

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Gilberto Costa Júnior
Lino Henrique Xavier de Carvalho
Paulo Acácio Gomes Filho
José Helvécio Kalil de Souza**

**O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E A LINFADENECTOMIA -
REVISÃO DE LITERATURA**

IPATINGA

2014

Gilberto Costa Júnior
Lino Henrique Xavier de Carvalho
Paulo Acácio Gomes Filho
José Helvécio Kalil de Souza

**CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E A LINFADENECTOMIA -
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior
IMES/Univapo como requisito parcial à
graduação do curso de Medicina.

Orientador: Prof. José Helvécio Kalil de Souza

IPATINGA

2014

O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E A LINFADENECTOMIA - REVISÃO DE LITERATURA

Gilberto Costa Júnior¹, Lino Henrique Xavier de Carvalho¹, Paulo Acácio Gomes Filho¹ & José Helvécio Kalil Souza²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo descrever sobre o câncer de endométrio e discutir o valor da linfadenectomia nessa patologia. **Fonte de dados:** Foram utilizados para a revisão de literatura, artigos disponíveis nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs, Bireme, Cochrane, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Síntese de dados:** O estadiamento cirúrgico para o câncer endometrial é considerado o padrão ouro para sua avaliação, possuindo um papel prognóstico e guia para tratamento adicional. **Conclusões:** O câncer de endométrio é uma doença de alta prevalência e multifatorial. O estadiamento cirúrgico com linfadenectomia tem a função de determinar a verdadeira extensão da doença, proporciona informação prognóstica, permite decidir adequada terapia adjuvante pós-operatória e tem efeito terapêutico. Contudo, não se observa esse efeito terapêutico em paciente com estadio inicial (I G1/G2), por não se evidenciar benefício global de sobrevida nessas pacientes.

Palavras-chave: Linfadenectomia. Câncer de Endométrio. Estadiamento.

1 Introdução

O câncer de endométrio é a quarta neoplasia ginecológica mais comum em nível mundial, atrás apenas do câncer de mama, de colo de útero e dos ovários (ORELLANA *et al*, 2013). O câncer de endométrio se desenvolve no útero em sua camada interna de revestimento. O manejo terapêutico do câncer de endométrio pode ser feito através de cirurgia, terapia hormonal, radioterapia ou quimioterapia.

Sua remoção e seu estadiamento através da cirurgia são o principal método de tratamento, mas em determinadas situações, a combinação desses tratamentos pode ser utilizada (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) desenvolveu um sistema de estadiamento clínico (1971) para câncer endometrial, e uma versão revisada mundialmente adotada do estadiamento foi introduzida (2009), agora cirúrgico, com uma justificativa de melhorar ainda mais o prognóstico (HALTIA *et al.*, 2013). O estadiamento clínico de mulheres com câncer de endométrio apresenta uma grande margem de erro em relação à verdadeira extensão da doença (OLAWAIYE; BORUTA, 2009).

A linfadenectomia no estadiamento cirúrgico é de grande importância para avaliar o envolvimento de linfonodos no câncer de endométrio (MAY *et al.*, 2010). Os principais objetivos de um sistema de estadiamento compreendem auxiliar no planejamento do tratamento e fornecer informações para o prognóstico, ajudando o médico em sua avaliação terapêutica. Além disso, um bom sistema de estadio deve ter as características básicas de ser prático, confiável e válido (ODICINO *et al.*, 2008).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi descrever sobre o câncer de endométrio e discutir o valor da linfadenectomia nessa patologia.

2 Métodos

Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando-se as palavras-chave “indicações de linfadenectomia”, “câncer de endométrio”, “estadiamento cirúrgico em câncer de endométrio”, “*lymphadenectomy indications*”, “*endometrial cancer*”, “*cáncer de endometrio*” nos indexadores MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PubMed, LILACS, BIREME, COCHRANE, SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e BIREME. Foram também utilizados dados dos sites: *American Cancer Society*, *Nacional Cancer Institute* e Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes (INCA).

Para a inclusão dos artigos, foram analisados os títulos e os resumos dos mesmos, sendo selecionados aqueles com abordagem referente ao tema desse

trabalho. Utilizaram-se na revisão artigos de autores de relevância sobre o tema escolhido, composta de 53 artigos, publicados a partir de 1971, sendo 66% desses artigos publicados nos últimos cinco anos.

3 Desenvolvimento

O câncer de endométrio é um tumor maligno ginecológico de alta incidência, totalizando em média 6% dos cânceres no gênero feminino (PARKIN *et al.*, 2005; JEMAL *et al.*, 2010). Ele possui incidência em torno de 15 a 20 por 100.000 mulheres (CREUTZBERG *et al.*, 2000). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, ele é o décimo câncer mais incidente na população, e cerca de 2,7% das mulheres norte-americanas serão diagnosticadas com câncer de endométrio em algum momento da vida; e afirma ainda que, nos Estados Unidos, são estimados cerca de 52.630 novos casos de câncer de endométrio e 8.590 mortes em 2014, sendo 3,2% de todas as mortes por câncer no país. O câncer de endométrio possui, nos Estados Unidos, uma margem de sobrevivência após 5 anos do diagnóstico da doença de 81,5%. Sua maior incidência é entre os 55 e 64 anos, abrangendo 33,9% de todos os casos, seguido de 65 a 74 anos, com cerca de 23,4% dos casos, devido ser uma doença relacionada a menopausa e idade mais avançada.

