



FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

**CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: Quais os fatores associados com
recidiva?**

Gláucia Alves de Carvalho

Porto Alegre, 2019



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

**CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: Quais os fatores associados com
recidiva?**

GLÁUCIA ALVES DE CARVALHO

Orientadora: Dra. Suzana Arenhart Pessini.

Co-orientadora: Dra. Mila Pontremoli Salcedo.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGGO), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Alves de Carvalho, Gláucia
Câncer de Endométrio: quais os fatores associados
com recidiva / Gláucia Alves de Carvalho. -- 2019.
74 f.
Orientadora: Suzana Arenhart Pessini.

Coorientadora: Mila Pontremoli Salcedo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Câncer do endométrio. 2. Recidiva. 3.
Prognóstico. 4. Análise de sobrevida. I. Arenhart
Pessini, Suzana, orient. II. Pontremoli Salcedo,
Mila, coorient. III. Título.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos”

Eleonor Roosevelt

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha querida família: sem vocês nada faz sentido.

Obrigada pelo apoio incondicional e pela torcida de sempre.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus.

Às nossas pacientes, sem as quais não existiria trabalho algum.

À Professora Dra. Suzana Pessini, minha orientadora, minha incentivadora, um dos meus maiores exemplos de profissionalismo. Tenho um orgulho enorme de ser sua mestranda. Sou eternamente grata por todos os ensinamentos e amizade.

À maravilhosa equipe: Dra. Maria Cristina Barcellos Anselmi, Dra. Sibeke Klitzke, Dra. Karina Pederiva Mazzarino Bassols, Dra. Mila Pontremoli Salcedo, Dra. Gabriela Forest Gallina, Dra. Carolina Canabarro, Dr. Felipe Luzzatto, Dr. Carlos Maia e ao agora falecido Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira– vocês tem um lugar cativo no meu coração.

A todos os residentes que passaram na equipe de ginecologia oncológica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em 2016 - muito obrigada por me ajudarem a cuidar com tanto zelo das nossas pacientes.

Ao Serviço de Ginecologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, local no qual esse trabalho foi desenvolvido.

Ao professor Charles Ferreira, por compartilhar seus vastos conhecimentos estatísticos e não estatísticos comigo.

Às minhas queridas amigas Clarissa Moreira Borba, Rafaela Caminha Vanin, Daniela Mascarenhas Wiegand por me apoiarem nos momentos de angústia e por me ajudarem a permanecer firme nessa etapa de minha vida.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao Moisés, meu companheiro de todos os momentos. Obrigada pela compreensão infinita, pelas críticas sempre pertinentes e por me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO	9
LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO	10
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	15
1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	15
2. MAPA CONCEITUAL	18
3. ASPECTOS CONCEITUAIS	19
3.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	19
3.2 ETIOLOGIA E ETIOPATOGENIA DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	22
3.3 FATORES DE RISCO	23
3.4 FATORES DE PROTEÇÃO	24
3.5 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	25
3.6 ESTADIAMENTO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	26
3.7 SEGUIMENTO APÓS TRATAMENTO	27
3.8 RECIDIVA DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	28
3.9 FATORES PROGNÓSTICOS	29
JUSTIFICATIVA	30
HIPÓTESES	31
OBJETIVOS	31
OBJETIVO PRINCIPAL	31
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	31
REFERÊNCIAS	32
ARTIGO EM INGLÊS	42
CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
ANEXOS	72

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS – Sociedade Americana de Câncer (do inglês, *American Cancer Society*)

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID 10 – Classificação Internacional de Doenças

DM – Diabete mellitus

DNA – Ácido desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic acid*)

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (do francês, *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*)

GOG – Grupo de Ginecologia Oncológica (do inglês, *Gynecologic Oncology Group*)

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HNPPC – Câncer colorretal hereditário não-polipose (do inglês, *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*)

IARC – Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer*)

IC – Intervalo de confiança

IDH – Índice de desenvolvimento humano

IMC – Índice de massa corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

ISCOMPA – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

NCCN – Rede Nacional para a Compreensão do Câncer (do inglês, *National Comprehensive Cancer Network*)

NIE – Neoplasia intraepitelial endometrial

OR – Razão de chance (do inglês, *Odds ratio*)

RM – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

TNM – Classificação de Tumores Malignos (do inglês, *TNM Classification of Malignat Tumours*)

FDG-PET/TC – Tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, *Positron emission tomography – computed tomography*) de flúor-18-2-fluoro-2-desoxi-D-glicose

UFCSPA – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UICC – União Internacional para o Controle de Câncer (do inglês, *Union for International Cancer Control*)

USTV – Ultrassonografia transvaginal

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1. Estimativa da incidência mundial de câncer de corpo de útero ajustada por idade por 100.000 mulheres (GLOBOCAN, 2012. IARC).

Figura 2. Mapa conceitual esquemático.

Figura 3. Estimativa de novos casos de câncer para o ano de 2018 para Porto Alegre, Rio Grande do Sul e Brasil. Adaptado de INCA, 2018.

LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Resultado da estratégia de busca no MEDLINE/PUBMED.

Tabela 2. Resultado da estratégia de busca no LILACS/BIREME.

Tabela 3. Estadiamento do câncer do endométrio de acordo com a classificação da FIGO e do TNM.

RESUMO

Introdução: O câncer de endométrio é a neoplasia maligna do trato genital feminino mais prevalente em países industrializados. No Brasil, ocupa a sétima posição dentre todos os tumores malignos que acometem a mulher, sendo o segundo tumor ginecológico mais frequente. Apesar de ser uma doença de bom prognóstico, aproximadamente 15 a 20% apresentam recidiva e morte.

Objetivo: Comparar o perfil clínico e histopatológico das pacientes com e sem recidiva de câncer de endométrio após tratamento cirúrgico primário. **Métodos:**

Coorte retrospectiva, unicêntrica, de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para neoplasia maligna de endométrio no Serviço de Ginecologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, no período de 1995 a 2016.

Resultados: Duzentas e dezesseis mulheres foram submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio e preencheram os critérios para inclusão neste estudo. Vinte e três (10,6%) participantes recidivaram após um tempo médio de 3,7 anos (DP \pm 4,2). Profundidade de infiltração miometrial, comprometimento do estroma cervical, estadiamento FIGO e óbito foram variáveis que apresentaram diferença significativa entre as pacientes com e sem recidiva. **Conclusões:** Esse estudo ratifica profundidade de infiltração miometrial maior que 50%, presença de invasão do estroma cervical e estadiamento conforme os critérios da FIGO 2009 como importantes fatores prognósticos na recidiva do câncer de endométrio. A recorrência desse tumor está relacionada a redução na sobrevida global nessas pacientes. Esses dados são compatíveis com a literatura existente e complementam a escassa casuística sobre o câncer endometrial no Brasil.

Palavras-chave: câncer de endométrio, recidiva, fatores prognósticos, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is the most prevalent gynecologic cancer in women living in developed countries. In Brazil, endometrial cancer is the seventh among women, and the second most frequent gynecologic cancer. It is considered a disease with good prognosis, however approximately 15-20% became recurrence and can cause death.

Objective: To compare the clinical and histopathological characteristics of women with and without recurrence of endometrial cancer after primary surgical treatment.

Methods: A retrospective cohort study was carried out in southern Brazil with patients treated for endometrial cancer from 1995 to 2016. **Results:** Two hundred and sixteen women were submitted to surgical treatment for endometrial carcinoma and met the criteria for inclusion in the study. Twenty-three (10.6%) participants have developed recurrent disease after a mean time of 3.7 years (SD \pm 4.2). Depth of myometrial infiltration, stromal cervical involvement, FIGO staging and death were variables that presented a statistically significant difference between patients with and without recurrence. **Conclusions:** This study ratifies the depth of myometrial infiltration greater than 50%, cervical stromal invasion and staging according to FIGO 2009 criteria are important prognostic factors in the recurrence of endometrial cancer. The recurrence of this tumor is related to a reduction in overall survival. These data are compatible with the existing literature and complement the scarce casuística on endometrial cancer in Brazil.

Keywords: endometrial cancer, neoplasm recurrence, prognostic factors, survivorship.

INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio em regiões industrializadas ocidentais, é a neoplasia maligna genital feminina mais frequente e a quarta mais comum na mulher, superada apenas pelas de mama, de cólon e de pulmão. Este fato parece ser devido a uma maior expectativa de vida, ao aumento da população feminina, a mudanças nutricionais, com maior prevalência de obesidade, ao aumento do uso de estrogênios e à diminuição de incidência de câncer de colo uterino.

Em 2012 foram estimados cerca de 320 mil novos casos de câncer de endométrio, com aproximadamente 76 mil óbitos por essa doença em todo o mundo.⁽¹⁾

No Brasil, o câncer de endométrio está entre as dez neoplasias malignas mais prevalentes na mulher, sendo a segunda neoplasia maligna do trato genital feminino em frequência, ficando atrás apenas do carcinoma de colo uterino.⁽¹⁾

É o câncer genital feminino de melhor prognóstico, com sobrevida global, em cinco anos, de 80%. Não obstante, cerca de 15 a 20% das mulheres com câncer de endométrio apresentam recidiva e morrem por essa doença.⁽²⁾

Embora a incidência desse tumor seja menor em países em desenvolvimento como o Brasil, a mortalidade permanece maior por aqui.⁽³⁾

Dessa forma, faz-se necessário investigar os fatores clínicos e histopatológicos das pacientes que apresentam recidiva tumoral em nosso país, objetivando identificar as de maior risco, visando a diminuição da mortalidade por essa doença.

