2011/04/22. eng.

44. Tang X, Tanemura K, Ye W, Ohmi K, Tsunematsu R, Yamada T, et al. Clinicopathological factors predicting retroperitoneal lymph node metastasis and survival in endometrial cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 1998 Nov;28(11):673-8. PubMed PMID: 9861234. Epub 1998/12/23. eng.

45. Orr JW, Jr., Orr PF, Taylor PT. Surgical staging endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1996 Sep;39(3):656-68. PubMed PMID: 8862890. Epub 1996/09/01. eng.

46. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecologic oncology*. 2010 Nov;119(2):291-4. PubMed PMID: 20708226. Epub 2010/08/17. eng.

47. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic oncology*. 2008 Apr;109(1):11-8. PubMed PMID: 18304622. Pubmed Central PMCID: 3667391. Epub 2008/02/29. eng.

48. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. Using FIGO histologic grade to determine when to perform lymphadenectomies in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *European journal of gynaecological oncology*. 1996;17(3):204-7. PubMed PMID: 8780919. Epub 1996/01/01. eng.

49. Partridge EE JJ, Donaldson ES, Taylor PT, Randall M, et al. 1996 patient care evaluation study (PCE) of cancer of the corpus uteri, National Cancer Database (NCDB), American College of Surgery (abstract). *Gynecologic oncology*. 1999;72:445.
50. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecologic oncology*. 2002 Jul;86(1):28-33. PubMed PMID: 12079296. Epub 2002/06/25. eng.
51. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *Journal of surgical oncology*. 1996 Feb;61(2):111-23. PubMed PMID: 8606542. Epub 1996/02/01. eng.
52. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991 Jan;40(1):55-65. PubMed PMID: 1989916. Epub 1991/01/01. eng.
53. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2001 Apr;81(1):100-4. PubMed PMID: 11277658. Epub 2001/03/30. eng.
54. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, Jr., et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecologic oncology*. 2009 Nov;115(2):236-8. PubMed PMID: 19666190. Epub 2009/08/12. eng.
55. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecologic oncology*. 1995 Jan;56(1):29-33. PubMed PMID: 7821843. Epub 1995/01/01. eng.
56. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998 Aug;70(2):165-71. PubMed PMID: 9740684. Epub 1998/09/19. eng.
57. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 May 1;38(2):373-80. PubMed PMID: 9226326. Epub 1997/05/01. eng.

58. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000 Jun;182(6):1506-19. PubMed PMID: 10871473. Epub 2000/06/28. eng.

59. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecologic oncology*. 2007 Aug;106(2):282-8. PubMed PMID: 17662377. Epub 2007/07/31. eng.

60. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Jun 1;23(16):3668-75. PubMed PMID: 15738538. Epub 2005/03/02. eng.

61. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72. PubMed PMID: 20188410. Epub 2010/03/02. eng.

62. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16. PubMed PMID: 19033573. Epub 2008/11/27. eng.

63. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. PubMed PMID: 19070889. Pubmed Central PMCID: 2646126. Epub 2008/12/17. eng.

64. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2000 Aug;216(2):444-9. PubMed PMID: 10924568. Epub 2000/08/05. eng.

65. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with

adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008 Mar-Apr;18(2):269-73. PubMed PMID: 18334008. Epub 2008/03/13. eng.

66. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecologic oncology*. 1994 Sep;54(3):264-8. PubMed PMID: 8088602. Epub 1994/09/01. eng.

67. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 1995 Jul;86(1):38-42. PubMed PMID: 7784020. Epub 1995/07/01. eng.

68. Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P. Reliability of tumor typing of endometrial carcinoma in prehisterectomy curettage. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1995 Jan;14(1):2-6. PubMed PMID: 7883421. Epub 1995/01/01. eng.

69. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *The American journal of surgical pathology*. 1992 Jun;16(6):600-10. PubMed PMID: 1599038. Epub 1992/06/01. eng.

70. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease. *Gynecologic oncology*. 2001 May;81(2):279-86. PubMed PMID: 11330963. Epub 2001/05/02. eng.

71. Tay EH, Ward BG. The treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC): are we doing the right thing? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 1999 Nov;9(6):463-9. PubMed PMID: 11240812. Epub 2001/03/10. Eng.

72. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1983 Oct 13;309(15):883-7. PubMed PMID: 6310399. Epub 1983/10/13. eng.

73. Paoletti AM, Serra GG, Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Orru M, et al. Involvement of ovarian factors magnified by pharmacological induction of multiple follicular development (MFD) in the increase in Ca125 occurring during the luteal

phase and the first 12 weeks of induced pregnancies. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1995 Apr;12(4):263-8. PubMed PMID: 7580023. Epub 1995/04/01. eng.

74. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992 Nov;167(5):1379-81. PubMed PMID: 1442994. Epub 1992/11/01. eng.

75. Zurawski VR, Jr., Sjovall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC, Jr., et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1990 Mar;36(3):299-305. PubMed PMID: 2318438. Epub 1990/03/01. eng.

76. Granberg S, Wikland M, Friberg LG. Tumor marker CA 125 level and ovarian volume at different cycle day periods and in postmenopause. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1990 Oct;33(2):149-52. PubMed PMID: 1976548. Epub 1990/10/01. eng.

77. Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998 Jun;69(3):192-6. PubMed PMID: 9648586. Epub 1998/07/02. eng.

78. Niloff JM, Klug TL, Schaetzel E, Zurawski VR, Jr., Knapp RC, Bast RC, Jr. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr 15;148(8):1057-8. PubMed PMID: 6201072. Epub 1984/04/15. eng.

79. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1994 Jul;84(1):12-6. PubMed PMID: 8008305. Epub 1994/07/01. eng.

80. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P. What is a normal CA125 level? *Gynecologic oncology*. 1994 Apr;53(1):93-7. PubMed PMID: 8175027. Epub 1994/04/01. eng.

81. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstetrics and gynecology*. 1997 Sep;90(3):441-7. PubMed PMID: 9277659. Epub 1997/09/01. eng.
82. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I, et al. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1994 Sep;54(3):321-6. PubMed PMID: 8088608. Epub 1994/09/01. eng.
83. Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(12):1501-5. PubMed PMID: 17260229. Epub 2007/01/30. eng.
84. Sebastianelli A, Renaud MC, Gregoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2010 Sep;32(9):856-60. PubMed PMID: 21050518. Epub 2010/11/06. eng.
85. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000 Jun;182(6):1328-34. PubMed PMID: 10871446. Epub 2000/06/28. eng.
86. Koper NP, Massuger LF, Thomas CM, Kiemeny LA, Verbeek AL. Serum CA 125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require lymphadenectomy. *Anticancer research*. 1998 May-Jun;18(3B):1897-902. PubMed PMID: 9677441. Epub 1998/07/25. eng.
87. Nicklin J, Janda M, Gebiski V, Jobling T, Land R, Manolitsas T, et al. The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012 Aug 15;131(4):885-90. PubMed PMID: 21918977. Epub 2011/09/16. eng.
88. Goksedef BP, Gorgen H, Baran SY, Api M, Cetin A. Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2011 Aug;33(8):844-50. PubMed PMID: 21846440. Epub 2011/08/19. eng.
89. Rossi BM PM. Genética e Biologia molecular para o cirurgião.

. São Paulo: Lemar; 1999.

90. Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer research*. 1994 Sep 1;54(17):4667-70. PubMed PMID: 8062261. Epub 1994/09/01. eng.

91. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *The New England journal of medicine*. 1993 Oct 28;329(18):1318-27. PubMed PMID: 8413413. Epub 1993/10/28. eng.

92. Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecologic oncology*. 1996 May;61(2):167-74. PubMed PMID: 8626128. Epub 1996/05/01. eng.

93. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Suman VJ, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1996 Aug;62(2):192-8. PubMed PMID: 8751548. Epub 1996/08/01. eng.

94. Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Roche PC, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Endometrial cancer: can nodal status be predicted with curettage? *Gynecologic oncology*. 2005 Mar;96(3):594-600. PubMed PMID: 15721399. Epub 2005/02/22. eng.

95. Fayallah EA, Hemida RA, Gamal AM, Abd Elhady E, Anwar KI, Nada NA, et al. Pretreatment study of P53 overexpression for selection of candidates for pelvic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial carcinoma: a randomized-controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011 Mar;283(3):617-22. PubMed PMID: 20422422. Epub 2010/04/28. eng.

96. Soong R, Knowles S, Williams KE, Hammond IG, Wysocki SJ, Iacopetta BJ. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *British journal of cancer*. 1996 Aug;74(4):562-7. PubMed PMID: 8761370. Pubmed Central PMCID: 2074673. Epub 1996/08/01. eng.

97. Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2004 Apr;23(2):129-37. PubMed PMID: 15084841. Epub 2004/04/16. eng.

98. Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB. Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Oct;195(4):979-86. PubMed PMID: 16677592. Epub 2006/05/09. eng.
99. Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2004 Apr;93(1):34-40. PubMed PMID: 15047211. Epub 2004/03/30. eng.
100. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *The American journal of pathology*. 1997 Jan;150(1):177-85. PubMed PMID: 9006334. Pubmed Central PMCID: 1858541. Epub 1997/01/01. eng.
101. Sakuragi N, Hirai A, Tada M, Yamada H, Yamamoto R, Fujimoto S, et al. Dominant-negative mutation of p53 tumor suppressor gene in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2001 Dec;83(3):485-90. PubMed PMID: 11733960. Epub 2001/12/06. eng.
102. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990 Feb;162(2):418-23; discussion 23-6. PubMed PMID: 2309824. Epub 1990/02/01. eng.
103. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007 May-Jun;17(3):697-704. PubMed PMID: 17504383. Epub 2007/05/17. eng.
104. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer*. 1994 May 1;73(9):2380-5. PubMed PMID: 7909491. Epub 1994/05/01. eng.
105. Obeidat BR, Matalka, II, Mohtaseb AA, Al-Kaisi NS. Selected immunohistochemical markers in curettage specimens and their correlation with final pathologic findings in endometrial cancer patients. *Pathology oncology research : POR*. 2013 Apr;19(2):229-35. PubMed PMID: 23055021. Epub 2012/10/12. eng.

106. Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 2003 Jul 1;121(4):163-6. PubMed PMID: 14595509. Epub 2003/11/05. eng.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Predictive value of CA 125 and p53 in detecting lymph node involvement in endometrial carcinoma

Márcia Appel^a, Lúcia Maria Kliemann^b, Ricardo dos Reis^c, Heleusa Mônego^a, Valentino Magno^a, Marcelle Reesink Cerski^b, Guilherme Marmontel Nasi^d, Edison Capp^a, Maria Celeste O. Wender^a

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital of Porto Alegre, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Brazil.

^b Department of Pathology, Clinical Hospital of Porto Alegre, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Brazil.

^c Department of Gynecologic Oncology, Barretos Cancer Hospital, São Paulo, Brazil.

^d Medical student in School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), Brazil.

Correspondence to:

Márcia Appel

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11^o andar - sala 1125

ZIP Code: 90035-903 - Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/fax: +55 51 33598117

E-mail: marciaappel@terra.com.br

ABSTRACT

Objective: To investigate the predictive value of preoperative CA 125 levels and p53 expression in detecting lymph node involvement in patients with endometrial carcinoma. **Method:** The study was conducted on 111 patients who underwent routine surgery and retroperitoneal lymphadenectomy in the same hospital. CA 125 levels were available for 90 cases, and the immunohistochemical analysis of p53 expression was performed in the endometrial samples of 73 patients. In 54 cases, both CA 125 and p53 expression were assessed. A ROC curve was used to determine the sensitivity (S) and specificity (Sp) of CA 125 cutoff points in detecting lymph node metastasis. **Results:** The incidence of lymph node metastasis was 11.7%. A CA 125 level ≥ 27 U/ml had the best S (84.6%), Sp (70.9%), PPV (32.4%) and NPV (96.6%) to detect lymph node involvement. When the presence of CA 125 levels above the established cutoff were combined with positive p53 expression, the PPV increased to 38.5%. CA 125 levels ≥ 27 U/ml combined with the presence of G3 or non-endometrioid tumors had the highest PPV for lymph node metastasis (66.7%). The presence of CA 125 levels < 27 U/ml and negative p53 expression could exclude the diagnosis of lymph node involvement with a sensitivity and NPV of 100%. **Conclusion:** CA 125 levels in association with tumor histological type and grade had the best S and PPV for detecting lymph node involvement, while the presence of CA 125 levels below the established cutoff and of negative p53 expression was able to exclude the diagnosis of lymph node metastasis.

Keywords: endometrial carcinoma; lymph node metastasis; p53; CA 125; endometrial biopsy.

INTRODUCTION

Endometrial carcinoma is one of the most commonly diagnosed gynecological neoplasias in developed countries. In the United States, it is the most frequent neoplasia of the inferior genital tract, with approximately 50,000 new cases and 8,000 deaths expected in 2013 [1]. Most patients (75%-88%) with endometrial carcinoma are diagnosed at stage I, when the tumor is still confined to the uterus. Therefore, their prognosis is generally good, with a five-year survival rate of 80 to 85% [2].

The primary treatment for endometrial carcinoma is surgery. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2009), the optimal surgical treatment for this condition consists of total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and para-aortic lymphadenectomy. [3,4]. However, the use of systematic lymphadenectomy has been contested, as the procedure is associated with significant morbidity (lymphedema and lymphocele), and its therapeutic benefits are likely to be restricted to patients whose risk of lymphatic dissemination is high [5].

The inclusion of tumor markers in the preoperative assessment of endometrial neoplasias may help identify these patients. The evaluation of markers such as p53 expression and CA 125 levels may prove especially useful in this regard due to their significant correlations with indicators of negative prognosis and advanced disease (non-endometrioid and poorly-differentiated tumors and lymph node involvement) [6-12].

The goal of the present study was to verify whether the positive expression of p53 in the diagnostic endometrial sample and preoperative CA 125 levels could be used to detect lymph node metastasis in patients with endometrial carcinoma.

METHODS

This was a cross-sectional, approved by the Ethics Committee of the Porto Alegre Clinical Hospital's (HCPA) Research and Graduate Studies Group (GPPG) under protocol number 110637.

The study included all patients with endometrial carcinoma who received primary surgical treatment at the Genital Oncology Department of the HCPA, in Brazil, between January 1996 and December 2012.

Histological diagnoses were made by blind or oriented endometrial biopsy or uterine curettage. The preoperative assessment included chest X-rays, abdominal ultrasound, or total abdominal computerized tomography scan. No patient had metastasis at initial assessment. Of the 164 patients initially included in the study, 24 were excluded because their histological diagnosis had been made in another hospital or because their paraffin blocks could not be found in the hospital's Pathology Department and, additionally, their preoperative CA 125 levels had not been assessed. Three cases were also excluded due to concomitant malignancy (breast tumors with bone and liver metastasis, and synchronous endometrial and ovarian tumor), and 26 patients were excluded for not having undergone lymphadenectomy. The main reason for not performing this procedure was related to technical difficulties due obesity or medical comorbidities.

