CRISTINA ANTON

**Avaliação do risco de metástases linfonodais
no câncer do endométrio, através de
parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos
e anatomopatológicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutora em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho

SÃO PAULO

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Anton, Cristina

Avaliação do risco de metástases linfonodais no câncer do endométrio, através de parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológico / Cristina Anton. -- São Paulo, 2015.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Jesus Paula Carvalho.

Descritores: 1.Excisão de linfonodo, 2.Neoplasias do endométrio, 3.Sobrevida, 4.Previsões, 5. Complicações pós-operatórias, 6. Medição de risco

USP/FM/DBD-226/15

DEDICATÓRIA

Aos meus amores: Francisco, Sofia e Olivia

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho, meu orientador, que sempre me apoiou e ajudou.

Agradeço ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat, a oportunidade de realizar esta tese.

Muito obrigada a todos meus amigos do Setor de Ginecologia Oncológica da Disciplina de Ginecologia da FMUSP (Alê, Dari, Giovanni Favero, João, Malu, Marcia, Miglino, Miro, Rodrigo, Sadalla) pelo apoio na realização da tese e empenho no aprimoramento na cirurgia do câncer de endométrio.

Gostaria de agradecer ao Francisco, meu marido, amigo e sempre companheiro, que me deu grande apoio para realização do trabalho.

Agradeço à Vica por todo apoio para que fosse possível a realização desta tese.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Objetivo Primário	17
1.2 Objetivos Secundários.....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Câncer de endométrio	19
2.1.1 No mundo.....	19
2.1.2 No Brasil.....	19
2.2 Perfil das pacientes com Câncer de endométrio	20
2.2.1 Obesidade e câncer de endométrio	20
2.3 Tratamento cirúrgico do câncer de endométrio	23
2.3.1 A linfadenectomia	24
2.4 Predição de comprometimento linfonodal	29
2.4.1 Parâmetros laboratoriais	29
2.4.2 Parâmetros Radiológicos	30
2.4.3 Parâmetros anatomopatológicos.....	32
2.4.4 Associação de parâmetros	34
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
3.1 Amostra	37
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	37
3.3 Parâmetros avaliados.....	38
3.4 Análise estatística.....	39
3.4.1 Associação	39
3.4.2 Regressão Logística.....	39
3.4.3 Curvas de sobrevida	40
4 RESULTADOS	41
4.1 Parâmetro clínico.....	41
4.2 Parâmetro laboratorial	43
4.3 Parâmetros anatomopatológicos	45
4.4 Parâmetros de imagem	49
4.5 Estudo dos linfonodos	50
4.5.1 Avaliação isolada de parâmetros para predição de acometimento linfonodal	54

4.5.2 Associação de parâmetros para predição de acometimento linfonodal	61
4.6 Sobrevida e recorrência de doença.....	64
4.7 Complicações cirúrgicas relacionadas à linfadenectomia	85
5 DISCUSSÃO.....	87
6 CONCLUSÕES.....	96
REFERÊNCIAS	98
ANEXO I – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	105
ANEXO II – SUBMISSÃO DO ARTIGO NO CLINICS.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil clínico das 405 pacientes analisadas	42
Tabela 2 - Perfil do CA125 das 405 pacientes com câncer de endométrio	43
Tabela 3 - Perfil tumoral das 405 pacientes analisadas.....	46
Tabela 4 - Perfil da avaliação de comprometimento linfonodal por exame de imagem das 405 pacientes com câncer de endométrio.....	50
Tabela 5 - Perfil dos linfonodos dissecados das 332 pacientes analisadas	53
Tabela 6 - Acometimento linfonodal nas pacientes submetidas a linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica com tumores endometrioides, serosos e células claras	53
Tabela 7 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros anatomopatológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica	55
Tabela 8 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal pélvico nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica	56
Tabela 9 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal para-aórtico nas pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica	57
Tabela 10 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal na amostra de pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica.....	58
Tabela 11 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal pélvico na amostra das pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica.....	59
Tabela 12 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal para-aórtico na amostra das pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode nas pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica.....	60