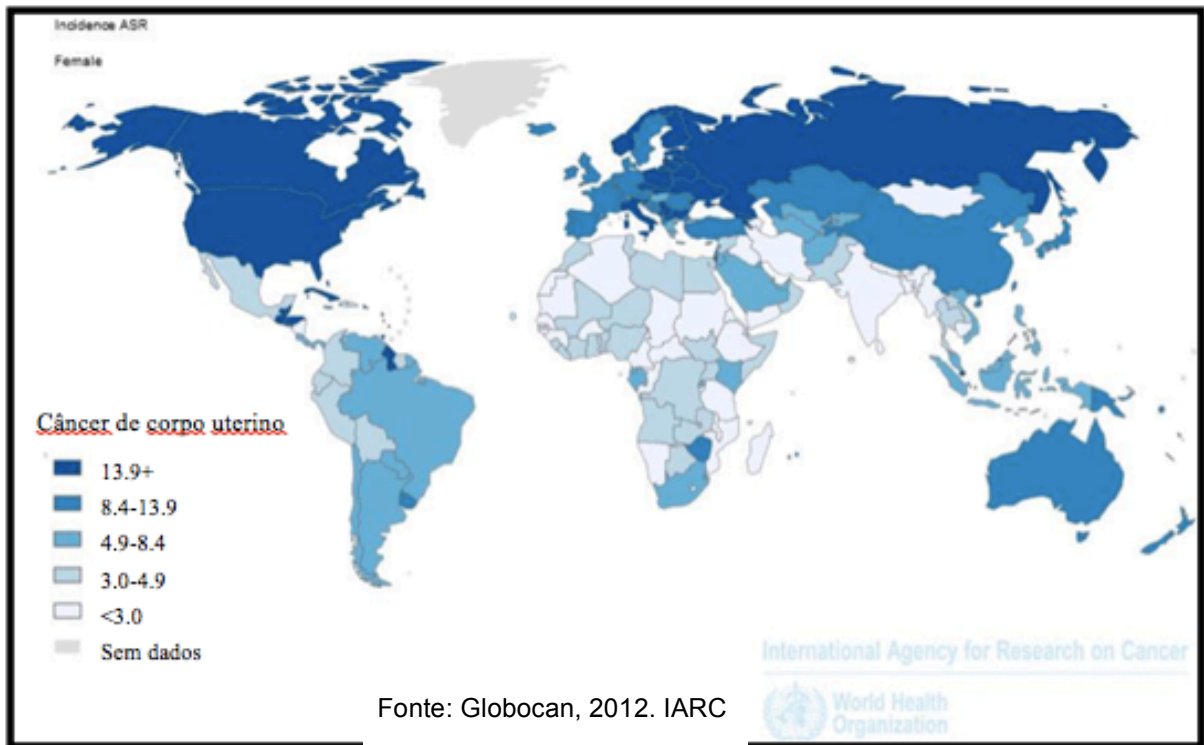


Figura 1. Estimativa da incidência mundial de câncer de corpo de útero ajustada por idade por 100.000 mulheres (GLOBOCAN, 2012. IARC)

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Os estudos foram selecionados nas bases eletrônicas de dados do MEDLINE/PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e da LILCAS/BIREME (<http://www.lilacs.bvsalud.org>).

Utilizaram-se as seguintes palavras-chave na busca dos artigos: 1) recorrência no câncer de endométrio/*endometrial cancer recurrence*; 2) fatores prognósticos no câncer de endométrio/*prognostic factors in endometrial cancer*; 3) fatores prognósticos no câncer de endométrio recidivado/*prognostic factors in endometrial cancer recurrence*; 4) sobrevivida no câncer de endométrio/*survivor in endometrial cancer*.

Além disso, utilizaram-se combinações desses descritores, os quais deveriam estar contidos no corpo do resumo dos artigos.

Também foi realizada uma pesquisa utilizando o recurso “artigos relacionados”, no qual selecionamos artigos recém publicados.

A busca restringiu-se a estudos publicados em inglês ou português. Não houveram restrições em relação a data de publicação e ao desenho do estudo, mas foram excluídas pesquisas em animais.

Com base nos artigos encontrados por essa estratégia de busca, foram selecionados os estudos utilizados para o embasamento teórico dessa proposta (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Resultado da estratégia de busca no MEDLINE/PUBMED.

Descritores	Artigos encontrados
Endometrial cancer recurrence	3396
Prognostic factors in endometrial cancer	9342
Prognostic factors in endometrial cancer recurrence	2214
Survivor in endometrial cancer	334
Endometrial cancer recurrence and prognostic factors	5*
Endometrial cancer recurrence and survivor	76

*artigos duplicados

Tabela 1. Resultado da estratégia de busca no LILACS/BIREME.

Descritores	Artigos encontrados
Recorrência no câncer de endométrio	76
Fatores prognósticos no câncer de endométrio	1318
Fatores prognósticos no câncer de endométrio recidivado	0
Sobrevida no câncer de endométrio	898
Recorrência no câncer de endométrio e fatores prognósticos no câncer de endométrio	3
Recorrência no câncer de endométrio e fatores prognósticos no câncer de endométrio recidivado	0
Recorrência no câncer de endométrio e sobrevida	7

Com base nos artigos encontrados por essa estratégia de busca, foram selecionados os estudos utilizados para o embasamento teórico dessa proposta.

2. MAPA CONCEITUAL

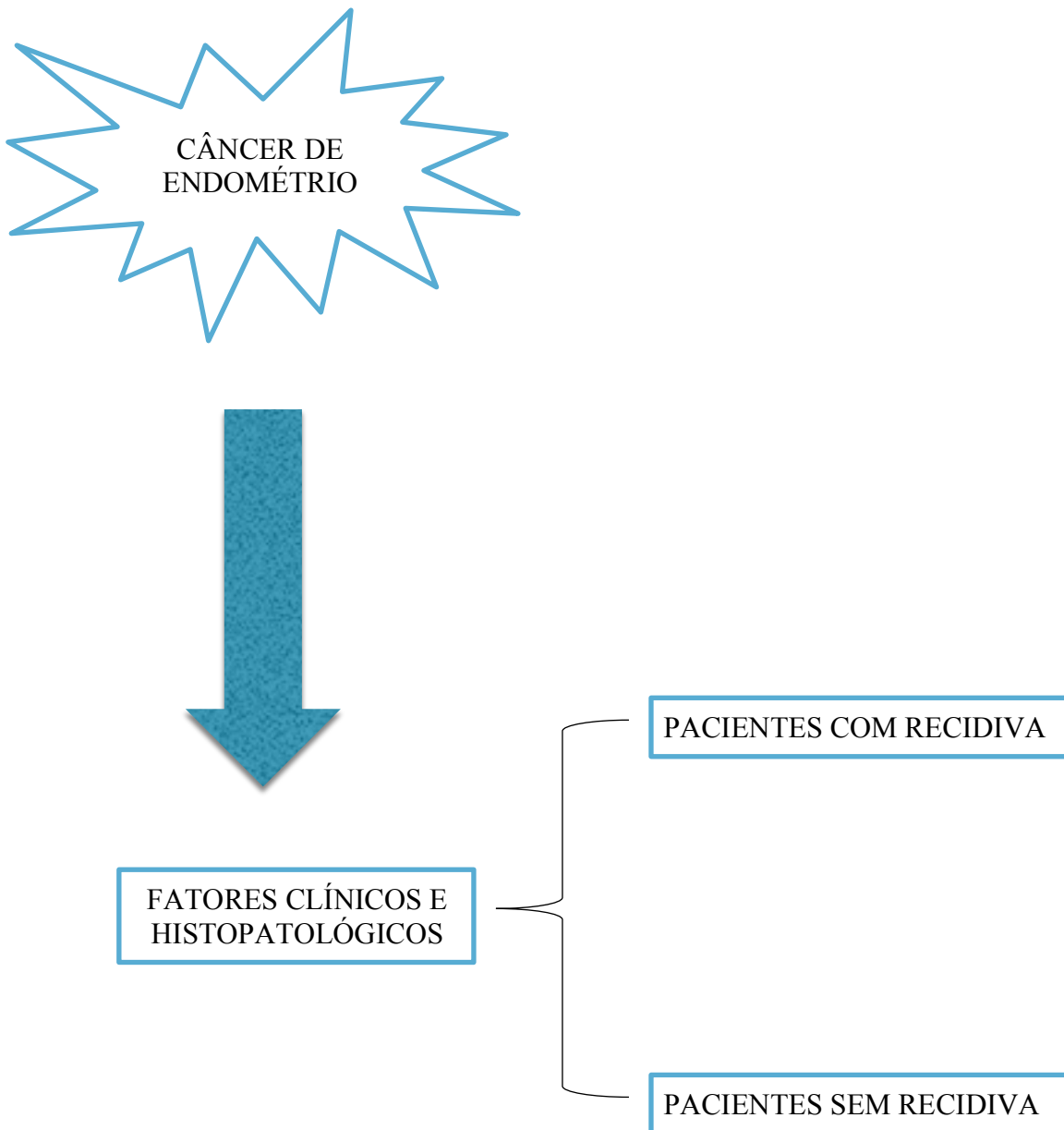


Figura 2. Mapa conceitual – Fatores associados à recidiva de câncer de endométrio.

3. ASPECTOS CONCEITUAIS

3.1 Características epidemiológicas do câncer de endométrio

Em 2012 as neoplasias malignas atingiram 14,1 milhões de pessoas, com aproximadamente 8,2 milhões de óbitos por essa doença em todo mundo. Sessenta e cinco por cento dessas mortes ocorreram em regiões menos desenvolvidas.⁽³⁾

Globalmente o câncer de endométrio é o segundo tumor mais prevalente do trato genital feminino - após carcinoma de colo uterino - e o sexto mais comum entre todas as neoplasias malignas que acometem as mulheres,⁽¹⁾ com aproximadamente 380 mil novos casos estimados para o ano de 2018.⁽⁴⁾

Nos Estados Unidos da América (EUA), é a neoplasia maligna ginecológica mais comum, com incidência estimada de 63.230 novos casos para o ano de 2018.⁽⁵⁾

Essa também é a realidade de outros países industrializados como Canadá, Austrália, além de países europeus, nos quais as taxas de incidência chegam até 24,9 casos por 100 mil mulheres.⁽⁴⁾

No Brasil, é o sétimo tumor mais incidente no sexo feminino, e o segundo pélvico, sendo esperados 6.600 novos casos de câncer de endométrio para o biênio 2018-2019, com um risco estimado de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres, de acordo com os últimos dados do Instituto Nacional do Câncer.⁽¹⁾

Para o Rio Grande do Sul essa taxa é de 5,55 casos para cada 100 mil mulheres para o ano de 2018, sendo Porto Alegre a capital brasileira de maior incidência, com taxa ajustada de 10,35 casos para cada 100 mil mulheres (Figura 2).