Therefore, the final sample consisted of 111 participants, of whom 80 underwent pelvic lymphadenectomy alone, and 31 underwent both pelvic and para-aortic lymphadenectomy. The number of dissected pelvic lymph nodes ranged from 1 to 40 (mean 16.6; standard-deviation (SD) 8.1) and the number of para-aortic lymph nodes obtained per patient ranged from 1 to 8 (mean 3.27, SD 2.02). Of the 13 patients with lymph node metastasis (11.7%), seven (53.8%) had pelvic lymph node metastasis and six (46.2%) had both pelvic and para-aortic metastases. All patients also underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, with or without peritoneal cytology.

CA125 levels were measured in 90 patients, and paraffin blocks containing the endometrial samples of 73 of the individuals studied were available in the Pathology Service of the hospital where the study was conducted. The combined analysis of these markers and their association with lymph node involvement was performed on data from the 54 patients whose CA 125 levels had been measured and whose paraffin blocks were available for immunohistochemical study.

Study variables

The variables studied included age, hormone status, histological type and degree of tumor differentiation in the diagnostic endometrial sample, histological type, degree of tumor differentiation and depth of myometrial invasion in the uterus, as well as lymph node metastasis. Data on these variables and on CA 125 serum levels were obtained from patient records.

When the histological type and degree of tumor differentiation in the diagnostic endometrial sample were unclear, slides were reexamined using hematoxylin-eosin stain. Paraffin-embedded endometrial biopsy samples were obtained from the hospital's Pathology Department to conduct immunohistochemical analyses. The slides were independently examined by two pathologists. However, some cases with type and grade were not described could not be reviewed because their paraffin blocks could not be found or were not available.

Endometrial lesions were divided into two groups: endometrioid and non-endometrioid (papillary serous, clear cell, mucinous, undifferentiated and mixed carcinoma) adenocarcinomas [13]. As in previous studies, adenosquamous carcinoma was considered a non-endometrioid tumor [12,14-16].

Endometrioid adenocarcinomas were classified according to their histological architecture into the following groups: well-differentiated (G1), moderately differentiated (G2), and poorly-differentiated tumors (G3). Undifferentiated, serous and clear cell carcinomas were considered poorly differentiated tumors (G3). Mucinous and mixed tumors were classified according to tumor grade into G1, G2 and G3 [3,13].

According to current FIGO guidelines, the depth of myometrial invasion is classified as follows: A – no invasion (confined to the endometrium), or myometrial invasion less than 50% and B – invasion equal to or greater than 50% [3,13].

Immunohistochemical analysis

Immunohistochemistry was performed using the mouse monoclonal anti-p53 antibody [BP53-12-1 clone] marketed by Biogenex, which recognizes the mutated p53 protein. One section from each paraffin block underwent routine immunohistochemical tests at the HCPA Research Center. External positive controls (breast cancer) were performed in all cases.

After deparaffinization and rehydration, antigen recovery, endogenous peroxidase inactivation and blocking of nonspecific reactions, sections were incubated for 2 hours at room temperature with a diluted solution of primary antibodies at a concentration of 1:50 for the p53 protein. The location of the primary

antibody was detected using the streptavidin-biotin peroxidase technique (LSAB, Dako), followed by tetrahydrochloride diaminobenzidine (DAB kit, Dako).

P53 expression was assessed by counting at least 100 tumor cell nuclei at 400x magnification. Tumors were considered p53 positive if at least 50% of nuclei were stained brown. The intensity of the nuclear reactions was not analyzed.

Slides were independently examined by two pathologists in the HCPA Pathology Department, who had no knowledge of histological findings. The inter-rater agreement was satisfactory (κ 0.73; $p < 0.001$). Discordant cases were re-evaluated, and concordance was eventually reached in all cases.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation, or as median and interquartile range. Categorical variables were analyzed as absolute frequencies and proportions.

The association between p53 expression, CA125 levels and the presence of lymph node metastasis was examined using the chi-square test, or, when required, Fisher's exact test.

The Mann-Whitney test was used to evaluate the relationship between the CA125 levels and lymph node disease. Poisson multivariate regression was used to examine the independent effects of CA 125 and p53 on the presence of lymph node involvement.

An ROC curve was constructed to determine the sensitivity and false-positive rates of different CA 125 values in screening for lymph node metastasis. An optimal value was chosen based on the combination of sensitivity and false-positive rates ($=1 - \text{specificity}$).

The diagnostic properties (S, Sp, PPV, NPV, RV+, RV-) of histological parameters (histological type and tumor degree), CA 125 levels, p53 expression and combined tests were assessed.

Results were considered significant at 5%. Statistical analyses were conducted using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for Windows, version 18.0

RESULTS

The sample comprised 111 patients aged between 35 and 95 years (mean \pm SD, 63.5 \pm 10.3 years). Seventy four patients (66.7%) were 60 years or older and 37 patients (33.3%) were younger than 60 years. Ninety nine patients (89.2%) were postmenopausal.

The main histopathological findings are listed in Table 1.

CA 125 levels were available for 90 patients (81.1%). The median CA 125 level was 15.9 U/ml (10.9 to 45 U/ml), and minimum and maximum values were 2.1 and 1513 U/ml, respectively. The median interval between CA 125 assessment and surgery was 21 days (2.5-58 days). CA 125 levels were significantly higher in patients with lymph node involvement. The median CA 125 level for patients with compromised lymph nodes was 53.1 U/ml, while the median CA 125 value for individuals without lymph node involvement was 14.5 U/ml ($p < 0.001$).