Tabela 13 - Regressão logística	62
Tabela 14 - Matriz de risco: Probabilidade de acometimento linfonodal pela presença ou ausência de variáveis preditoras	63
Tabela 15 - Óbitos por estadiamento	64
Tabela 16 - Comparação das taxas de recorrência entre pacientes com tumores restritos ao útero com estadiamento linfonodal completo e sem linfadenectomia de acordo com a infiltração miometrial. 85	
Tabela 17 - Comparação das taxas de complicações relacionadas à linfadenectomia.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal global.....	44
Figura 2 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal pélvico	44
Figura 3 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal para-aórtico	45
Figura 4 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal global	47
Figura 5 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal pélvico.....	48
Figura 6 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal para-aórtico.....	49
Figura 7 - Perfil de dissecação linfonodal nos diferentes sítios, pélvico e para-aórtico das 405 pacientes da amostra.....	51
Figura 8 - Perfil de acometimento linfonodal nos diferentes sítios, pélvico e para-aórtico das 236 pacientes da amostra submetidas à linfadenectomia completa	52
Figura 9 - Sobrevida global nos diferentes estádios FIGO.....	65
Figura 10 - Sobrevida específica pela doença nos diferentes estádios FIGO	66
Figura 11 - Sobrevida global nos diferentes tipos histológicos.....	67
Figura 12 - Sobrevida livre de doença nos diferentes tipos histológicos.....	68
Figura 13 - Sobrevida global tipo histológico endometriode	69
Figura 14 - Sobrevida global tipo histológico seroso	70
Figura 15 - Sobrevida global tipo histológico células claras	71
Figura 16 - Sobrevida livre de doença tipo histológico endometriode	72
Figura 17 - Sobrevida livre de doença tipo histológico seroso	72
Figura 18 - Sobrevida livre de doença tipo histológico células claras	73
Figura 19 - Sobrevida global	74
Figura 20 - Sobrevida específica pela doença	75
Figura 21 - Sobrevida livre de doença	76
Figura 22 - Curva de sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometriode de alto grau.....	77