Estima-se que no ano de 2014 ocorra no Brasil 5.900 casos novos de câncer do corpo do útero, com um risco estimado de 5,79 casos a cada 100 mil habitantes. Sem incluir os tumores de pele não melanoma, é considerado como o sexto mais incidente na região Sudeste (7,58/ 100 mil), na região Centro-Oeste (5,22/ 100 mil), o sétimo, na região Nordeste (4/ 100 mil), o oitavo e o nono mais frequente nas regiões Sul (6,30/ 100 mil) e Norte (2,16/ 100 mil) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES, 2014).

No Brasil, conforme os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) analisados, as maiores taxas médias de incidência anuais, ajustadas por idade por 100 mil mulheres, foram encontradas em Jaú (São Paulo), Porto Alegre e Goiânia, com 10,1, 8,0 e 7,8, respectivamente. A menor taxa foi observada na cidade de Belém, com 2,3 por 100 mil mulheres. Em Minas Gerais, a incidência foi de 3,99

mulheres para cada 100 mil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES, 2010).

A maioria dos fatores de risco para o câncer de endométrio estão relacionados a estímulos de estrogênios isolados atuando no útero de forma prolongada (TABELA 1). Por outro lado, fatores que diminuem a exposição ao estrogênio ou aumentam os níveis de progesterona são fatores protetores para câncer endometrial (MOTA, 2012). Os ovários são responsáveis pela produção dos principais tipos de hormônios femininos, a progesterona e o estrogênio, antes da menopausa. O equilíbrio entre estes hormônios durante o ciclo menstrual feminino, mensalmente, mantém o endométrio saudável. Após a menopausa, os ovários deixam de produzir esses hormônios, mas uma pequena quantidade de estrogênio ainda é liberada naturalmente pelo tecido adiposo, que leva a um impacto maior após a menopausa, aumentando o risco de câncer de endométrio. O aumento de estrogênio é diretamente proporcional ao risco de desenvolver a doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

TABELA 1- Fatores de risco para carcinoma de endométrio.

Fator	Risco relativo
Hereditariedade	3-20
Obesidade	3-10
Estrogênios exógenos exclusivos	4-8
Tamoxifeno	2-4
Nuliparidade	2-3
Diabetes tipo II	2,8
Menopausa tardia (> 52 anos)	2,8
Pílula combinada	0,5
Tabagismo	~0,5

Fonte: adaptado de Mota, 2012.

Dentre os diversos fatores que contribuem para o aumento de risco de câncer de endométrio, conforme RCBP, pode-se ressaltar a idade, metabolismo hormonal natural, terapia de reposição hormonal estrogênica, obesidade e hereditariedade com história de câncer de mama ou intestino (Síndrome de Lynch II), sendo portanto

fatores que despertam iniciativas de prevenção e detecção precoce (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES, 2010).

O pico de incidência da doença ocorre nas 6ª e 7ª décadas de vida, sendo que cerca de 75% dos casos ocorrem após a menopausa. No entanto, antes dos 40 anos de idade o percentual varia de 2 a 5% (DORIGO; GOODMAN, 2005). Aos 70 anos o risco sobe para 50% e, se a mulher for nulípara ou diabética, chega a 87% (DI SAIA; CREASMAN, 2012).

Em relação às gestações, a mulher que é multípara apresenta uma proteção contra o câncer do endométrio. Isso ocorre porque há um aumento da progesterona durante a gravidez. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Doenças prévias e hábitos de vida também podem influir no risco de desenvolver câncer de endométrio. O câncer de endométrio pode ser quatro vezes mais comum em mulheres que possuem diabetes, sendo mais comum em pessoas que estão acima do peso, mas mesmo aquelas pacientes com peso adequado, porém com diagnóstico de diabetes, possuem um risco mais elevado para câncer de endométrio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Níveis reduzidos de globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG) são frequentemente observados em situações de resistência a insulina, no caso diabetes tipo II, correlacionando-se positivamente com maior fração livre de hormônios sexuais circulantes (LE *et al*, 2012).

As mulheres com síndrome do ovário policístico têm níveis hormonais anormais, com níveis de andrógeno e estrogênio mais elevados e um nível menor de progesterona, portanto, maior risco para câncer endometrial (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

O tratamento com estrogênio pode reduzir os sintomas da síndrome climatérica. Foi descoberto, no entanto, que o uso de estrogênio isolado (sem progesterona) pode levar ao câncer de endométrio em mulheres que ainda têm útero. Por isso quando a terapia de estrogênio é associada aos medicamentos de progesterona, há uma redução no risco de câncer de endométrio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Estudos também mostram que o uso das pílulas anticoncepcionais leva a uma redução do risco de câncer endometrial. O risco é menor para as mulheres que tomam a pílula por um período de tempo mais longo, mesmo quando a mulher interrompe o tratamento para prevenção de gravidez a proteção contra o câncer continua por dez anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Na obesidade, quando a mulher apresenta maior taxa de tecido adiposo, observa-se o aumento dos níveis de estrogênio, assim maior risco de câncer de endométrio. Quando se compara as mulheres acima do peso com as que possuem peso adequado, há duas vezes mais chances das mulheres com sobrepeso desenvolverem câncer de endométrio e mais de três vezes nas mulheres obesas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). As mulheres obesas têm um percentual de aromatização periférica de andrógenos a estrógenos aumentada e menores níveis de SHBG quando comparadas a mulheres com peso normal, portanto, maior risco de desenvolver câncer endometrial (MORAN; NORMAN, 2002).