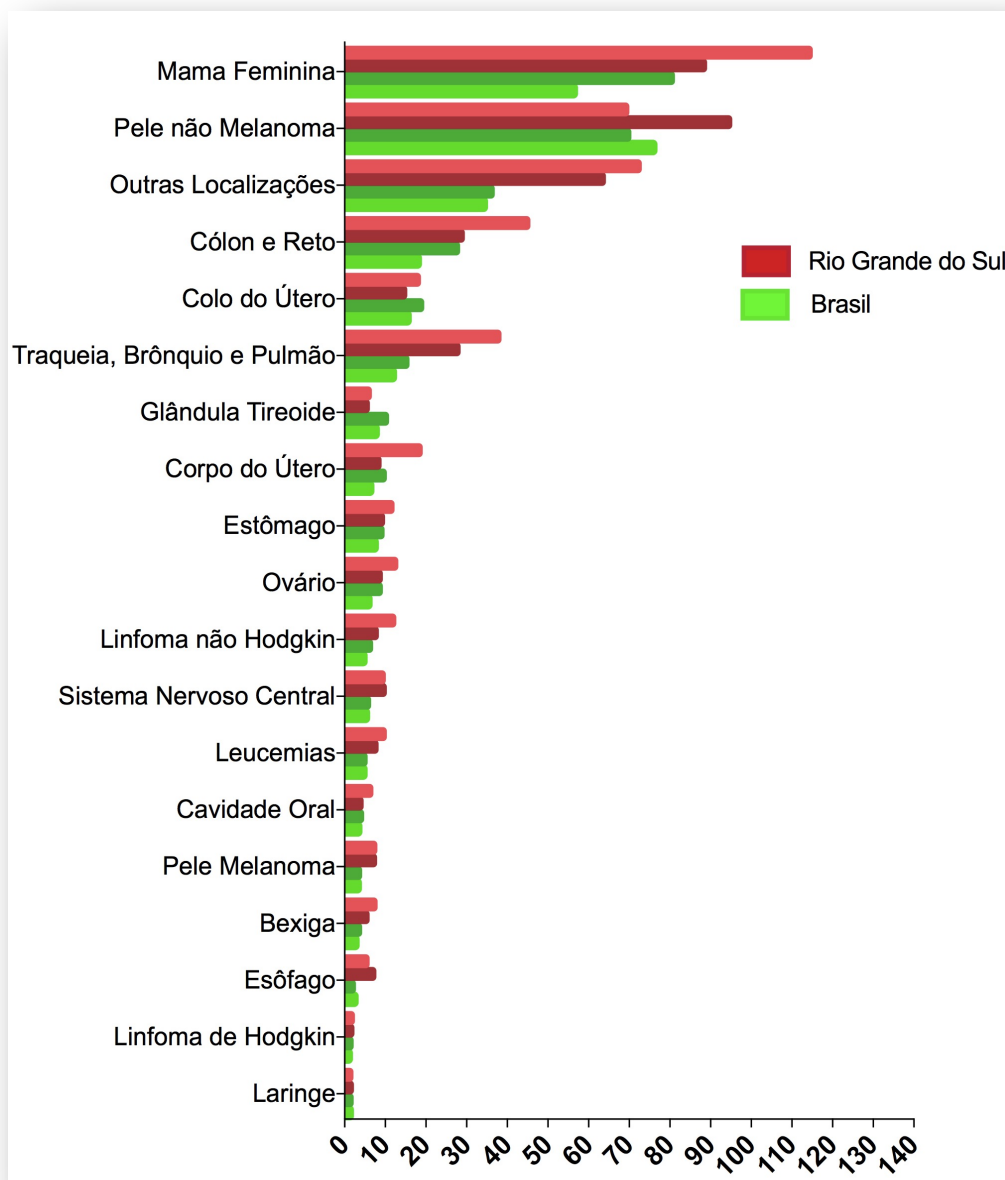


Figura 3. Estimativa de novos casos de câncer para o ano de 2018 para Porto Alegre, Rio Grande do Sul (vermelhos), capitais e estados brasileiros (verdes). Adaptado de INCA, 2018.

Na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), centro de referência em câncer no estado, o câncer de corpo uterino é o quarto mais frequente na mulher e o segundo do trato genital feminino.⁽⁶⁾

Cerca de 70% dos casos de neoplasia maligna do corpo uterino ocorrem em países de elevado índice de desenvolvimento humano (IDH), mas a mortalidade por essa doença continua maior em países em desenvolvimento.⁽³⁾

Em 2015 cerca de 1474 mulheres morreram devido a essa doença em nosso país.⁽⁷⁾

A neoplasia endometrial é uma doença tipicamente da pós menopausa, menos de 5% dos casos acomete mulheres com menos de 40 anos. Mais de 90% dos casos ocorre em mulheres com 50 anos ou mais, com uma média etária de 63 anos.⁽⁸⁾

Dessa forma, com o aumento da longevidade da população feminina, é esperado também o aumento da incidência dessa doença em nosso meio, como já é visto em países desenvolvidos.⁽⁹⁾

Cerca de 10% dos casos de câncer de endométrio estão relacionados a síndromes genéticas, sendo a do câncer colorretal não polipose hereditário (HNPCC) a mais comum.⁽¹⁰⁾

Outros fatores que podem explicar o aumento da incidência dessa doença são as mudanças nutricionais, com maior prevalência de obesidade, além do aumento do uso de estrogênios.⁽¹¹⁾

O sintoma mais comum é o sangramento uterino anormal, principalmente pós menopausa, e, se diagnosticado logo após o início do sintoma, em mais de 75%

das pacientes, a doença está restrita ao útero, portanto, em estágio inicial, com prognóstico favorável, e sobrevida global de 85% a 91% em cinco anos, sendo o câncer genital feminino de melhor prognóstico.⁽¹²⁾

3.2 Etiologia e etiopatogenia do câncer de endométrio

O carcinoma de endométrio é uma doença heterogênea e de etiologia não bem estabelecida.⁽⁷⁾

A hipótese de um modelo dualístico, proposta por Bokhman et al.⁽¹³⁾, sugere que existam dois grupos distintos de doença:

- Tipo I: representado pelo adenocarcinoma endometrióide de baixo grau (G1 e G2), mais frequente - cerca de 80% dos casos - e de melhor prognóstico. Secundário a hiperplasia atípica do endométrio ou neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), com fisiopatologia baseada na estimulação estrogênica. Pode apresentar mutações no gene *ras* e no gene de supressão tumoral PTEN.⁽⁹⁾
- Tipo II: representado pelo adenocarcinoma seroso, de células claras e endometrióide pouco diferenciado. Representam aproximadamente 10% dos casos de câncer de endométrio. Apresentam pior prognóstico e parecem estar associados a uma sequência de mutações genéticas, por exemplo mutação no gene p53. O carcinoma seroso do endométrio pode estar relacionado à displasia glandular endometrial.⁽¹⁴⁾

Ambos os tipos podem se desenvolver a partir de pólipos.⁽¹⁵⁾

Apesar de ser uma doença prevalente, não existem evidências que o

rastreamento populacional para neoplasia do endométrio seja efetivo.⁽¹⁶⁾

3.3 Fatores de risco

A exposição prolongada ao estímulo estrogênico sem a antagonização por progestogênios desempenha importante papel na carcinogênese endometrial.

Dessa forma são fatores de risco: menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, anovulação crônica como ocorre na síndrome dos ovários policísticos, terapia hormonal apenas com estrogênio, uso de tamoxifeno, tumores secretores de estrogênio (como tumores das células da granulosa do ovário).⁽¹⁷⁾

Índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m² é outro importante fator de risco. Cerca de 40% dos casos de câncer de endométrio ocorrem em pacientes obesas, em virtude do maior volume e atividade dos adipócitos. Ocorre maior conversão periférica de androstenediona em estrona, e os produtos da lipólise (ácidos graxos) ocupam os receptores de insulina, aumentando a síntese de fatores de crescimento e estimulando angiogênese e mitoses no tecido endometrial. Além disso, pacientes obesas apresentam menores níveis de globulinas carreadoras de hormônios sexuais e, portanto, maiores taxas de estrogênio livre circulante.⁽¹⁸⁾

Estudos evidenciam que mulheres com IMC maior que 32 kg/m² tem maior risco (cerca de quatro vezes) de desenvolver câncer de endométrio em relação a uma mulher com IMC menor que 23 kg/m².⁽¹⁹⁾

Os hábitos dietéticos também estão relacionados a este tipo de tumor. Mulheres com esta neoplasia têm uma chance 90% maior de terem consumido alimentos ricos em proteínas e gorduras de origem animal, com altos níveis calóricos e de colesterol em comparação às mulheres sem essa doença.⁽²⁰⁾

Em relação à história familiar, um estudo caso-controle de base populacional (estudo de câncer e hormônios esteroides) evidenciou que mulheres com parentes de primeiro grau com neoplasia endometrial possuem risco duas vezes maior de desenvolver esse tipo de câncer. Em caso de apresentarem 2 familiares com câncer de mama esse risco é 7,1 vezes maior. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas para história familiar de câncer de colo uterino, pulmão, ovário e tireóide.⁽²¹⁾

Aproximadamente 10% dos casos de câncer de endométrio podem estar relacionados a fatores hereditários. As mutações nos genes de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) MSH2, MHL1 e MSH6 estão associadas a HNPCC, que apresenta associação com o câncer do endométrio em até 32%.⁽¹⁰⁾

3.4 Fatores de proteção

Estudo finlandês com 4967 mulheres evidenciou que multiparidade é fator protetor para o câncer de endométrio. Nessa coorte a incidência de câncer endometrial em múltiparas (acima de 10 gestações) foi marcadamente mais baixa do que na população geral, sendo essa associação estatisticamente significativa (OR 0.31, 0.17–0.44).⁽²²⁾

Nos EUA, um estudo caso-controle, com 723 casos e 2291 controles, mostrou que mulheres com câncer de endométrio tiveram uma chance de exposição ao fumo de 0,62 em comparação aos controles.⁽²³⁾ Esses dados foram corroborados por uma coorte norueguesa com 36761 pacientes e seguimento médio de 15,7 anos, a qual evidenciou que mulheres tabagistas tiveram um risco 45% menor de ter câncer de endométrio em comparação às não fumantes.⁽²⁴⁾

O mecanismo provável pelo qual o tabaco confere proteção a este tipo de neoplasia está relacionado ao seu efeito antiestrogênico e também a sua toxicidade no tecido ovariano, o que poderia ocasionar menopausa precoce.⁽²⁵⁾

De acordo com uma revisão sistemática de 157 estudos observacionais, o uso de contraceptivos orais reduz o risco de câncer endometrial (OR 0.57, 95% CI 0.43-0.76). O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre também mostrou-se como fator de proteção.⁽²⁶⁾

Metanálise mostrou que o uso de aspirina em pacientes obesas reduz o risco desse tipo de neoplasia (OR 0.72, 95% CI 0.58-0.9). Tal associação não foi estatisticamente significativa em pacientes com IMC menor que 30 kg/m².⁽²⁷⁾

Em relação a dieta foram encontradas associações negativas entre consumo de café,⁽²⁸⁾ calorias, proteínas e gorduras de origem vegetal e o câncer de endométrio, identificando tais hábitos como efeito protetor para esta neoplasia.⁽²⁹⁾

Um estudo de coorte prospectiva realizado na Califórnia mostrou que o aumento da atividade física foi associado à diminuição do risco de câncer endometrial, com redução de aproximadamente 25% de risco entre as mulheres que se exercitavam mais que 3 horas por semana por ano do que entre as que praticam até meia hora por semana por ano (RR, 0,76; IC de 95%, 0,63 a 0,92).⁽³⁰⁾

3.5 Diagnóstico do câncer de endométrio

A biópsia de endométrio é o método padrão-ouro para o diagnóstico de neoplasia de corpo uterino.⁽³¹⁾ Pode ser realizada através de aspirado endometrial, curetagem uterina ou histeroscopia. Essa última apresenta as menores taxas de

falsos negativos, sendo portanto o melhor método.⁽¹⁵⁾

A avaliação da espessura endometrial via ultrassonografia transvaginal (USTV) nas pacientes com sangramento vaginal na pós menopausa constitui importante exame complementar na investigação da neoplasia endometrial.