The ROC curve analysis (Fig. 1) showed that a CA 125 cutoff value of at least 27 U/ml had the highest sensitivity (84.6%) and lowest false-positive rates (E-70.9%) for detecting lymph node disease, with a PPV of 32.4% and a NPV of 96.6%, and an area under the curve of 0.826 (95%CI = 0.726-0.926; $p < 0.001$).

Twenty eight (38.4%) of the 73 cases immunohistochemically investigated were found to be p53 positive. The association between p53 expression, CA 125 levels and lymph node involvement according to the *cutoff value* is displayed in Table 2. Both markers were significantly associated with lymph node metastasis.

A multivariate analysis showed that p53 expression was no longer associated with lymph node involvement after adjusting for the confounding factors histological type and degree of tumor differentiation (RR=2.23;95%CI = 0.44 to 11.4). However, the association between lymph node metastasis and CA 125 \geq 27U/ml remained significant even after adjusting for confounders (RR=14.5;95%CI = 2.0 to 103.5).

The combined use of CA125 levels, p53 expression and preoperative histological type and tumor differentiation to detect lymph node involvement was also analyzed (Table 3).

Discussion

The preoperative identification of patients at risk for lymph node involvement is an important step in planning the surgical treatment of endometrial carcinoma. Retroperitoneal (pelvic and para-aortic) lymphadenectomy does not appear to be

necessary in patients at low risk for lymphatic metastases [17]. Only high-risk patients, which comprise up to 19% of cases, should undergo more extensive surgeries [5,18,19]. However, identifying these patients has proved to be an exceedingly difficult task.

Current preoperative assessments, which evaluate the histological type and grade of tumor differentiation of the diagnostic endometrial sample, do not seem able to exclude or confirm the presence of lymph node involvement. The risk of metastasis is directly related to increases in tumor grade and/or the presence of non-endometrioid tumors [18]. One of the problems with this approach is the discordance between the initial diagnostic test and the final examination of the endometrium. High-grade tumors are frequently misdiagnosed in the initial evaluation [20-22]. The presence of deep myometrial invasion, another high-risk criterion for lymph node metastasis, could also be preoperatively investigated by a pelvic MR scan, although it can only be confirmed postoperatively. This method can detect deep myometrial invasion with an accuracy of 70 to 97% [23], suggesting the need for other preoperative methods to help identify these patients in a more effective manner.

The individual analysis of CA 125 levels or the expression of p53 in the diagnostic endometrial sample have already been suggested as methods to detect high-risk tumors and the presence of lymph node and/or extrauterine metastasis [7-9,11,24,25]. However, the combined use of these variables has not yet been explored in the literature. It is important to note that the assessment of CA125 serum levels is already a widely used routine technique for the diagnosis and treatment of patients with epithelial ovarian tumors. Immunohistochemical methods are low-cost, easy to execute, and allow biological material to be used for an indeterminate time, due to paraffin embedding [26-28]. Furthermore, this marker is easy to read, minimizing the limitations of traditional histological methods [29]. This observation is supported by the high inter-rater agreement observed between pathologists in the present study (0.73; $p < 0.001$).

Serum CA125 levels are elevated in a number of gynecological (ovarian, fallopian, endometrial and endocervical) and non-gynecological (colon, pancreatic, breast and lung) neoplasias. There is still no consensus as to the role of this marker in the preoperative assessment of patients with endometrial neoplasia. However, some studies suggest that elevated CA 125 levels are associated with negative prognostic indicator [19,30].

In the present study, the median CA125 level was found to be 15.9 U/ml. Patients with compromised lymph nodes were also found to have significantly higher CA125 levels than the remaining individuals (53.1 U/ml x 14.5 U/ml). These results are in agreement with other publications on the topic [11,25]. A multivariate analysis showed that CA 125 levels were a significant predictor of lymph node metastasis.

ROC curve analyses (Fig. 1) suggested that a cutoff value of CA 125 of at least 27 U/ml had the highest sensitivity (84.6%) and specificity (70.9%) for detecting lymph node metastasis. The incidence of lymph node metastasis in the present sample was found to be 11.7% (Table 1). This finding is concordant with the literature, which shows an incidence of 5 to 19% (18, 19). Based on these findings, the positive predictive value (PPV) of the cutoff score was found to be 32.4%, while its negative predictive value (NPV) was calculated to be at 96.6%. In a study of 254 patients, Sebastianelli et al. [11] found that a CA 125 cutoff value of 25 U/ml had the greatest sensitivity (67.2%) and specificity (77.2%) for detecting lymph node involvement, and its PPV was 49% when the incidence of metastasis was 15.7%. Hsieh et al., on the other hand, [19], found that a cutoff value of 40 UI/ml had the best S (77.8%), Sp (81%), PPV (48.3%) and NPV (94.1%) when the incidence of metastasis was 19%. The present findings, therefore, confirm the results of these studies. Table 2 displays the association between the CA125 cutoff and the presence of lymph node involvement.

Studies have shown that p53 is generally expressed in 21 to 49% of cases of endometrial carcinoma [12, 31] and reflects either the functional inactivation of this protein (mutated p53) or alterations in the TP53 gene or in its interaction with other nuclear proteins [31, 32]. In these situations, a protein with an abnormally long half-life is formed. It accumulates in the nuclei of affected cells and can be detected by immunohistochemistry.