Alguns medicamentos também podem influir nesse risco. O tamoxifeno, por exemplo, é um medicamento usado para prevenir e tratar o câncer de mama. Age como um antiestrogênico no tecido mamário, mas atua como um estrógeno no útero. Nas mulheres após a menopausa, pode levar ao aumento do revestimento uterino, o que eleva o risco de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Em relação à dieta, uma alimentação rica em gorduras pode aumentar o risco de desenvolver vários tipos de câncer, incluindo o câncer de endométrio. Os alimentos gordurosos possuem elevado teor calórico e pode levar à obesidade, que é sabidamente um fator de risco de câncer endometrial. Acredita-se que esta é a principal forma da dieta influenciar no aumento do risco para o câncer endometrial. Alguns estudiosos pensam que os alimentos gordurosos também podem ter um efeito relacionado ao metabolismo do estrogênio, o que elevaria o risco para desenvolver essa neoplasia. Em contrapartida, a atividade física protege contra o câncer de endométrio, as mulheres que se exercitam mais possuem menor risco de desenvolver esse tipo de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Os fatores genéticos e hereditários também estão presentes em parte dos casos de desenvolvimento desse câncer, que tende a ocorrer em algumas famílias que apresentam um distúrbio chamado câncer colorretal não polipóide hereditário (HNPCC) ou Síndrome de Lynch II. Na maioria dos casos, esta doença é causada por um defeito no gene MLH1 ou no gene MSH2. Isto resulta em um risco muito elevado de neoplasia do colo intestinal, bem como um alto risco de câncer endometrial. Mulheres com esta síndrome têm um risco de 40% a 60% de desenvolver em algum momento da vida, câncer endometrial (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Segundo o *Nacional Cancer Intitute* (2014), o câncer de endométrio é classificado em duas categorias: tipo I, que é uma hiperplasia atípica patogenicamente ligada à estimulação estrogênica sem oposição e, tipo II, que se desenvolve a partir de endométrio atrófico e não está ligado a patogênese hormonalmente conduzida.

O tipo I de câncer endometrial geralmente apresenta-se de forma bem diferenciada, com invasão superficial do miométrio, com receptores para estrógenos e melhor prognóstico. O tipo II é independente da estimulação estrogênica, corresponde a tumores menos diferenciados, com frequente metástase linfonodal e mau prognóstico (MOTA, 2012).

Carcinomas do tipo I estão associadas a mutações nos oncogenes K-ras, β -caterina, gene supressor de tumor PTEN e instabilidade dos microssatélites devido a inativação dos genes de reparação do DNA, enquanto a maioria dos tumores do tipo 2 estão associados com mutações p53 (BOYLE; LEVIN, 2008). Vale ressaltar que o tipo I é o mais comum dos cânceres endometriais, correspondendo a 80% dos casos (MUNARETO *et al*, 2009). Mulheres com tumores do tipo II apresentam um risco elevado de recaída e da doença metastática.

O sintoma mais comum é o sangramento vaginal, que se investigado logo no início, o diagnóstico provavelmente será precoce. Em mais de 75% das pacientes a doença estará restrita ao útero, e, com um estadiamento inicial e um prognóstico favorável, apresentará taxas elevadas de sobrevida global (80% a 85%) em cinco anos (FEDERACAO BRASILEIRA DAS ASSOCIACOES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, 2012). A *American Cancer Society* (2014) também relata o sangramento uterino anormal como um sinal frequente, especialmente em mulheres na pós-menopausa.

Esse tipo de câncer é frequentemente detectado em estádios iniciais da doença e possui bom prognóstico. A sobrevida em 5 anos para doença localizada, é de 96% (JEMAL, 2010). Entretanto, a taxa de sobrevida diminui para 57% nas pacientes com metástase regional para linfonodos pélvicos, e 49,4% nas pacientes com metástase para linfonodos para-aórticos, com ou sem metástase para os linfonodos pélvicos (LEWIN, 2010). Possui os linfonodos pélvicos como sítios mais frequentes de metástases, e, menos frequentemente, os linfonodos para-aórticos (TRINDADE, 2013).