Um estudo mostrou que espessura endometrial média das pacientes com câncer do endométrio foi de 21,1mm ± 11,8mm.⁽³²⁾

Outro estudo evidenciou que apenas 2,5% dos casos de câncer de endométrio apresentam espessura endometrial inferior a 5,0 mm ao USTV.⁽³³⁾

3.6 Estadiamento e tratamento do câncer de endométrio

Desde 1987, após o estudo GOG 33,⁽³¹⁾ a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) passou a recomendar o estadiamento cirúrgico para o câncer do endométrio, através da avaliação histológica das peças cirúrgicas da pan-histerectomia, linfadenectomia pélvica e peri-aórtica.⁽³⁴⁾ Além desse método de estadiamento, outro bastante utilizada é o TNM da *Union for International Cancer Control* (UICC),⁽³⁵⁾ que considera a extensão do tumor no útero e anexos (T), acometimento dos linfonodos (N) e metástases (M), separadamente. Estádios e correspondência entre os dois sistemas de classificação estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Estadiamento do câncer do endométrio de acordo com a classificação da FIGO e do TNM.

TNM	FIGO	Achados cirúrgicos
T1 N0 M0	I	Tumor confinado ao corpo uterino
T1a N0 M0	IA	Tumor infiltrando endométrio, endocérvice até a metade interna do miométrio
T1b N0 M0	IB	Tumor infiltrando mais da metade da espessura miometrial sem acometer o estroma cervical
T2 N0 M0	II	Tumor infiltrando o estroma cervical
T3a N0 M0	IIIA	Tumor acometendo a serosa uterina e/ou os anexos
T3b N0 M0	IIIB	Tumor acometendo a vagina e/ou os paramétrios
T1-T3 N1, N1 ou N1a M0	IIIC1	Acometimento de linfonodos pélvicos
T1-T3 N2, N2 ou N2a M0	IIIC2	Acometimento de linfonodos periaórticos, com ou sem linfonodos pélvicos positivos
T4 Qualquer N M0	IVA	Tumor invade mucosa de bexiga ou reto
Qualquer T Qualquer N M1	IVB	Metástases à distância (linfonodos inguinais e doença intraperitoneal, pulmão, fígado e ossos)

3.7 Seguimento após tratamento

O acompanhamento das pacientes após o tratamento cirúrgico do carcinoma endometrial pode ser realizado em ambulatório de atenção primária ou em ambulatório especializado.

A recomendação do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é a seguinte: exame físico a cada três a seis meses nos dois primeiros anos e após semestral ou anual; dosagem de CA-125 sérico se este estiver elevado inicialmente e exames de imagem quando clinicamente indicados.(NCCN, 2019).

3.8 Recidiva do câncer de endométrio

As taxas de recorrência do câncer de endométrio variam de 7,7% a 20%. A maioria (68 a 100%) é detectada nos primeiros 3 anos de seguimento, sendo sintomática - sangramento vaginal em 70 a 77% das vezes.⁽³⁶⁾

Quando há suspeita de recorrência, deve-se realizar um exame completo de reestadiamento, o qual deve incluir exame físico completo, radiografia de tórax, US pélvico e abdominal, tomografia computadorizada com contraste de abdômen e pelve e CA 125.

A ressonância magnética (RM), idealmente com gadolínio, pode ser uma alternativa, quando a TC não puder ser realizada. O papel da tomografia por emissão de pósitrons de flúor-18-2-fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG-PET) / TC no câncer endometrial permanece controverso. Em numerosas séries retrospectivas,

a PET / TC mostrou ser uma modalidade altamente precisa para detectar recorrências linfonodais.⁽³⁷⁾

Entretanto, mesmo com todo o avanço tecnológico na propedêutica realizada durante o acompanhamento dessas pacientes, apenas 33% das recidivas são detectadas por esses meios.⁽³⁷⁾

O manejo da doença recorrente é desafiador, dada a heterogeneidade dessa doença. Fatores como abrangência do estadiamento cirúrgico inicial, local e tamanho da recorrência, tratamento adjuvante prévio, intervalo entre o término da terapia adjuvante até a recidiva têm importantes implicações nas terapias de resgate e prognóstico.⁽³⁷⁾

A indicação para a recidiva local e/ou regional, em paciente previamente irradiada, é ressecção cirúrgica, com possibilidade de radioterapia intraoperatória. Em paciente não irradiada, é teleterapia e/ou braquiterapia, precedida ou não de cirurgia. A doença recorrente abdominal tem como manejo preferencial a terapia sistêmica com ou sem debulking cirúrgico e/ou radioterapia e, em caso de metástase à distância, quimioterapia ou hormonioterapia com ou sem ressecção da metástase ou radioterapia local.⁽³⁸⁾

3.9 Fatores prognósticos

De acordo com o *Gynecologic Oncology Group* (GOG), os fatores prognósticos são empregados na categorização das pacientes em diferentes grupos de risco para ocorrência de recidiva.

Considerando o estadiamento cirúrgico da FIGO e o tipo histológico, classificam-se as pacientes em quatro grupos:

- Baixo risco: tumores no estágio IA, G1 ou G2.
- Risco intermediário: tumores nos estádios IA G3; IB ou II, de qualquer grau de diferenciação.
- Risco intermediário alto: baseado na idade e na presença de pelo menos um dos três fatores patológicos: invasão miometrial profunda; G2 ou G3; presença de invasão linfovascular.
- Alto risco: tumores no estágio III ou diagnóstico de adenocarcinoma Tipo II.

Além do estadiamento da FIGO e tipo histológico outros fatores como presença de metástases linfonodais, tumores pouco diferenciados, invasão linfovascular, tumores maiores que 2cm, presença de doença residual pós cirurgia e status dos receptores hormonais tumorais também constituem importantes fatores prognósticos no câncer de endométrio.⁽³⁹⁾

JUSTIFICATIVA

O câncer de endométrio é a segunda neoplasia maligna do trato genital feminino no Brasil.

Embora seja de bom prognóstico na maior parte das vezes, cerca de 15-20% apresentam recidiva e morte.

A literatura sobre a recidiva dessa doença em nossa população é escassa. Existem poucos estudos que tenham avaliado as características clínicas e histopatológicas dessas pacientes em nosso país.

O reconhecimento do perfil dessas pacientes pode ajudar o ginecologista a identificar precocemente as pacientes de maior risco de recidiva, visando assim, a

diminuição da mortalidade por essa doença.

HIPÓTESES

Hipótese nula: Não existem fatores clínicos e histológicos capazes de predizer a recorrência de neoplasia maligna do endométrio.

Hipótese alternativa: Existem fatores clínicos e histológicos associados a recorrência de neoplasia maligna do endométrio.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Caracterizar variáveis clínicas e histopatológicas das pacientes que apresentaram recidiva de câncer de endométrio após tratamento cirúrgico primário.

Objetivos secundários

- Identificar o índice de recidiva da amostra estudada;
- Avaliar o tempo decorrido do tratamento primário até a recidiva;
- Avaliar a sobrevida desse grupo de pacientes;
- Comparar as características clínicas e histológicas das pacientes com câncer de endométrio que apresentarem recidiva com as de pacientes sem evidência de doença em 5 anos de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro; 2017. 128 p. Available at:
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
2. Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, et al. Survival and Failure Pattern of Patients With Endometrial Cancer After Extensive Surgery Including Systematic Pelvic and Para-Aortic Lymphadenectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. dezembro de 2009;19(9):1585–90. Available at:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-200912000-00025>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 1 de março de 2015;136(5):E359–86. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. novembro de 2018;68(6):394–424. Available at:
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
5. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer [Internet]. NIH. 2018. p. 1–11. Available at:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>

6. Pessini SA, Zettler CG, Wender MCO, Pellanda LC, Silveira GPG. Survival and prognostic factors of patients treated for Stage I to Stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *Eur J Gynaecol Oncol* [Internet]. 2007;28(1):48–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375707>
7. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghami S. Endometrial cancer. *BMJ* [Internet]. 6 de julho de 2011;343(jul06 2):d3954–d3954. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d3954>
8. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. Vol. 131. 2015.
9. Bitencour LMP. Câncer de Endométrio: Mortalidade Populacional e Sobrevida de uma coorte Hospitalar no Rio de Janeiro, Brasil. 2011.
10. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 1 de fevereiro de 1993;71(3):677–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8431847>
11. Ziel HK, Finkle WD. Increased Risk of Endometrial Carcinoma among Users of Conjugated Estrogens. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de dezembro de 1975;293(23):1167–70. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197512042932303>
12. Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: Possible etiologic pathways and management options. *Maturitas* [Internet]. julho de 2014;78(3):155–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.009>
13. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. fevereiro de 1983;15(1):10–7. Available at:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090825883901117>
14. Rabban JT, Zaloudek CJ. Minimal uterine serous carcinoma: current concepts in diagnosis and prognosis. *Pathology* [Internet]. fevereiro de 2007;39(1):125–33. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031302516338302>
 15. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. *Obstet Gynecol* [Internet]. novembro de 2010;116(5):1197–205. Available at:
<http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201011000-00027>
 16. Nakagawa-Okamura C, Sato S, Tsuji I, Kuramoto H, Tsubono Y, Aoki D, et al. Effectiveness of Mass Screening for Endometrial Cancer. *Acta Cytol* [Internet]. 2002;46(2):277–83. Available at:
<https://www.karger.com/Article/FullText/326722>
 17. Hobeika JD, Zeferino LC, Pinto-Neto AM. Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa e em usuárias de terapia de reposição hormonal TT - Endometrial evaluation in post-menopausal women and in users of hormone replacement therapy. *Rev ciênc méd*, [Internet]. 2000;9(1):12–5. Available at:
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-278371>
 18. JUDD HL, LUCAS WE, YEN SSC. Serum 17 β -Estradiol and Estrone Levels in Postmenopausal Women With and Without Endometrial Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. agosto de 1976;43(2):272–8. Available at:
<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-43-2-272>
 19. Hershcopf RJ, Bradlow HL. Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1987;45(1

- Suppl):283–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3799518>
20. Lucenteforte E, Bosetti C, Gallus S, Bertuccio P, Pelucchi C, Tavani A, et al. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and stomach cancer risk. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2009;20(8):1434–8. Available at: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdp009>
 21. Cesaro S, Bortolotti F, Petris MG, Brugiolo A, Guido M, Carli M. An updated follow-up of chronic hepatitis C after three decades of observation in pediatric patients cured of malignancy. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2010;5(6):n/a-n/a. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.22438>
 22. Högnäs E, Kauppila A, Pukkala E, Tapanainen JS. Cancer Risk in Women With 10 or More Deliveries. *Obstet Gynecol* [Internet]. abril de 2014;123(4):811–6. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201404000-00013>
 23. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, Body Size, and Risk of Endometrial Cancer. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1 de agosto de 1998;148(3):234–40. Available at: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a009630>
 24. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* [Internet]. 25 de maio de 2008;98(9):1582–5. Available at: <http://www.nature.com/articles/6604313>
 25. Grady D, Ernster VL.
 26. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine

- devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. fevereiro de 2002;57(2):120–8. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832788>
27. Verdoodt F, Friis S, Dehlendorff C, Albieri V, Kjaer SK. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Oncol* [Internet]. fevereiro de 2016;140(2):352–8. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.009>
28. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ, Reeves GK, Beral V. Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de março de 2015;101(3):570–8. Available at:
<https://academic.oup.com/ajcn/article/101/3/570/4569411>
29. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-rustum N, Darai E, Vi P. Endometrial cancer. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1–15. Available at:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
30. Dieli-Conwright CM, Ma H, Lacey J V., Henderson KD, Neuhausen S, Horn-Ross PL, et al. Long-term and baseline recreational physical activity and risk of endometrial cancer: the California Teachers Study. *Br J Cancer* [Internet]. 16 de agosto de 2013;109(3):761–8. Available at:
<http://www.nature.com/articles/bjc201361>
31. Creasman WT; Morrow CP; Bundy BN; Homesley HD; Graham JE; Heller PB. Surgical Pathologic Spread patterns of End. Cancer. 1987;2035–41.
32. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding — a Nordic multicenter study. *Am J Obstet*

- Gynecol [Internet]. maio de 1995;172(5):1488–94. Available at:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937895904832>
33. Sadoon S, Salman G, Smith G, Henson C, McCullough W. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal bleeding. J Obstet Gynaecol (Lahore) [Internet]. 2 de janeiro de 2007;27(4):406–8. Available at: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1034%2Fj.1600-0412.2001.810902.x>
 34. Announcement. FIGO stages - 1988 Revision. Gynecologic oncology. 1989; 35(1):125-7.
 35. Sobin LH. . TNM Classification of Malignant Tumours. 2009.
 36. Lee W-L, Yen M-S, Chao K-C, Yuan C-C, Ng H-T, Chao H-T, et al. Hormone therapy for patients with advanced or recurrent endometrial cancer. J Chinese Med Assoc [Internet]. maio de 2014;77(5):221–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694672>
 37. Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Recurrent Endometrial Cancer. Am J Clin Oncol [Internet]. outubro de 2016;39(5):507–15. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201610000-00015>
 38. Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Recurrent Endometrial Cancer. Am J Clin Oncol [Internet]. outubro de 2016;39(5):507–15. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201610000-00015>
 39. Bendifallah S, Perrin M, Ouldamer L, Lavoué V, Canlorbe G, Raimond E, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. Surg Oncol [Internet]. março de

- 2017;26(1):1–7. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740416300937>
40. Patel S, Portelance L, Gilbert L, Tan L, Stanimir G, Duclos M, et al. Analysis of Prognostic Factors and Patterns of Recurrence in Patients With Pathologic Stage III Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. agosto de 2007;68(5):1438–45. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607002490>
41. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. janeiro de 2016;26(1):2–30. Available at:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201601000-00002>
42. Modares Gilani M, Kazemi Z, Zamani N, Shahrami H, Ghahghaei-Nezamabadi A, Sheikham S. Preoperative Monocyte Count as a Mirror of Tumor Characteristics and Likelihood of Recurrence in Endometrial Carcinoma Cases. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 25 de abril de 2018;19(4):897–9. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693335>
43. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, Di Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1715–20.
44. Bezerra ALR, Batista TP, Martins MR, Carneiro VCG. Surgical treatment of

- clinically early-stage endometrial carcinoma without systematic lymphadenectomy. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. dezembro de 2014;60(6):571–6. Available at:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000600571&lng=en&tlng=en
45. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views Vis ObGyn* [Internet]. 2013;5(3):179–86. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753943>
46. Chaves CBP. Mecanismos Moleculares Envolvidos na Progressão e Recidiva do Câncer de Endométrio Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. 2014.
47. Papa A, Zaccarelli E, Caruso D, Vici P, Benedetti Panici P, Tomao F. Targeting angiogenesis in endometrial cancer - new agents for tailored treatments. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2 de janeiro de 2016;25(1):31–49. Available at:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2016.1116517>
48. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* [Internet]. junho de 2006;101(3):520–9. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
49. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. março de 2004;92(3):744–51. Available at:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825803008631>

50. C.L. Creutzberg, W.L.J. Van Putten, P.C.M. Koper, M.L.M. Lybeert, J.J. Jobsen, C.C. Warlam-Rodenhuis, K.A.J. De Winter, L.C.H.W. Lutgens, A.C.M. Van den Bergh, E. de Steen-Banasik HBMVL for the PSG. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *Lancet*. 2000;209–10.
51. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. março de 2004;92(3):744–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>
52. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznick RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol* [Internet]. janeiro de 2007;62(1):28-34-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145260>
53. Ignatov T, Eggemann H, Costa SD, Ortmann O, Ignatov A. Endometrial cancer subtypes are associated with different patterns of recurrence. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 19 de outubro de 2018;144(10):2011–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2711-8>
54. Creutzberg CL, van Putten WL., Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial*. *Gynecol Oncol* [Internet]. maio de 2003;89(2):201–9. Available at:

- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825803001264>
55. Yechieli R, Robbins JR, Schultz D, Munkarah A, Elshaikh MA. Vaginal Recurrence More than 17 Years after Hysterectomy and Adjuvant Treatment for Uterine Carcinoma with Successful Salvage Brachytherapy: A Case Report. *Case Rep Oncol* [Internet]. 18 de abril de 2011;4(1):242–5. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/328076>
 56. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM, et al. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. novembro de 2011;81(4):e631–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030161100530X>
 57. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* [Internet]. 1 de outubro de 1997;157(7):879–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327795>
 58. Del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO. Recurrent Endometrial Cancer. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. junho de 2011;54(2):266–77. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003081-201106000-00010>
 59. Giede C, Le T, Power P, Le T, Bentley J, Farrell S, et al. The Role of Surgery in Endometrial Cancer. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. abril de 2013;35(4):370–1. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&opt=AbstractPlus&list_uids=23660046
 60. Buhtoiarova TN, Brenner CA, Singh M. Endometrial Carcinoma. *Am J Clin Pathol* [Internet]. janeiro de 2016;145(1):8–21. Available at:

<https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1093/ajcp/aqv014>

ARTIGO EM INGLÊS

Prognostic factors and patterns of recurrence among patients treated for endometrial cancer in Southern Brazil

Running Title: Prognostic factors and patterns of recurrence in endometrial cancer

Gláucia Alves de Carvalho¹, Charles Francisco Ferreira¹, Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo^{1,3}, Suzana Arenhart Pessini^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFRGS. Unidade de Ginecologia Oncológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

³Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Gláucia Alves de Carvalho (MD, glauciaalvesdecarvalho@hotmail.com, UFRGS), Charles Francisco Ferreira (PhD, neurocientista@hotmail.com, UFRGS), Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo (PhD, mila_pontremoli@yahoo.com.br), Suzana Arenhart Pessini (PhD, spessini@terra.com.br, UFRGS).

All authors listed above participated in the study to a significant extent. All authors read and approved the submitted manuscript. None of the authors has any conflicts of interest related to this study, whether financial or by any other nature.

Corresponding author: Gláucia Alves de Carvalho, MD. Rua XV de novembro, 1051 – Centro. CEP. 96015-000. Pelotas, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 98308-5850, e-mail: glauciaalvesdecarvalho@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: To assess the predictive value of different clinicopathological variables for the risk of recurrence in patients with endometrial cancer. **Methods:** We retrospectively analyzed data of patients diagnosed with primary endometrial cancer, retrieved from the database of gynecologic oncology group of Irmandade Santa Casa de Misericórdia, in the city of Porto Alegre. Cox regression was used to identify independent prognostic factors; survival was calculated by using the Kaplan-Meier method. **Results:** Two hundred and sixteen patients from January 1995 through December 2016 were submitted to surgical treatment for endometrial carcinoma - peritoneal washing, total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, with or without pelvic \pm para-aortic lymphadenectomy - and met the criteria for inclusion in the study. Twenty-three (10.6%) patients have developed recurrent disease after 3.7 years in average (SD \pm 4.2). Depth of myometrial infiltration, stromal cervical involvement, lymph node status, metastasis, FIGO staging and death were variables that presented significant difference between the patients with and without recurrence.

Keywords: endometrial cancer, neoplasm recurrence, prognostic factors, survivorship.

BACKGROUND

Endometrial cancer is the first most common cancer in female genital tract in Western countries⁽¹⁻⁸⁾, and the second one in Brazil. It is expected 6.600 new diagnosed cases for the biennium 2018-2019, and an estimated risk of 6.22 cases per 100.000 women⁽⁹⁾. In spite of having a higher incidence in developed nations, the mortality continues superior in low and middle-income countries as Brazil⁽¹⁰⁾. Porto Alegre a city in South, displays the higher endometrial cancer incidence in Brazil: 470 cases expected for 2018 with an adjusted tax of 10.35 new cases/100.000 women⁽⁹⁾.

As endometrial cancer presents early symptomatology - abnormal vaginal bleeding, in most part, postmenopausal bleeding. It is diagnosed, usually, in early stages, with no clinical evidence of extrauterine disease, resulting in a 5-year survival of approximately 90%^(1,2). In a previous study our group showed an overall survival of 90.2% in 2 years, and 81.4% in 5 years⁽¹¹⁾. Although most women have a favorable prognosis, a significant subset experience recurrence and do not survive their disease. Patients with recurrent endometrial cancer still have a poor prognosis and currently are treated with palliative intent⁽¹²⁾.

It is relevant to identify prognostic factors that may forecast the development of recurrent endometrial cancer and improve the selection of adjuvant therapy and follow up⁽⁸⁾.

The purpose of this study is to describe clinical and histopathological features associated with recurrence and survival among patients treated for endometrial carcinoma in an oncologic center in Southern Brazil.

METHODS

Trial design

A retrospective cohort study was performed with two hundred and sixteen women with histologically confirmed endometrial cancer that underwent to primary surgical treatment between January 1995 and December 2016 at the gynecologic oncology group of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Rio Grande do Sul, Brazil.

Before the collection of any data, ethical approval was acquired from the Institutional Review Board of ISCOMPA and it was recorded in www.saude.gov.br/plataformabrasil (CAAE Ref. No. 70048816.5.0000.5335.).

Data organization and analyses

The following variables were analyzed: age, symptom and method for the diagnosis, menopausal status, body mass index (BMI), comorbidities, histopathological type, FIGO staging and recurrence rate in the sample.

Besides, were compared patients with and without recurrence at five years of follow-up, and the prognostic factors for recurrent endometrial cancer.

For the follow-up period after primary treatment, the frequency of symptoms was calculated in order to identify the indicated treatment in the recurrence (surgery, chemotherapy, radiotherapy or associations these modalities), the patients' survival and frequency of death among these patients.

Regarding the data processing, database double entry, review and analysis were performed using the SPSS, version 18.0. [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.].

Categorical variables were described as absolute (n) and relative (n%) frequencies. The Chi-Square test with adjusted residual analysis was performed for comparisons between women with and without cancer recurrence, determining differences between the two groups.

The overall survivor was calculated in years and comprised the date of surgery (beginning of treatment) to the occurrence of death or the last visit, considering the last day of 2016 as the end date of the study.