Few studies have examined the immunohistochemical analysis of uterine curettage or endometrial biopsy samples. A study by Mariani et al. [9] using this method found that the expression of p53 may be associated with retroperitoneal lymph node involvement. Diagnostic samples positive for p53 have also been found to be associated with negative prognostic factors such as poorly differentiated and non-endometrioid tumors, and deep myometrial invasion [7,9,10,33].

In the present study, 38.4% of the endometrial samples were positive for p53. Other studies of endometrial biopsy have obtained p53 immunopositivity rates of 23

to 47.4% [7,24,34]. However, positivity criteria varied widely between studies. Some investigations used more lenient criteria, according to which positivity was considered when at least 5% of tumor cell nuclei were colored brown. However, other studies used far more stringent criteria, considering only cases where over 50% of cell nuclei were colored, and assessing the intensity of reactions in the nucleus (weak, moderate, or strong) [7,9,24,33-36]. This limits the comparison between the present findings and those of other studies in the literature. Nevertheless, the use of more stringent parameters is more likely to guarantee an accurate result and to have better discriminatory power [35].

The frequency of p53 expression was found to be higher in patients with lymph node involvement ($p=0.048$) (table 2). p53 positivity was found in the histological samples of 75% of these individuals. As shown by Mariani et al. [9], p53 positivity may be associated with a higher risk of lymph node metastasis.

A statistical model using preoperative variables to estimate the probability of lymph node metastasis is displayed in table 3. When only traditional histological variables were used (type and grade), PPVs of 16.9 and 23.3% were obtained. These results were approximately 1.5 to 2 times higher than the pretest probability of 11.7%. Similar results were obtained in analyses using only p53 expression (21.4%). When only CA125 levels were used, the PPV increased to 32.4%. These results suggest that patients with $CA125 \geq 27$ U/ml are approximately three times more likely to develop lymph node metastasis than individuals below this cutoff point. When CA125 levels and the presence of non-endometrial and G3 tumors are considered, a PPV of 66.7% is obtained. Analyses combining CA125 levels with p53 positivity also increased the PPV from 32.4% to 38.5%, showing higher specificity, but lower sensitivity.

Tests with high sensitivity and NPV are important to exclude a diagnosis of lymph node metastasis. A number of such tests were found in the present study (Table 3). CA 125 values below the established cutoff and the absence of p53 expression had a sensitivity of 100% and a NPV of 100%. These results were similar to those obtained when histological type or grade were used in combination with CA125 levels to investigate the presence of lymph node involvement.

To the authors' knowledge, this is the first study in the literature to investigate the use of preoperative CA125 levels and the immunohistochemical analysis of the p53 protein in the diagnostic endometrial sample to detect lymph node metastasis. A

CA125 level greater than or equal to 27 U/ml was strongly associated with the presence of metastatic lymph nodes. The PPV increases significantly when other predictors are added to the calculation, such as the presence of G3 and non-endometrioid tumors. p53 positivity did not outperform other variables (CA125, histological type and degree) in detecting the presence of lymph node involvement. CA125 values lower than 27U/ml combined with the negative expression of p53 were able to accurately exclude a diagnosis of lymph node metastasis. Given the discordance in the literature regarding the use of preoperative histological analyses, the present study also included immunohistochemical analysis to exclude the presence of metastatic lymph nodes.

The present results must be interpreted in light of the following limitations: retrospective design, small sample size and the fact that not all patients underwent para-aortic lymphadenectomy. However, the study was still able to identify which patients would not benefit from lymphadenectomy and which displayed risk factors for lymph node metastasis. Additional studies should be conducted so as to confirm these findings and investigate their applicability to clinical settings.

Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest with any commercial or other associations in connection with the submitted article.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Research Incentive Fund (Fundo de Incentivo a Pesquisa, FIPE) of the Research and Graduate Studies Group (GPPG) of the Porto Alegre Clinical Hospital. We would also like to thank the Brazilian National Research Council (CNPq) for the scholarships awarded to Ricardo dos Reis and Edison Capp.

REFERENCES

- [1] ACS. American Cancer Society. Endometrial (Uterine) Cancer. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003097-pdf.pdf>;2013.
- [2] Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol* 1996;87:1041-4.
- [3] Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol* 2009;115:325-8.
- [4] NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf;2013.
- [5] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
- [6] Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.
- [7] Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB. Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:979-86.
- [8] Goksedef BP, Gorgen H, Baran SY, Api M, Cetin A. Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:844-50.
- [9] Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Roche PC, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Endometrial cancer: can nodal status be predicted with curettage? *Gynecol Oncol* 2005;96:594-600.
- [10] Obeidat BR, Matalka, II, Mohtaseb AA, Al-Kaisi NS. Selected immunohistochemical markers in curettage specimens and their correlation with final pathologic findings in endometrial cancer patients. *Pathol Oncol Res* 2013;19:229-35.
- [11] Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:856-60.