O programa de rastreamento populacional não parece ser a melhor estratégia para detecção precoce do câncer endometrial, por não refletir melhoria de sobrevida ou diminuição da mortalidade (ANDRADE *et al.*, 2001; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES, 2014). Não há evidências de que o rastreamento por ultrassonografia ou biópsia endometrial reduza a mortalidade no câncer do endométrio, sendo que a maioria dos casos são diagnosticados em estadio inicial devido aos sintomas precoces, sendo as taxas de sobrevivência altas. A triagem de mulheres assintomáticas por ultrassonografia resultará em biópsias adicionais desnecessárias por causa de resultados de testes falso-positivos e a triagem por amostragem endometrial pode resultar em desconforto, sangramento, infecção (NACIONAL CANCER INTITUTE, 2014).

Trindade (2013) relata que a investigação de mulheres com mais fatores de risco e sintomáticas é mais eficaz do que rastreamento populacional e destacou que a *American College of Obstetrics and Gynecology* e a *Society of Gynecologic Oncology* não recomendam rastreamento de rotina, afirmando que o rastreio anual para essas mulheres pode ser benéfico na possibilidade de antecipar as alterações do endométrio. A *American Cancer Society* (2014) relata que não há nenhum teste de triagem padrão ou de rotina para o câncer endometrial, sendo que a maioria é diagnosticada em fase inicial devido ao sangramento principalmente na pós-menopausa, no entanto recomenda o rastreamento anual após os 35 anos de idade, com biópsia endometrial anual, para mulheres portadoras de mutação genética correlacionada ao câncer de colo não polipoide ou suspeita familiar para esse risco.

Estudos realizados em mulheres após a menopausa com sangramento uterino, demonstraram que a abordagem inicial deve ser realizada por ultrassonografia ou biópsia ambulatorial, estes com baixo custo e boa efetividade (CLARK *et al.*, 2006).

Em relação à ultrassonografia, há um consenso que o exame deve ser realizado de preferência por via transvaginal para mensurar a espessura endometrial, quando menor que 5 mm, praticamente afasta-se o câncer (BAHAMONDES, 2004).

A realização da biópsia diagnóstica define o tipo e o grau histológico do tumor. No exame físico, o exame vaginal e o toque retal avaliam a ocorrência de comprometimento locorregional da neoplasia (TRINDADE, 2013).

Em 1971, foi proposto um estadiamento clínico (Quadro 2) pela FIGO, tendo como base a realização de biópsia fracionada do endométrio, o tamanho da cavidade uterina e o exame físico da paciente.

QUADRO 1 - Estadiamento clínico do carcinoma do endométrio proposto por FIGO em 1971.

Estadio I	O carcinoma se limita ao corpo do útero.
Estadio IA Estadio IB	O comprimento da cavidade uterina é menor que 8 cm. O comprimento da cavidade uterina é superior a 8 cm.
Estadio I	Os casos devem ser subdivididos em relação ao grau histológico do adenocarcinoma do seguinte modo:
Grau 1 Grau 2 Grau 3	Carcinoma adenomatoso altamente diferenciado. Carcinoma adenomatoso moderadamente diferenciado com áreas parcialmente sólidas. Carcinoma predominantemente sólido ou totalmente indiferenciado.
Estadio II	O carcinoma envolve o corpo e colo do útero, mas não estende para fora do útero.
Estadio III	O carcinoma amplia para fora do útero, mas não para fora da pelve verdadeira.
Estadio IV	O carcinoma estende-se para fora da pelve verdadeira ou é envolvido na mucosa da bexiga ou do reto.
Estadio IVA Estadio IVB	Disseminação e crescimento para órgãos adjacentes. Metástase para órgãos distantes.

Fonte: adaptada de Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, 1971.

A FIGO introduziu em 1988 e atualizou em 2009 (Quadro 2) o sistema de estadiamento para o câncer de endométrio, sendo este cirúrgico-patológico e definido após a histerectomia total abdominal, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e citologia peritoneal; sendo o prognóstico dependente da idade, tipo histológico e grau do tumor, profundidade de invasão no miométrio, comprometimento cervical e presença de metástases linfonodais (PECORELLI, 2009).

Foi evidenciado que apenas a avaliação clínica proporcionava um risco de 13% a 22% de subestadiamento para o estadio no câncer de endométrio nas mulheres (RENAUD *et al.*, 2013).

De acordo com o Ministério da Saúde (2014), o Manual de Bases Técnicas de Oncologia determina que a graduação histopatológica dos tumores baseia-se no grau de diferenciação das células tumorais. A maior ou menor semelhança das células tumorais com as do tecido normal de origem determina o seu grau de

diferenciação. Graus descritivos de diferenciação: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pouco diferenciado (G3). Alguns tumores podem modificar este grau à medida que evoluem, tornando-se pouco diferenciados (G3), o que traduz uma maior rapidez de crescimento e maior agressividade.

QUADRO 2 - Estadiamento cirúrgico do carcinoma do endométrio proposto por FIGO em 2009.