Figura 23 - Curva de sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico seroso.....	78
Figura 24 - Curva de sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometriode de baixo grau	79
Figura 25 - Curva de Sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico células claras	80
Figura 26 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometriode de alto grau	81
Figura 27 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico seroso.....	82
Figura 28 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometriode de baixo grau	83
Figura 29 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico células claras	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG	<i>American College of Obstetrics and Gynecologists</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
CA 125	<i>Cancer Antigen 125</i>
cm	centímetros
E	Especificidade
EUA	Estados Unidos da América
18F-FDG	Fluordesoxiglicose marcada com flúor 18
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HE4	<i>Human Epididymis Protein 4</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IC	Intervalo de Confiança
ILV	invasão linfovascular
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mL	mililitros
n	número
OR	<i>odds ratio</i>
PET CT	<i>Positron Emission Tomography</i>
RM	Ressonância Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
S	Sensibilidade
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncologists</i>
SHBG	<i>Sex Hormone-Binding Globulin</i>
TC	Tomografia Computadorizada
U/mL	Unidades por mililitros
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Anton C. *Avaliação de risco de metástases linfonodais no câncer de endométrio, através de parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O câncer de endométrio é a sexta neoplasia maligna mais frequente nas mulheres no mundo. Com o crescimento mundial da obesidade, fator associado ao desenvolvimento do câncer de endométrio, estima-se que haja avanço no número de casos da doença. O tratamento cirúrgico do câncer de endométrio inclui a linfadenectomia pélvica e para-aórtica para o conhecimento do *status* linfonodal utilizado para determinação do tratamento adjuvante segundo a FIGO. Este é um procedimento que requer profissionais com treinamento cirúrgico avançado e não é isento de complicações. Algumas pacientes não se beneficiam da realização sistemática da linfadenectomia. O estudo das características clínicas, laboratoriais, radiológicas e anatomopatológicas das pacientes com câncer de endométrio em nossa população é fundamental para entendermos quais pacientes poderiam prescindir da linfadenectomia. **MÉTODOS:** Foram avaliadas 408 pacientes atendidas no Instituto do câncer do Estado de São Paulo entre janeiro de 2009 a março de 2015 com diagnóstico de carcinoma de endométrio submetidas ao tratamento cirúrgico. Foram avaliados parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos e sua capacidade de prever metástases linfonodais. Foram construídas curvas Kaplan Meyer de sobrevivência. Além disso, as complicações relacionadas à realização da linfadenectomia também foram avaliadas. **RESULTADOS:** Das 405 pacientes elegíveis para o estudo 236(58,3%) foram submetidas à linfadenectomia pélvica e para-aórtica e não foi obtida amostra linfonodal em 73(18%). Os parâmetros significativos predição de acometimento linfonodal obtido através de regressão logística foram infiltração miometrial >50%, presença de invasão linfovascular, presença de acometimento linfonodal pélvico por exame de imagem e CA125>21,5U/mL. A ausência dos quatro parâmetros implica em um risco de acometimento linfonodal de 2,7% enquanto que na presença de todos os quatro parâmetros o risco é de 82,3%. Nas curvas de sobrevida global ($p=0,0001$) e livre de doença ($p=0,0004$), a realização da linfadenectomia teve impacto positivo nas pacientes submetidas à linfadenectomia quando comparadas as não submetidas a este procedimento. **CONCLUSÕES:** A avaliação do risco de metástases linfonodais em pacientes com carcinoma do endométrio, baseadas em parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos foi capaz de identificar quatro variáveis com significativo valor preditivo de acometimento linfonodal que foram: linfonodos pélvicos pela imagem, CA125 com valor de corte 21,5U/mL, infiltração miometrial e invasão linfovascular. Na presença desses quatro parâmetros a probabilidade de acometimento linfonodal é de 82,3%.

Descritores: excisão de linfonodo, neoplasias do endométrio, sobrevida, previsões, complicações pós-operatórias, medição de risco

ABSTRACT

Anton C. *Risk assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer through clinical, laboratory, radiological and anatomopathological parameters.* . [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

BACKGROUND: Endometrial cancer is the sixth most common malignancy in women worldwide. Obesity is a factor associated with this type of cancer development. Thus, the increase of obesity among women leads to a higher number of endometrial cancer cases. The surgical treatment of endometrial cancer includes pelvic lymphadenectomy and para-aortic to the knowledge of lymph node status used for determining the adjuvant treatment according to FIGO. This procedure requires professionals with advanced surgical training and is associated to complication. Moreover, some patients do not benefit from systematic lymphadenectomy. The study of clinical, laboratory, radiological and pathological data of patients with endometrial cancer in our population is critical to understand which patients could dispense lymphadenectomy. **METHODS:** This study analyzed 408 patients with the diagnosis of endometrial carcinoma undergoing surgical treatment at the Sao Paulo Cancer Institute between January 2009 and March 2015. Clinical, laboratory, radiologic and pathologic parameters were used to test the ability to predict lymph node metastasis. In addition, Kaplan Meyer survival curves were constructed. Complications related to lymphadenectomy were also evaluated. **RESULTS:** Out of 405 patients eligible for the study, 236 (58.3%) underwent pelvic and para-aortic lymphadenectomy and 73 (18%) had no lymph node samples. Significant parameters prediction of lymph node involvement obtained through logistic regression were myometrium infiltration > 50%, lymphovascular space invasion, pelvic lymph node involvement by imaging and CA125> 21,5U/mL. The absence of the four parameters implies a risk of lymph node metastasis of 2.7%, whereas in the presence of all four parameters the risk is 82.3%. The overall survival curves ($p = 0.0001$) and the disease-free survival curves ($p = 0.0004$), had a positive impact on patients undergoing lymphadenectomy compared to the subject without lymphadenectomy. **CONCLUSIONS:** The assessment of lymph node metastasis in patients with carcinoma of the endometrial, based on clinical, laboratorial, radiologic and pathologic parameters was able to identify four variables with significant predictive value of lymph node metastasis. Those were pelvic lymph nodes by the image, CA125>21,5U/ml, myometrium infiltration > 50% and lymphovascular space invasion. In the presence of these four parameters, the probability of lymph node involvement is 82.3%.