To estimate the probability of survival at each time, the Kaplan-Meier estimator was analyzed, first, in a global way, that is, without stratification; at the second moment, with stratification by the covariates determined in the study. To analyze the various curves, the Log-rank test was used in order to obtain the proportionality of risk.

In order to estimate the effect of the covariates on the survival of the participants, the Cox model was adjusted and based on the significance of the risks related to the times, defined by the exponential parameters, it was decided which covariates would enter the multivariate model.

RESULTS

During the study period, 252 patients had suspected endometrial cancer at the Gynecologic Department of the ISCMPA. However, 7 of these patients were excluded because they actually had another primary site of neoplasm. Of the 245 women who had this suspicion confirmed by endometrial biopsy, 23 women did not have clinical

conditions to perform a surgical procedure; 4 lost follow-up and 1 presented with duplicate data and were excluded. Thus, 216 women underwent surgical treatment for endometrial cancer and met criteria to participate in this study (figure 1).

The mean age of the participants was 64.8 years (SD \pm 10.6); one hundred and forty women (64.8%) were already in menopause and one hundred and twenty (55.5%) were overweight or obese. The most common disease associated was diabetes. Most part of the women had more than 1 comorbidity. The other clinical characteristics of the sample are described in table 1.

Twenty-three (10.6%) women presented recurrence in a median time of two years and mean time of 3.7 years (SD \pm 4.2).

The comparison between the histopathological findings in patients with and without recurrence is described in the tables 2 and 3.

The variables those presented a significant difference between the patients with and without recurrence were: depth of myometrial invasion, cervical stromal involvement, FIGO staging and death.

Regarding the depth of myometrial infiltration, in those with recurrence, 78.3% had more than 50% of invasion, compared to 35.8% in those without recurrence and invasion until 50% was associated with no relapse ($p \leq 0.0001$, Chi-square test).

The presence of cervical stromal invasion is associated to recurrence (34.8 vs 15.5%, $p < 0.039$, Chi-Square test) and the absence related to non-recurrence (84.5 vs 65.2%, $p < 0.039$, Chi-Square test).

According to the FIGO's staging, women with stage IA endometrial cancer had a lower rate of recurrence. Already patients in stage IB and IIC2 presented a greater chance of recurrence ($p \leq 0.0001$, Chi-Square test).

In women with cancer recurrence, 60.9% died, compared to 21.6% of those without recurrence ($p \leq 0.0001$, Chi-Square test).

Kaplan-Meier plots with 95% CIs were used to compare the overall survival in women with and without recurrence (figure 3). Disease free survival was significantly different between women with and without recurrence ($p \leq 0.0001$, Log-rank test).

DISCUSSION

The incidence of endometrial cancer is rapidly growing worldwide, with the highest disease burden reported in developed countries. In the United States, endometrial cancer has been the most common gynecologic malignancy with approximately 63.200 newly diagnosed cases in 2018 and there will be a doubling in the number of women diagnosed with endometrial cancer by the year 2030 to 122.000 cases per year⁽¹³⁾. Such trend is global, and the incidence of endometrial cancer has been increased in middle and low-income countries as Brazil. This is verified in the latest estimates of Instituto Nacional do Câncer⁽¹⁰⁾, and can be explained by the improvement in life expectancy, increased prevalence of obesity and the use of estrogenic hormone therapy in our country⁽¹⁴⁾.

The population enrolled in this study is comparable to the patients described in other assays: obese post menopause women with abnormal vaginal bleeding. The ethnicity was not considered since in Brazil due to the great miscegenation makes this parameter of difficult evaluation.

The most part of patients were diagnosed in early stages (77% FIGO stage I) and it could justify why only 50% of patients were submitted to lymphadenectomy.

We have a recurrence rate of 10.6% and it's in accordance to a recent study, which showed that the overall recurrence rate in patients with endometrial cancer is 14.2%⁽¹⁵⁾.

Age, grade, mitotic activity, myometrial invasion, lymph vascular space invasion, microscopic vaginal metastases, adnexal involvement and nodal disease are the main clinical and histological prognostic factors described in the literature for endometrial recurrence⁽¹⁶⁾.

In our cohort we found that depth of myometrial invasion, cervical stromal involvement, FIGO staging and death are significantly associated with endometrial cancer recurrence.

Woman with IA endometrial cancer usually have a low risk of recurrence (2.6%), in this study three patients (1.5%) with IA stage relapsed, but it represented 13% of all patients with recurrence in our study.

High-risk tumors tend to relapse more often than tumors with intermediate and low risk⁽¹⁷⁾. In this sample 82,6% of women who recur were classified in IB to IIIC2 FIGO stage endometrial cancer.

The anatomic locations of recurrence are roughly equivalent between local (pelvic) and distant (abdominal and chest)⁽¹⁸⁻²⁰⁾, with the most habitual sites being the vaginal vault, pelvis, intra-abdominal region, and lungs⁽²¹⁾.

Metastases comprising distant lymph nodes, peritoneum, visceral organs and brain are relatively rare^(21, 22).

Although uncommon, in our study there was a predominance of distant recurrence: 12 patients had intra-abdominal or pulmonary relapse; 2 patients presented lymph node recurrence; 3 patients relapsed in the bowel and 5 patients had recurrent disease in the vaginal vault.

Recurrences are usually diagnosed as isolated clinical findings and include vaginal bleeding, abdominal pain or shortness of breath⁽¹⁵⁾.

Most part of recurrences tend to occur in the 2- to 3-year period following initial treatment – approximately 60% of relapses detected within 2 year and 76% within 3 year)⁽²⁴⁾.

Our findings were compatible with those of literature, with a mean recurrence detection time of 3.7 years and a median of 2 years. Despite this, recurrences can occur >15 years after completion of treatment^(25,26).

While the prognosis of women with recurrent endometrial cancer is fairly good, a subset of these patients will die from their recurrent disease. In our sample 50% of patients that recur died. This is similar to the study by Agboola et al (1997) reported that 35 of the 50 women who had recurrences had died by the time of analysis⁽²⁷⁾.

The major target of a surveillance strategy in women who have been treated for endometrial cancer is to facilitate the early diagnoses of recurrent disease. This detection results in the introduction of rescue treatment, with the overall intention to improve survival or decrease morbidity secondary to the relapse⁽¹⁷⁾.

For the management of endometrial cancer recurrence it is important to know the completeness of surgical staging, type of initial adjuvant treatment, site of recurrence (loco-regional or distant), time to recurrence, and the histologic type⁽²⁸⁾.

This management poses significant challenges. There's no randomized controlled trials to define optimal conduct in this heterogeneous group of patients. The treatment of women with recurrent endometrial cancer is mainly based on retrospective series of patients⁽²¹⁾.

According to the type of recurrence - local or systemic - and the prognostic factors the treatment can be curative or palliative. Generally, curative management of disease recurrence can include radiotherapy, surgical, chemotherapy, and hormonal treatment or any combination of these modalities⁽²⁹⁾.

In summary, this study is describing the patterns of recurrence among patients treated for endometrial cancer in Southern Brazil and our limitations were the retrospective nature of the study that cannot exclude any bias. Although this report was based on data from a relative small cohort of a single institution, all of our results are consistent with previously published outcomes in larger, multicenter, prospective studies.

Despite above limitations, our results ratify important histopathological prognostic factors - *depth of myometrial invasion, cervical stromal involvement and FIGO staging* - in the recurrence and survivor of endometrial cancer, contributing to the limited body of knowledge on this subject in Brazil.

REFERENCES

1. Watari H, Mitamura T, Moriwaki M, Hosaka M, Ohba Y, Sudo S, et al. Survival and Failure Pattern of Patients With Endometrial Cancer After Extensive Surgery Including Systematic Pelvic and Para-Aortic Lymphadenectomy Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. dezembro de 2009;19(9):1585–90. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-200912000-00025>
2. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Vol. 131*. 2015.
3. Patel S, Portelance L, Gilbert L, Tan L, Stanimir G, Duclos M, et al. Analysis of Prognostic Factors and Patterns of Recurrence in Patients With Pathologic Stage III Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. agosto de 2007;68(5):1438–45. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301607002490>
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. janeiro de 2016;26(1):2–30. Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201601000-00002>
5. Modares Gilani M, Kazemi Z, Zamani N, Shahrami H, Ghahghaei-Nezamabadi A, Sheikham S. Preoperative Monocyte Count as a Mirror of

- Tumor Characteristics and Likelihood of Recurrence in Endometrial Carcinoma Cases. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 25 de abril de 2018;19(4):897–9. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29693335>
6. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, Di Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1715–20.
 7. Bezerra ALR, Batista TP, Martins MR, Carneiro VCG. Surgical treatment of clinically early-stage endometrial carcinoma without systematic lymphadenectomy. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. dezembro de 2014;60(6):571–6. Available at:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000600571&lng=en&tlng=en
 8. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views Vis ObGyn* [Internet]. 2013;5(3):179–86. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753943>
 9. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro; 2017. 128 p. Available at:
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>

10. Chaves CBP. Mecanismos Moleculares Envolvidos na Progressão e Recidiva do Câncer de Endométrio Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. 2014.
11. Ziel HK, Finkle WD. Increased Risk of Endometrial Carcinoma among Users of Conjugated Estrogens. N Engl J Med [Internet]. 4 de dezembro de 1975;293(23):1167–70. Available at:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197512042932303>
12. Papa A, Zaccarelli E, Caruso D, Vici P, Benedetti Panici P, Tomao F. Targeting angiogenesis in endometrial cancer - new agents for tailored treatments. Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2 de janeiro de 2016;25(1):31–49. Available at:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2016.1116517>
13. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer [Internet]. NIH. 2018. p. 1–11. Available at:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
14. Bitencour LMP. Câncer de Endométrio: Mortalidade Populacional e Sobrevida de uma coorte Hospitalar no Rio de Janeiro, Brasil. 2011.
15. Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: Possible etiologic pathways and management options. Maturitas [Internet]. julho de 2014;78(3):155–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.009>
16. Bendifallah S, Perrin M, Ouldamer L, Lavoué V, Canlorbe G, Raimond E, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of

- lymphovascular space invasion. *Surg Oncol* [Internet]. março de 2017;26(1):1–7. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740416300937>
17. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* [Internet]. junho de 2006;101(3):520–9. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
 18. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. março de 2004;92(3):744–51. Available at:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825803008631>
 19. C.L. Creutzberg, W.L.J. Van Putten, P.C.M. Koper, M.L.M. Lybeert, J.J. Jobsen, C.C. Warlam-Rodenhuis, K.A.J. De Winter, L.C.H.W. Lutgens, A.C.M. Van den Bergh, E. de Steen-Banasik HBMVL for the PSG. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *Lancet*. 2000;209–10.
 20. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. março de 2004;92(3):744–

51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>
21. Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Recurrent Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. outubro de 2016;39(5):507–15. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201610000-00015>
22. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznik RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol* [Internet]. janeiro de 2007;62(1):28-34-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145260>
23. Ignatov T, Eggemann H, Costa SD, Ortmann O, Ignatov A. Endometrial cancer subtypes are associated with different patterns of recurrence. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 19 de outubro de 2018;144(10):2011–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2711-8>
24. Creutzberg CL, van Putten WL., Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial*. *Gynecol Oncol* [Internet]. maio de 2003;89(2):201–9. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825803001264>
25. Yechieli R, Robbins JR, Schultz D, Munkarah A, Elshaikh MA. Vaginal Recurrence More than 17 Years after Hysterectomy and Adjuvant Treatment for Uterine Carcinoma with Successful Salvage Brachytherapy: A Case Report. *Case Rep Oncol* [Internet]. 18 de abril de 2011;4(1):242–5. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/328076>

26. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM, et al. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. novembro de 2011;81(4):e631–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030161100530X>
27. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* [Internet]. 1 de outubro de 1997;157(7):879–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327795>
28. Del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO. Recurrent Endometrial Cancer. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. junho de 2011;54(2):266–77. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003081-201106000-00010>
29. Elshaikh MA, Vance S, Gaffney DK, Biagioli M, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Recurrent Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. outubro de 2016;39(5):507–15. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201610000-00015>

Table 1. Clinical characteristics of the study population (N=216).