Estadio I (a)	Tumor contido ao corpo do útero
IA	Nenhuma ou menos da metade de invasão do miométrio
IB	Invasão igual ou superior a metade do miométrio
Estadio II	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero (b)
Estadio III (a)	Disseminação local e/ou regional do tumor (c)
IIIA	Tumor invade a serosa do útero e / ou anexos do corpo do útero
IIIB	Envolvimento vaginal e/ou parametrial
IIIC	Metástases para pelve e/ou linfonodos para aórticos
IIIC1	Gânglios pélvicos positivos
IIIC2	Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos
Estadio IV	Tumor invade bexiga e/ou mucosa do intestino e/ou metástases à distância
IVA	Invasão tumoral da bexiga e/ou da mucosa do intestino
IVB	Metástases à distância, incluindo metástases intra-abdominais e/ou linfonodos inguinais

(a) Inclui grau 1, 2 ou 3

(b) Envolvimento glandular endocervical só deve ser considerado como estadio I e não mais como estadio II

(c) Citologia positiva tem de ser relatado separadamente, sem alterar o estadio.

Fonte: adaptada de Pecorelli, 2009.

O atual sistema de estadiamento cirúrgico da FIGO (2009) difere do sistema anterior de estadiamento (1988) em quatro pontos principais: 1. Agora existem apenas duas categorias de invasão miometrial, estadios IA com <50% e IB com \geq 50%; 2. O envolvimento glandular endocervical só deve ser considerado como estadio I e não mais como estadio II; 3. Mulheres classificadas anteriormente como IIIA devido a citologia positiva, hoje são classificadas em estadio I e II; 4. Tumores com metástase linfonodal (IIIC), agora são subdivididas em estadios IIIC1 (indicando acometimento pélvico positivo) e IIIC2 (indicando acometimento para-aórticos positivos com ou sem pélvica positivo nodos). A revisão desse sistema melhorou a

classificação das pacientes em relação à previsão prognóstica (WERNER *et al.*, 2011).

O sistema FIGO de 2009 é usado em todo o mundo, mas algumas das modificações, principalmente a junção dos estádios IA e IB, a eliminação do valor da citologia no estadiamento e o envolvimento cervical nos critérios de estadiamento, permanecem controversos (LEITÃO; BARATAK, 2011). Abu-Rustum *et al.* (2008) descreve que a revisão desse sistema simplificou o estadiamento para a fase I, no entanto, isso não melhorou a sua capacidade de avaliação perante o sistema de 1988.

Mulheres com contraindicação para cirurgia podem ser classificadas pelo estadiamento clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, de 1971, realizando a correlação com o atual. Não havendo contraindicações para tratamento cirúrgico, o estadiamento será realizado durante a cirurgia (FIGO, 2009).

3.1 Linfadenectomia

Atualmente o câncer endometrial é estadeado cirurgicamente. No entanto é debatida a extensão da linfadenectomia necessária, em particular, se deve ou não realizar uma dissecação nodal completa em todos pacientes (ABU-RUSTUM *et al.*, 2008).

As vias de disseminação do câncer de endométrio podem ser divididas em invasão direta, invasão linfática, disseminação transtubar e disseminação vascular. A invasão direta é a forma mais frequente de disseminação tumoral que resulta em atravessar o miométrio e pode afetar também a serosa uterina de forma eventual. As tubas uterinas, o colo seguido pela vagina também podem ser acometidos. Na invasão linfática, ocorre metastização pélvica e para-aórtica simultaneamente. Sendo raro encontrar linfonodos para-aórticos positivos na ausência de linfonodos pélvicos invadidos. Por sua vez na disseminação transtubar, o tumor primitivo origina as células esfoliadas que podem ser transportadas através das tubas e desencadear o aparecimento de metástases intra-abdominais. E, por último, a disseminação vascular, que desencadeia metástases cerebrais, ósseas, hepáticas e pulmonares, em ordem crescente de frequência (MOTA, 2012).

A incidência de metástases em gânglios pélvicos e para-aórticos está relacionada com a profundidade de invasão do miométrio e ao grau de diferenciação histológico, e é maior nas mulheres que possuem câncer pouco diferenciado e profundamente invasivo. Na ausência de invasão do miométrio, dificilmente haverá metastização linfática. Aquelas que apresentam nódulos linfáticos metastatizados possuem alto risco de recidiva e isso predispõe a utilização de uma terapia adjuvante pós-operatória (RIBEIRO; SILVA, 2010).

Uma das vantagens da linfadenectomia é o diagnóstico da paciente com metástase linfonodal e seu possível estadiamento (PANICI *et al.* 2008). Anteriormente, a linfadenectomia era feita em padrão completo (avaliação de ambas as cadeias linfonodais, pélvicos e para-aórticos), para todas as mulheres com câncer de endométrio. No entanto, hoje é recomendado uma linfadenectomia mais seletiva, de acordo com a doença, devido aos riscos da forma estendida (SOLIMAN *et al.*, 2010). Complicações associadas ao estadiamento cirúrgico na linfadenectomia incluem lesão vascular intraoperatória, linfadema e linfocele (NEUBAUER, 2011). As vias cirúrgicas mais comumente utilizadas são a laparoscópica e a laparotomia (SOLIMAN *et al.*, 2010).

A linfadenectomia fornece informação prognóstica e guia o tratamento adequado no pós-operatório, em pacientes com câncer endometrial e metástases linfáticas pélvicas, ou metástases linfáticas para-aórticas, com ou sem linfonodos pélvicos positivos (CHANG *et al.*, 2012). No entanto, não há consenso sobre a sua realização e também não foram definidas orientações precisas para indicação de linfadenectomia (RIBEIRO; SILVA, 2010). Decisões como qual linfadenectomia se deve fazer, em qual extensão, podem ser feitas baseado em dados tanto pré quanto intraoperatórios (MILAN *et al.*, 2012).