Descriptors: lymph node excision, endometrial neoplasms, survivorship (Public Health), forecasting, postoperative complications, risk assessment

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a sexta neoplasia maligna mais frequente nas mulheres no mundo com número estimado de 319 mil casos novos por ano.(1) Nos países desenvolvidos é a quarta neoplasia maligna mais frequente com 167.900 casos novos por ano.(2) No Brasil, estima-se que a cada ano são diagnosticados 5900 novos casos.(3) Apesar de ser menos frequente nos países em desenvolvimento, observa-se um avanço na frequência desta doença e mortalidade associada. Com o crescimento mundial da obesidade, fator associado ao desenvolvimento do câncer de endométrio, estima-se que o avanço no número de casos da doença tornar-se-á um grande problema de saúde pública. (4) .

O tratamento cirúrgico do câncer de endométrio inclui a histerectomia salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica. O conhecimento do *status* linfonodal é parâmetro utilizado para determinação do tratamento adjuvante segundo a FIGO (*Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia*).(5)

Desde 1988, a comunidade científica vem discutindo o papel da dissecação linfonodal no câncer de endométrio. Este é um procedimento que requer profissionais com treinamento cirúrgico avançado. Além da dificuldade técnica, existem complicações associadas ao procedimento. (6, 7) Estas complexidades tornam difícil a implementação de terapias padronizadas como a realização da linfadenectomia sistemática. Como poucos são os centros que tem disponibilidade de recursos tecnológicos e humanos capazes de realizar o

tratamento padronizado, muitas pacientes têm atrasos no seu tratamento e comprometimento no seu prognóstico.(8) Nos países em desenvolvimento a discussão de questões técnicas sobre o tratamento do câncer de endométrio tornam-se secundárias, uma vez que o racional é oferecer algum tipo de assistência inicial para que este seja o melhor a ser oferecido para estas mulheres. (9)

Muitos algoritmos foram criados no intuito de se selecionar pacientes que prescindiriam da linfadenectomia. Já foram utilizados parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos e suas mais diversas combinações na tentativa de predizer o *status* linfonodal. (7, 10-14) O algoritmo de Mariani, *et al.* baseado no tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho tumoral e invasão miometrial é o mais utilizado.(15)

Até onde conseguimos consultar as bases de dados, não encontramos estudos em populações brasileiras com carcinoma de endométrio, dedicados a avaliar algoritmos de predição do comprometimento linfonodal.

1.1 Objetivo Primário

Determinar os parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos relacionados com o comprometimento neoplásico dos linfonodos pélvicos e para-aórticos em pacientes com carcinoma do endométrio.

1.2 Objetivos Secundários

- 1) Determinar o perfil de acometimento linfonodal nas pacientes com câncer de endométrio.
- 2) Testar na população do estudo o algoritmo de classificação risco de metástase linfonodal baseado em tipo histológico, grau, tamanho do tumor e profundidade de invasão endometrial.
- 3) Determinar o valor terapêutico da realização da linfadenectomia nas pacientes com câncer de endométrio desta amostra.
- 4) Avaliar as complicações relacionadas à linfadenectomia no câncer de endométrio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de endométrio

2.1.1 No mundo

O câncer de endométrio é o sexto câncer mais frequente entre as mulheres no mundo sendo o segundo câncer genital mais frequente.(1) Segundo Ferlay J, *et al.*, em 2012, estimaram incidência de 319.600 novos casos de câncer de endométrio no mundo. Em 2015, espera-se um aumento de 7,9% em relação a 2012. Quanto à mortalidade, espera-se um aumento de 8,2%. (16) Nos EUA, é o quarto câncer com maior incidência entre as mulheres. Estima-se diagnosticar 52.630 novos casos que equivale a 6% de todos os cânceres femininos para os anos 2013. Espera-se em torno de 8.590 óbitos, cerca de 3% da mortalidade por cânceres femininos. (2) Nos EUA, a incidência vem aumentando em média 1,0%-ao ano segundo SEER (*Surveillance, Epidemiology, and Results Program*). (17)