Variable – n(n%)	N=216
Age	
<40 years	1(0.5)
40 – 49 years	14(6.5)
50 – 59 years	47(21.8)
60 – 69 years	84(38.9)
≥70 years	70(32.4)
Menopausal status	
Pre-menopause	25(11.6)
Post-menopause	140(64.8)
Not informed	51(23.6)
BMI	
18.5 – 24.9	42(19.4)
25.0 – 29.9	50(23.1)
30.0 – 34.9	35(16.2)
35.0 – 39.9	24(11.1)
≥40.0	11(5.1)
Not informed	54(25.0)
Comorbidities	
Diabetes	41(19.0)
Hypertension	104(48.1)
Other cardiopathies	24(11.1)
Neurologic and Psychiatric	17(7.9)
Endocrinological	18(8.3)

Osteoarticular	9(4.2)
Other neoplasms	27(12.5)
Others	27(12.5)
Diagnostic symptom	
None	4(1.9)
Postmenopausal bleeding	127(58.8)
Pre-menopausal bleeding	22(10.2)
Others	6(2.8)
Not informed	57(26.4)
Diagnostic method	
Hysteroscopy	75(34.7)
Dilatation and curettage	45(20.8)
Ambulatorial biopsy	38(17.6)
Others	58(26.9)

Legend: BMI – Body Mass Index. n – Absolute frequency. n% - Relative frequency.

Table 2. Histopathological features of women with and without recurrence of endometrial carcinoma after primary surgical treatment at ISCMPA between 1995 – 2016 (N=152–216).

Variable – n(n%)	No recurrence (n=132–148)	Recurrence (n=20–23)	*p value
Preoperative biopsy			
Hyperplasia	12(9.1)	2(8.7)	
Endometrioid G1	25(18.9)	3(13.0)	
Endometrioid G2	38(28.8)	4(17.4)	
Endometrioid G3	13(9.8)	2(8.7)	
Clear cells	1(0.8)	0(0.0)	0.785
Serous	4(3.0)	1(4.3)	
Endometrioid without grade	32(24.2)	6(26.1)	
Adenosquamous	4(3.0)	0(0.0)	
Other (epidermoid, viloglandular, necrosis)	3(2.3)	2(8.7)	
No biopsy	16(10.8)	3(13.0)	
Grade			
Hyperplasia	1(0.7)	0(0.0)	
Endometrioid G1	41(27.7)	1(4.3)	
Endometrioid G2	63(42.6)	11(47.8)	
Endometrioid G3	37(25.0)	11(47.8)	0.111
Serous	1(0.7)	0(0.0)	
Endometrioid without grade	1(0.7)	0(0.0)	
Adenosquamous	1(0.7)	0(0.0)	
No biopsy	3(2.0)	0(0.0)	
Depth of myometrial infiltration			≤0.0001

No invasion	10(6.8)	0(0.0)	
Invasion until 50%	82(55.4)	2(8.7)	
Invasion >50%	35(35.8)	18(78.3)	
Restrict to polyp	3(2.0)	2(8.7)	
Not informed	0(0.0)	1(4.3)	
Stromal cervical involvement			
Yes	23(15.5)	8(34.8)	0.039
No	125(84.5)	15(65.2)	
Lymph node sample			
Yes	76(51.4)	16(69.6)	0.120
No	72(48.6)	7(30.4)	

Legend: G1 – Well differentiated tumor. G2 – Moderately differentiated tumor. G3 – Undifferentiated tumor. n – Absolute frequency. n% - Relative frequency. p – Statistical significance index. *Chi-Square test with adjusted residual analysis. Bold numbers show association between variables. Significance set at 5% for all analysis.

Table 3. FIGO stage, metastasis, recurrence and death of women with and without recurrence of endometrial carcinoma after primary surgical treatment at ISCMPA between 1995 – 2016 (N=152–216).

Variable – n(n%)	No recurrence (n=132–148)	Recurrence (n=20–23)	*p value
Metastasis			
Yes	19(12.8)	6(26.1)	0.109
No	124(83.8)	16(69.6)	
Not informed	5(3.4)	1(4.3)	
Metastatic place			
Ovary or tromp	14(73.7)	4(66.7)	0.408
Pelvic lymph node	3(15.8)	1(16.7)	
Paraaortic lymph node	1(5.3)	0(0.0)	
Vagina	0(0.0)	1(16.7)	
Distant sites	1(5.3)	0(0.0)	
FIGO stage			
IA	79(53.4)	2(8.7)	0.001
IB	33(22.3)	11(47.8)	
II	10(6.8)	3(13.0)	
IIIA	12(8.1)	1(4.3)	
IIIB	3(2.0)	2(8.7)	
IIIC1	7(4.7)	2(8.7)	
IIIC2	2(1.4)	2(8.7)	
IVA	0(0.0)	0(0.0)	
IVB	2(1.4)	0(0.0)	

Recurrence place			
Pelvic lymph node	0(0.0)	1(4.3)	
Vagina	0(0.0)	8(34.8)	-
Distant sites	0(0.0)	14(60.9)	
NA/Not informed	148(100.0)	0(0.0)	
Death			
Yes	32(21.6)	14(60.9)	≤0.0001
No	116(78.4)	9(39.1)	

Legend: FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics. NA – Not applicable. n – Absolute frequency. n% - Relative frequency. p – Statistical significance index. *Chi-Square test with adjusted residual analysis. Bold numbers show association between variables. Significance set at 5% for all analysis.

FIGURE AND LEGENDS

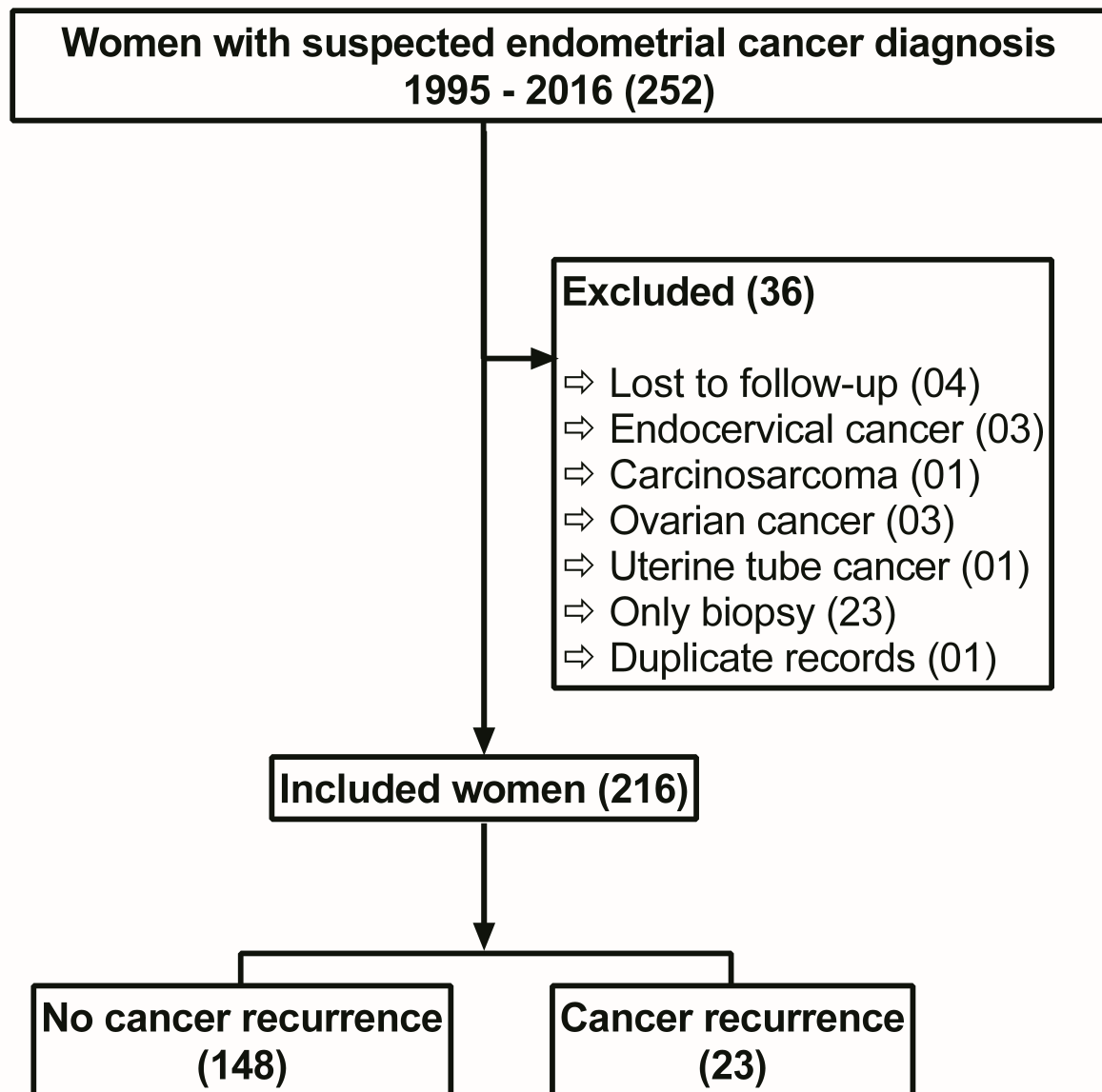


Figure 1. Flow chart selection of participants. Numbers in parentheses indicate absolute frequencies.