Para Forde *et al.* (2011), as mulheres que apresentam estadio I, grau 3, e os estadios III a IV da doença melhoraram em relação a sobrevida significativamente após serem submetidas a linfadenectomia sistêmica. Segundo Wright *et al.* (2012), alguns ginecologistas oncológicos defendem a realização de uma amostragem linfonodal em pacientes de alto risco de metástase, porém, apenas uma amostragem para avaliação de metástase tem valor limitado na sua verdadeira extensão.

O trabalho de Bendifallah *et al.* (2012) mostrou que não existe evidência de benefícios em termos de sobrevida na linfadenectomia sistemática nas mulheres com estadio I, com exceção para o câncer de grau 3

No estudo SEPAL realizado no Japão, foi feita uma avaliação retrospectiva composta de 671 pacientes com carcinoma endometrial, submetidas à linfadenectomia pélvica (325 pacientes) ou linfadenectomia pélvica e para-aórtica combinada (346 pacientes). Evidenciou-se na análise dos resultados, que a sobrevivência foi significativamente maior com linfadenectomia pélvica e para-aórtica combinada nos pacientes que apresentam maior risco de metástase linfonodal (TODO *et al.*, 2010).

Após a publicação do protocolo (GOG 33) da *Gynecologic Oncology Group*, houve uma tendência a se realizar uma linfadenectomia sistemática completa em todas as pacientes com carcinoma do endométrio. Os benefícios em potencial desta abordagem cirúrgica agressiva incluem detalhadas informações sobre o grau de disseminação, levando à melhor compreensão do prognóstico e tratamento adjuvante adequado, sendo assim possível definir melhor o grupo de mulheres que requerem um tratamento mais agressivo, como a terapia de radiação estendida para cobrir os linfonodos para-aórticos e/ou quimioterapia (JOSHUA; GOTLIEB, 2012).

Entretanto, alguns autores defendem que pode não ser necessária a realização de linfadenectomia sistemática em mulheres de baixo risco de disseminação linfática, nomeadamente no subgrupo de doentes que preenche as seguintes condições: adenocarcinoma endometrióide, estadio IA ou IB, tumor G1 ou G2, inferior a 2 cm de diâmetro que não preencha a totalidade da cavidade e sem nódulos linfáticos palpáveis (AALDERS; THOMAS, 2007; MARIANI *et al.*, 2008).

Metástases linfáticas podem ser encontradas em aproximadamente 10% das mulheres, que possuem câncer clinicamente confinado ao útero no momento do diagnóstico, e remoção de todos os gânglios pélvicos e para-aórticos linfáticos é defendida, mesmo para as mulheres com câncer em estadio precoce. Remoção do linfonodo faz parte do estadiamento internacional de câncer de endométrio preconizado pela FIGO. Essa abordagem é baseada em estudos não randomizados que sugerem melhorias na sobrevida após a remoção dos linfonodos pélvicos e para-aórtica. No entanto, o tratamento dos nódulos linfáticos pélvicos pode não ser diretamente terapêutico e pode apenas indicar que uma mulher tem um câncer mais agressivo e, portanto, um pior prognóstico (MAY *et al.*, 2010).

Segundo o estudo observacional de Chan *et al.* (2006), em mulheres com adenocarcinoma endometrióide, foram analisados os resultados de 12.333 mulheres estadiadas cirurgicamente com realização de linfadenectomia sistemática; e 27.063

mulheres estadiadas cirurgicamente sem realização de linfadenectomia. Foi concluído nesse estudo que nas pacientes de risco intermediário e de alto risco houve melhora na sobrevida, ao contrário dos grupos de bom prognóstico (estadio I G1/G2) em que não houve benefício.

Panici *et al.* (2008) e Kitchener (2009), publicaram os resultados de seus ensaios clínicos randomizados comparando a linfadenectomia pélvica ou a não linfadenectomia em mulheres com câncer endometrial clinicamente em estadio inicial. Os dois estudos são debatidos e demonstraram que a linfadenectomia melhorou o estadiamento cirúrgico, mas não resultou em maior sobrevida. No estudo de Kitchener (2009), 1.408 mulheres participaram da pesquisa, todas com diagnóstico clínico prévio de cancer de endométrio.

Há dois estudos que compararam a realização de linfadenectomia e não linfadenectomia em mulheres com câncer endometrial, composta por 1.945 mulheres. Ao analisar os resultados dos estudos, não houve evidência de que as mulheres que realizaram linfadenectomia tinham menor possibilidade de mortalidade ou recorrência de câncer. Houve um número considerável de mortes e recorrência da doença, sendo que um estudo relatou 191 mortes e 173 recorrências da doença; e o outro, 53 mortes e 78 recorrências da doença. Esses resultados levaram à incerteza sobre a realização ou não de linfadenectomia, sendo que pode não haver nenhum benefício na realização da mesma. Além disso, mais mulheres sofreram eventos adversos graves como consequência de linfadenectomia do que aquelas que não realizaram linfadenectomia (KITCHENER 2009; PANICI *et al.* 2008).