- [12] Appel ML, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Rivoire WA, Monego HI, et al. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2008;14:23-30.
- [13] CAP. College of American Pathologists. Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Endometrium_12protocol.pdf; 2013.
- [14] Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:468-71.
- [15] Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61(2):245-8.
- [16] Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Harris AL, Gatter KC. Bcl-2 and p53 expression in stage I endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:3689-93.
- [17] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Instit* 2008;100:1707-16.
- [18] 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.
- [19] Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002;86:28-33.
- [20] Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P. Reliability of tumor typing of endometrial carcinoma in pre hysterectomy curettage. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:2-6.
- [21] Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003;42:372-8.
- [22] Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:136-41.

- [23] Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104:654-9.
- [24] Fayallah EA, Hemida RA, Gamal AM, Abd Elhady E, Anwar KI, Nada NA, et al. Pretreatment study of P53 overexpression for selection of candidates for pelvic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial carcinoma: a randomized-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:617-22.
- [25] Yildiz A, Yetimalar H, Kasap B, Aydin C, Tatar S, Soylu F, et al. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;164:191-5.
- [26] Kohler MF, Carney P, Dodge R, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Marks JR, et al. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1246-52.
- [27] Kohler MF, Nishii H, Humphrey PA, Sasaki H, Marks J, Bast RC, et al. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:690-4.
- [28] Soong R, Knowles S, Williams KE, Hammond IG, Wysocki SJ, Iacopetta BJ. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1996;74:562-7.
- [29] Sebo TJ. Digital image analysis. *Mayo Clin Proc* 1995;70:81-2.
- [30] Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1501-5.
- [31] 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.
- [32] Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993;329:1318-27.
- [33] Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:34-40.

- [34] Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J* 2003;121:163-6.
- [35] Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:129-37.
- [36] Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer Res* 1994;54:4667-70.

Table 1. Histopathological features of endometrial tumors.

Characteristics	Number of patients (%)
Preoperative histological subtype ^a (n=107)	
Endometrioid	79 (73.9)
Non-endometrioid	25 (23.4)
Atypical hyperplasia	1 (0.9)
Atypical cells	2 (1.8)
Preoperative differentiation ^a (n=98)	
G1	40 (40.9)
G2	36 (36.7)
G3	22 (22.4)
Postoperative histological subtype ^a (n=111)	
Endometrioid	87 (78.4)
Non-endometrioid	23 (20.7)
Atypical hyperplasia	1 (0.9)
Postoperative differentiation ^a (n=107)	
G1	39 (36.4)
G2	43 (40.2)
G3	25 (23.4)
Depth of myometrial invasion ^a (n= 111)	
No invasion or invasion < 50%	79 (71.2)
Invasion equal to or greater than 50%	32 (28.8)
Lymph node involvement (n=111)	
Positive	13 (11.7)
Negative	98 (88.3)

^a According to CAP, 2013.

Table 2. Association between the immunohistochemistry of p53 expression, CA 125 levels (cutoff point) and lymph node involvement

	Lymph node involvement		P
	Positive (n%)	Negative (n%)	
p53 expression			
Positive	6 (75)	22 (33.8)	0.048
Negative	2 (25)	43 (66.2)	
CA 125			
≥ 27U/ml	11 (84.6)	23 (29.9)	0.001
< 27U/ml	2 (15.4)	54 (70.1)	

Table 3. Variables used to determine the probability of lymph node metastasis

Test/Variables	Sensitivity %	Specificity %	PPV ¹ %	NPV ² %	LR- ³	LR+ ⁴
1 - G2 or G3 or non-endometrioid tumors	84.6	44.9	16.9	95.7	0.34	1.54
2 - Positive p53 expression	75	66.2	21.4	95.6	0.38	2.22
3 - G3 or non-endometrioid tumors	58.3	75.8	23.3	93.5	0.55	2.41
4 - Ca 125 \geq 27U/ml	84.6	70.9	32.4	96.6	0.22	2.91
5 - Ca125 \geq 27 U/ml + G2 or G3 or non-endometrioid tumors	69.2	81	37.5	94.1	0.38	3.64
6 -Ca125 \geq 27 U/ml + positive p53 expression	62.5	82.6	38.5	92.7	0.45	3.59
7 -Ca125 \geq 27 U/ml + positive p53 expression+ G3 or non-endometrioid tumors	33.3	95.7	60	88	0.70	7.74
8 - Ca125 \geq 27 U/ml + G3 or non-endometrioid tumors	50	96.1	66.7	96.1	0.52	12.8
9 - Ca 125 \geq 27 or positive p53 expression	100	50	25.8	100	0	2.0
10 - Ca125 \geq 27 U/ml or G3 or non-endometrioid tumors	100	57.9	27.3	100	0	2.38