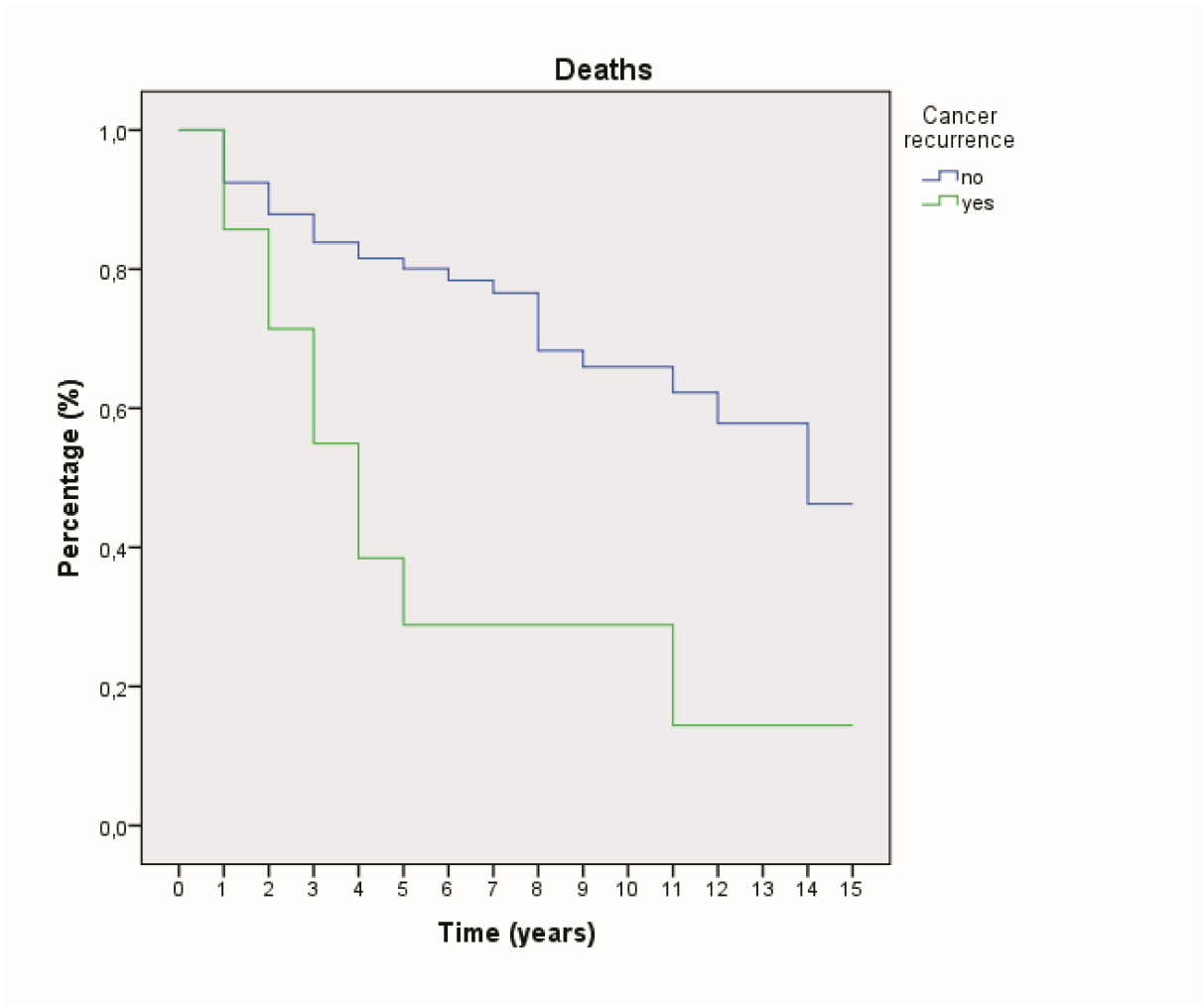


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates for women with and without cancer recurrence.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de endométrio, embora cerca de 4 vezes mais prevalente em países industrializados, apresenta incidência e mortalidade crescentes em países em desenvolvimento como o Brasil. Essa mudança epidemiológica fica evidente nas últimas estatísticas do INCA. Desde 2012 o câncer de corpo uterino ocupa um capítulo na publicação “Estimativa de Câncer no Brasil”, a qual utiliza critérios como magnitude e mortalidade para seleção dos sítios primários de câncer a serem descritos.⁽¹⁾

Pacientes com câncer de endométrio apresentam bom prognóstico e a maior parte é curada após cirurgia de estadiamento, com ou sem terapias adjuvantes. Entretanto, aproximadamente 25% das pacientes tem doença avançada no momento do diagnóstico e 10 a 20% apresenta recidiva tumoral no seguimento. Trata-se de uma doença heterogênea, cuja sobrevida é de 96% em estádios iniciais, de 66% em localmente avançada e de 24% na metastática.⁽⁴⁶⁾

Inúmeros marcadores prognósticos têm sido propostos em sistemas de estratificação de risco para serem empregados no planejamento do tratamento e no seguimento da neoplasia endometrial.

Em nosso estudo, profundidade de invasão miometrial, comprometimento do estroma cervical, estadiamento conforme os critérios de 2009 da FIGO e óbito foram variáveis que apresentaram correlação significativa com recorrência. Tais achados são compatíveis com os fatores prognósticos já descritos e classicamente utilizadas para prever a recorrência do câncer endometrial.

PERSPECTIVAS

Embora importantes, os fatores prognósticos descritos nesse trabalho não são capazes de explicar porque uma parcela das pacientes com doença aparentemente curável (ou seja, com critérios clínico-patológicos de bom prognóstico) podem evoluir com recidiva e apresentar resposta limitada ao tratamento.

Dessa maneira, é necessário ir além do conhecimento dessas variáveis clínico-patológicas.

A identificação e compreensão das características biomoleculares do câncer de endométrio parecem ser fundamentais para a melhor distinção dos grupos de risco⁽⁵⁹⁾. Isso auxiliará na seleção dos pacientes que podem se beneficiar posteriormente do tratamento adjuvante, com a intenção de diminuir a taxa de recorrência e melhorar a sobrevida.

Inúmeros biomarcadores como L1CAM, MSI, PI3K-AKT, Wnt / β -catenina e P53 estão sendo avaliados, e estudos preliminares demonstram que eles podem ser importantes fatores prognósticos em cânceres endometriais iniciais, podendo inclusive serem utilizados para a indicação de terapia adjuvante. Mais estudos são necessários para avaliar o valor preditivo desses novos biomarcadores na prática clínica⁽⁶⁰⁾.

Além disso, com o melhor entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão e disseminação da doença, novos alvos terapêuticos podem ser desenvolvidos, visando tratamentos cada vez mais individualizados para cada tipo de paciente.

ANEXOS

Anexo 1: protocolo câncer de corpo uterino

PROTOCOLO CÂNCER DE CORPO UTERINO

Nome: _____ Data nascimento: __/__/__

Registro _____

Endereço: _____ Fone _____

Outro contato _____

Idade do diagnóstico: □□□anos

Peso: □□□□□kg

Altura: □□□m

Raça: branca negra parda outra ñ referida

Menarca: □□anos

Gesta: □□ Para: □□ Cesáreas: □□ Abortos: □□

Menopausa: sim □□anos não

História familiar de câncer: sim não

Data 1º sintoma: __/__/__

sangramento irregular sangramento pós-menopausa leucorréia outros

Data do diagnóstico __/__/__

curetagem biópsia endometrial histeroscopia + BE outros _____

Tipo histológico: adenocarcinoma

com diferenciação escamosa

papilífero/células claras

carcinosarcoma

outro: _____

Diferenciação do tumor: G1 G2 G3

Doença associada: HAS DM Cardiopatia Outra _____ não
US abdominal: normal não realizada desconhecido anormalidade:_____
US pélvica: normal não realizada espessamento endometrial:_____
Tomografia pélvica: normal não realizada alterada:_____
Mamografia: normal não realizada alterada _____
Sangue oculto nas fezes: negativo realizado positivo
Colonoscopia:normal não realizada alterada:_____
Data cirurgia: __/__/__ Local: _____
Instrutor:_____ Residente

Cirurgia proposta: _____Cirurgia realizada:_____

Macroscopia: tamanho tumor cm diâmetro

Local do tumor: fundo istmo outro:_____

Ocupação da cavidade: até metade cavidade > que metade cavidade

Invasão miometrial: ausente até 50 % > 50% não avaliada

Revisão cavidade: sem alterações alterada:_____

Complicação transoperatória: não sim: _____

Antibioticoprofilaxia: não sim

Heparinização profilática: não sim

Anatomopatológico da peça cirúrgica:

Tipo histológico: adenocarcinoma

com diferenciação escamosa

papilífero / células claras

carcinossarcoma

outro

Diferenciação do tumor: G1 G2 G3

Tamanho tumor ___ x ___ x ___ cm

Invasão miometrial: ausente até 50 % > 50% até serosa

Comprometimento canal: não apenas glândulas glândulas e estroma

Ovários: normais com metástase

Linfonodos retirados: não retirados-nº__sem metástase com metástase

Citologia peritoneal: negativa positiva – local:_____

Pós-operatório

Complicações: não ITU Infecção de FO Infecção respiratória outras:

Dias sonda vesical: 1 2 3 ou mais

Alta hospitalar após data cirurgia (dias): até 5 6-10 >10

Radioterapia: sim não

Revisão ambulatorial: _____

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CONSENTIMENTO APÓS INFORMAÇÃO -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O programa de pós graduação em ginecologia e obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS está realizando uma pesquisa sobre câncer de endométrio (no útero).

Seu tratamento foi realizado conforme as normas e as rotinas adotadas no Serviço, baseadas em condutas nacionais e internacionais.

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar as mulheres tratadas na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e compreender melhor este tipo de câncer.

Se você concordar em participar da pesquisa, deverá responder a um questionário (anexo1) a ser aplicado nessa consulta. Essa pesquisa poderá auxiliar na decisão de tratamentos futuros, tanto seus como de outras pacientes.

Você pode escolher em fazer ou não parte do estudo, sem alteração no seu atendimento.

As informações desta pesquisa serão utilizadas pelos pesquisadores para fins de ensino e de conhecimento médico, com sigilo de sua identidade. A pesquisa poderá ser publicada e apresentada.

CONSENTIMENTO

Declaro ter aceitado a participar dessa pesquisa, sendo informada dos objetivos da mesma.

Declaro ter sido informada que não receberei nenhum tipo de remuneração financeira.

Declaro ter sido esclarecida sobre o sigilo da minha identidade e sobre a confidencialidade das informações.

Declaro que compreendi as explicações e que pude esclarecer dúvidas.

Declaro que farei as revisões ambulatoriais necessárias.

Declaro informar a equipe médica se trocar o endereço.

Declaro ter lido e recebido uma cópia deste consentimento.

Se tiver perguntas sobre a pesquisa ou se precisar de comunicação com a Dra. Gláucia Carvalho ou com a equipe, telefonar para o ambulatório de Ginecologia da Santa Casa, número 3214-8153.

Nome da paciente _____

Assinatura da paciente _____

Nome do pesquisador _____

Assinatura do pesquisador _____

Nome da testemunha _____

Assinatura da testemunha _____

Porto Alegre, ___ / ___ / ___