4 Discussão

O câncer de endométrio é um tumor maligno ginecológico frequente no qual a sobrevida, em longo prazo, está fortemente relacionada com o estadio da doença.

De fato, a sobrevida em cinco anos para tumores confinados ao útero é de cerca de 80%, mas diminui para cerca de 40% nos tumores com invasão da serosa, tubas uterinas ou ovários (CREASMAN *et al.*, 2009).

Observou-se a partir dos artigos que os carcinomas de endométrio manifestam-se mais frequentemente através do aparecimento de hemorragia uterina anormal, permitindo que a maioria dos casos sejam diagnosticados precocemente.

Uma técnica não invasiva que identifica com precisão a metástase seria valiosa (KITAJIMA *et al.*, 2012). No entanto, a linfadenectomia pélvica e para-aórtica são importantes no estadiamento completo do câncer endometrial (RIBEIRO; SILVA, 2010). Contudo, não se percebe esse benefício global nas pacientes em estadio inicial.

Os defensores da linfadenectomia argumentam que o procedimento fornece informações de diagnóstico importantes, o que permite selecionar a ideal terapia adjuvante (GOUDGE *et al.* 2004). Apesar da publicação do protocolo (GOG 33) da *Gynecologic Oncology Group* indicando a realização da linfadenectomia sistemática em todos os pacientes com carcinoma endometrial, diante dos benefícios em potencial que esta abordagem cirúrgica pode proporcionar, existem ainda pontos negativos como complicações cirúrgicas que um estadiamento mais abrangente pode gerar.

Para o estadio completo do câncer endometrial, a linfadenectomia pélvica e para-aórtica, destacam-se como um dos pilares do estadiamento cirúrgico. A linfadenectomia tem sido associada a maior sobrevida, em casos de metástases linfáticas, onde a remoção de todos os gânglios pélvicos e para aórticos linfáticos é defendida.

5 Conclusão

O câncer de endométrio apresenta uma taxa de sobrevida elevada, entretanto, para os casos de histologia com alto grau de diferenciação celular ou estadiamento avançado, a sobrevida apresenta níveis bem menores. Determina-se assim a importância do diagnóstico dos casos em estadio precoce. O estadiamento cirúrgico com dissecação sistemática dos linfonodos tem a função de determinar a verdadeira extensão da doença, proporciona informação prognóstica, permite decidir adequada terapia adjuvante pós-operatória e tem efeito terapêutico. Contudo, não se observa

esse efeito terapêutico em paciente com estadio inicial (I G1/G2), por não se evidenciar benefício global de sobrevida nessas pacientes.

6 Referências

AALDERS, J. G.; THOMAS, G. Endometrial cancer-revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* v. 104, n. 1, p. 222-231, 2007.

ABU-RUSTUM, N. R. *et al*, What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade 1 endometrial carcinoma?. *Gynecologic Oncology*, v.111, p.46-48, 2008.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Endometrial (Uterine) Cancer. Atlanta: Copyright American Cancer Society; 2014. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003097-pdf.pdf>. Acessado em: 2 de Junho de 2014.

ANDRADE, J. M. *et al*. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Endométrio. *Projeto Diretrizes*, 2001.

BAHAMONDES, L. Câncer de endométrio: o que considerar?. *Rev. Assoc. Med. Bras.* v.50, 2004.

BENDIFALLAH, S. *et al*. The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis. *J Obstet Gynecol*, v. 206, p1-11, 2012.

BOYLE, P.; LEVIN, B. *World CanCer report 2008*. Boyle, P.; Levin, B., 2008. 510p. ISBN 978-92-832-0423-7

CHAN, J. K. *et al*. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*, v. 107, n.8, p.1823-30, 2006.

CHANG, M. C. *et al*. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* v.81, n.11, p.3511-7, 2012.

CLARK, T. *et al*. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG*, v.113, p.502-10, 2006.

CREASMAN, W. T. *et al*. Revised FIGO Staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* v.105, 2009.

CREUTZBERG, C. L. *et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Lancet*, v.355, p.1404-11, 2000.

DI SAIA, P. J.; CREASMAN, W. T. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. 708p. ISBN 978-0-323-07419-3.

FEDERACAO BRASILEIRA DAS ASSOCIACOES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA. Carcinoma endometrial: tratamento. *Rev. Assoc. Med. Bras.* v. 58, n. 3, p.281-86, 2012.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet.* v. 9, n. 1, p. 172-75, 1971.

FORDE, G. K. *et al.* A quality process study of lymph node evaluation in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* v.30, n.4, p.335-9, 2011.

FOTIOU, S. *et al.* Complete Pelvic Lymphadenectomy in Patientes with Clinical Early, Grade I and II Endometrioid Corpus Cancer. *Anticancer Research*, v.29, p.2781-86, 2009.

DORIGO, O; GOODMAN, A. Distúrbios pré-malignos e malignos do corpo uterino. In: DECHERNEY, A.; NATHAN, L. *Obstetrícia e ginecologia*. 9ª ed. McGawhill, 2005. p. 781-95.