¹ PPV: Positive Predictive Value

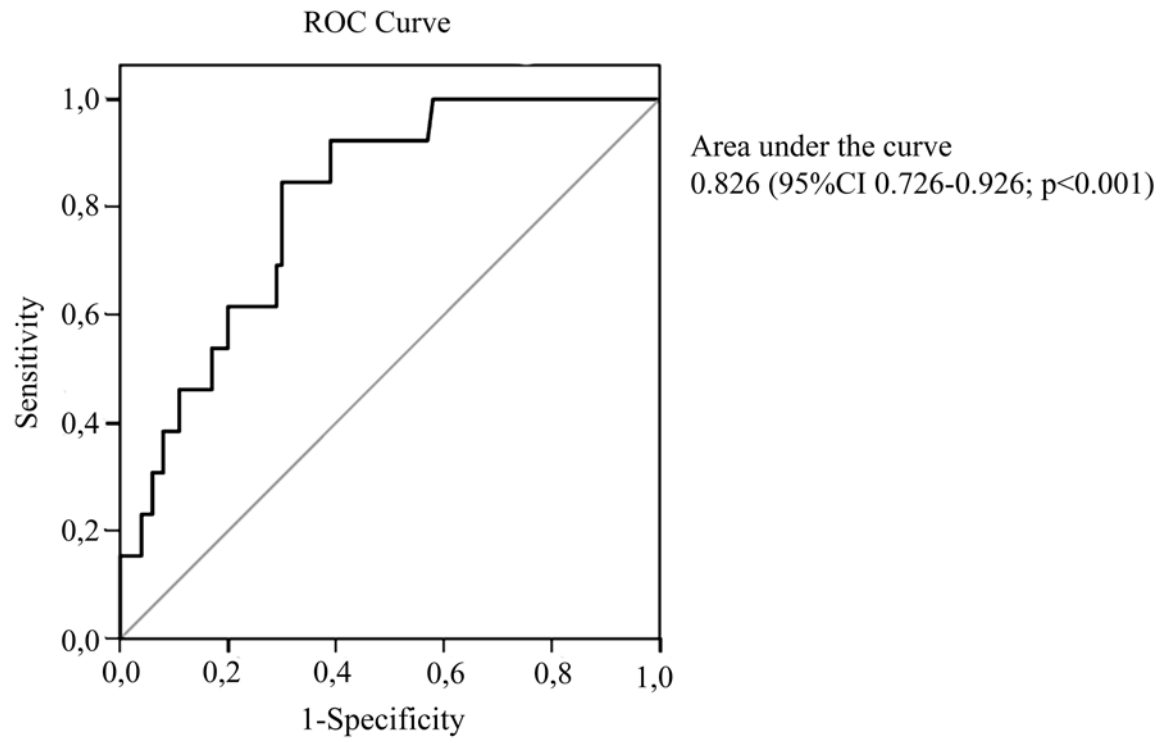
² NPV: Negative Predictive Value

³ LR-: Negative likelihood ratio

⁴ LR+: Positive likelihood ratio

Figure Legend

Figure 1. ROC curve to determine the cutoff value of CA 125 in relation to the detection of lymph node involvement.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O carcinoma de endométrio é a doença neoplásica do trato genital inferior com maior prevalência nos países desenvolvidos. No Brasil, é menos frequente que os tumores de colo uterino. A maioria dos tumores de endométrio são diagnosticados em estágio I (doença restrita ao útero) e apresentam evolução clínica e prognóstico favoráveis. No entanto, em cerca de 5 a 19% dos casos, os linfonodos retroperitoneais terão comprometimento secundário pela doença, constituindo-se em fator prognóstico adverso, relacionado a risco de recorrência e morte.

A FIGO recomenda a realização rotineira da linfadenectomia retroperitoneal no tratamento cirúrgico do carcinoma de endométrio. Apesar disto, existe um debate contínuo sobre o papel terapêutico de tal prática. Hoje acredita-se que a dissecação linfática pode ter impacto, sobre a sobrevida total e tempo livre de doença, apenas nas pacientes com alto risco para disseminação linfonodal. No entanto, a identificação deste grupo de pacientes, em tempo pré-operatório, não tem sido suficientemente acurada.

Marcadores pré-operatórios com valor preditivo para a presença de doença além do útero têm sido investigados. Nosso trabalho utilizou o CA 125 sérico e a dosagem IMH para p53 na amostra endometrial. Concluímos que o valor de CA 125 maior ou igual a 27 U/ml tem forte relação com a presença de linfonodos metastáticos. Se associarmos a este valor, outras variáveis, como por exemplo, tumores G3 e de tipo não endometriode, elevamos consideravelmente o VPP. Não comprovamos que a expressão positiva para p53, seja superior as demais variáveis (CA 125, tipo e grau histológico) para definir a presença de doença linfonodal. Por outro lado, valores de CA 125 inferiores a 27 U/ml associados à expressão negativa para p53 excluíram a metástase em linfonodos.

Baseado nestes achados, temos a perspectiva de incorporar à avaliação pré-operatória das pacientes com carcinoma de endométrio, a dosagem sérica de CA 125. Também poderemos solicitar, junto ao serviço de Patologia do HCPA, a incorporação da análise IMH para p53 na amostra endometrial diagnóstica, visto que isto não confere aumento significativo de custos e tem leitura simples, já sendo de uso sistemático na avaliação prognóstica de alguns tumores, como os de mama, por exemplo.

A partir deste estudo, outras idéias e projetos surgiram, alguns já em execução:

- CA 125 pré-operatório no carcinoma de endométrio: correlação com risco de morte;
- Expressão da p53 na amostra endometrial e sua correlação com fatores prognósticos no carcinoma de endométrio;
- Comparação dos resultados da leitura IMH na amostra endometrial diagnóstica e na peça uterina contendo a área tumoral;
- Avaliação da Concordância Histológica (tipo histológico e grau tumoral) entre a amostra endometrial pré-operatória e a peça uterina nos carcinomas de endométrio.