GOUDGE, C. *et al.* The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*, v. 93, n. 1, p.536–39, 2004.

HALTIA, U. *et al.* FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol*, v. 25, p.30-35, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES (INCA) / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Estimativa 2014: Incidência de Câncer do Brasil*. Rio de Janeiro: Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, 2014. 214p. ISBN 978-85-7318-237-8.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES (INCA) / MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional*. v. IV. p465, 2010. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/Comentarios/Parte465_registro_de_base_populacional_completo.pdf>. Acesso em: 2 Jun. de 2014.

JOSHUA, Z.; GOTLIEB, W. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology International*, v. 1, n. 1, p. 8. 2012.

KITAJIMA, K. *et al.* Comparison of DWI and PET/CT in evaluation of lymph node metastasis in uterine cancer. *World J Radiol.* v. 28, v. 4, n. 5, p. 207-14, 2012.

KITCHENER, H. *et al.* Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* v. 10, n. 9658, p. 125-136, 2009.

JEMAL, A. *et al.* Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, v. 60, n. 1, p. 277–300, 2010.

LE, T.N. *et al.* Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends in endocrinology and metabolism*, v.23, p.32-40, 2012.

LEITÃO, M.; BARATAK, R. Advances in the management of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, v.120, n.1, p.489–492, 2011.

LEWIN, S. N. *et al.* Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*, v. 116, n. 1, p. 1141–9, 2010.

MARIANI, A. *et al.* Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*, v.109, n.1, p.11–18, 2008.

MAY, K. *et al.* Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , v. 1, n. CD007585, Jan. 2010.

MILAN, M. R. *et al.* Nodal Metastasis Risk in Endometriod Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*, v.119, p.286-292, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Manual de Bases Técnicas da Oncologia – Sistema de Informações Ambulatoriais*. Brasília, 17^a ed., 2014, 118 p.

MORAN, L.J.; NORMAN, R.J. The Obese Patient With Infertility: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Clin Care*, v.5(6), p.290-7, 2002.

MORROW, C. P. *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. *Gynecol Oncol*, v.40, n.1, p.55–65, 1991.

MOTA, F. Cancro do endométrio. In: *Compêndio de Ginecologia Oncológica*. Lisboa: Lidel, 2012.

MUNARETO, J. *et al.* Rastreamento e diagnóstico de carcinoma de endométrio. *Revista da AMRIGS*. Porto alegre, v.53, p.64-71, 2009.

NACIONAL CANCER INTITUTE. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial cancer. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>>. Acesso em: 16 de mai. 2014.

NEUBAUER, N.L.; LURAIN J. R. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol*, v. 2011, n ID814649, 2011.

ODICINO, F. *et al.* History of the FIGO cancer staging system. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 101, p. 205–210, 2008.

OLAWAIYE A. B.; BORUTA D., Management of women with clear cell endometrial cancer, *Gynecol Oncol*, 2009.

ORELLANA O; SAAVREDA F. Câncer de endométrio: experiência de 10 años en el hospital San Juan de Dios. *Rev Chil Obstet Gineco*, v. 78, p. 441-446, 2013.

PANICI, P. B. *et al.* Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.*, v.100, p. 1707-1716, 2008.

PARKIN, D. M. *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* v. 55, n. 1, p. 74–108, 2005.

PECORELLI, G. S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. v.105, n.1, p.103-4, 2009.

RENAUD, M. C. *et al.* Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can*. v.35, n.4, p.380-3, 2013.

RIBEIRO, R.; SILVA, D. P. Estadiamento cirúrgico do cancro do endométrio. *Acta Obstet Ginecol Port*, v.4, n.2, p.88-100, 2010.

SHEPHERD, J. H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* v. 96, n. 1, p. 889–92, 1989.

SOLIMAN, P. T. *et al.* Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gyneol Oncol*, v.119, p.291-294, 2010.

TODO, Y. *et al.* Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, v.375, p1165-72, 2010.

TRINDADE E. S. Câncer do endométrio: como diagnosticar e definir o estadiamento? *Rev Onco &*, v. 9, n. 1, p. 34.36, 2013.

WERNER, H. M. *et al.* Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol.* v.125, p. 103-8, 2012.

WRIGHT, J. D. *et al.* Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* v.7, n.379, p.1352-60, 2012.

ENDOMETRIAL CANCER AND LYMPHADENECTOMY – LITERATURE REVIEW

Abstract

Objectives: This study aimed to describe about endometrial cancer and discuss the value of lymphadenectomy in this pathology. **Data source:**. **Summary of the findings:** It was found that surgical staging for endometrial cancer is considered the gold standard for evaluation, having a prognostic role and guidance for further treatment. **Conclusion:** Endometrial cancer is a disease of high prevalence and multifactorial. The surgical staging with lymphadenectomy has the function of determining the true extent of the disease, provide prognostic information, you can decide appropriate postoperative adjuvant therapy and has a therapeutic effect. However, this is not observed therapeutic effect in patients with early stage (I G1/G2), failure to demonstrate overall survival benefit in these patients.

Key words: Lymphadenectomy. Endometrial cancer. Staging.