2.1.2 No Brasil

No Brasil, é o sétimo câncer mais frequente entre as mulheres. Com incidência estimada em 2012 de 6.366 casos novos diagnosticados. A mortalidade estimada é de 1,8% dos cânceres que atingem as mulheres.(16) Em São Paulo, maior cidade do Brasil, a incidência também vem aumentando. No ano de 2000, o número de casos novos era de 463 e em 2014 a estimativa já eram 1.900 casos novos. (INCA – *Instituto Nacional do Câncer*). (3)

2.2 Perfil das pacientes com Câncer de endométrio

O câncer de endométrio atinge mulheres principalmente acima de 50 anos sendo raro abaixo desta idade. (18) A média de idade ao diagnóstico é de 62 anos. (17) A maior incidência se encontra na faixa etária entre 55 e 64 anos com maior mortalidade entre 65 e 74 anos. (17)

O câncer de endométrio pode ser dividido em 2 grupos. O primeiro, tipo I, é o mais frequente, cerca de 80% dos casos e atinge as pacientes na perimenopausa e o seu maior fator de risco é a obesidade. São os tumores endometrioides Já o tipo II, são tumores de pior prognóstico atingindo pacientes em idade mais avançada acima de 60 anos.(19) São os tumores do tipo histológico seroso e de células claras.

Quanto à etnia, nos EUA, a maior incidência de diagnósticos está entre mulheres brancas, porém a mortalidade praticamente dobra entre as afro-americanas quando compara as mulheres brancas. (17)

Vários são os fatores de risco associados ao câncer de endométrio. Entre eles estão a idade, terapia hormonal com estrogênios e similares, alteração do metabolismo endógeno de estrogênio, como no caso da síndrome dos ovários policísticos, a síndrome de Lynch e principalmente obesidade. (18)

2.2.1 Obesidade e câncer de endométrio

Nas pacientes obesas encontramos grande quantidade de estrogênio endógeno circulando pela conversão de androstenediona em estrona e aromatização dos androgênios em estradiol no tecido adiposo. Além disso, há

diminuição da proteína carreadora de hormônio (SHBG) que diminui quanto maior for o IMC (Índice de Massa Corpórea) proporcionando um aumento de estrogênio livre que irá atuar nas células. (20) A exposição endometrial sem oposição ao efeito progestogênico a longo prazo leva a hiperplasias benignas e neoplasia intraepitelial endometrial, lesão esta que eleva o risco em 45 vezes de se desenvolver carcinoma endometriode de endométrio. (21, 22)

O grau de obesidade também favorece o tipo histológico endometriode. Pacientes com IMC acima de 40kg/m^2 tem maior chance de desenvolver este tumor estrogênio induzido em relação aos tipos seroso e de células claras quando comparadas às pacientes com IMC menores que 30kg/m^2 (87% *versus* 75%). As pacientes muito obesas, também tem maior predisposição a apresentar tumores em estádios IA (77% *versus* 61%) e baixo grau (44% *versus* 24%). (23) Gunderson CC, *et al.* estudaram 2.596 pacientes e observaram que pacientes muito obesas são menos propensas a terem doença de alto risco, com comprometimento linfonodal, dos ovários ou citologia oncológica. (24)

Apesar dos fatores de bom prognóstico associados a pacientes muito obesas, estas têm 6,25 vezes maior risco de morte que pacientes com IMC normal. (25) Provavelmente, isto se deva ao estímulo estrogênico contínuo atuando sobre potenciais células metastáticas, assim como comorbidades associadas à obesidade (*diabetes melitus*, hipertensão arterial, alterações cardiovasculares). (26)

A morbidade perioperatória também é bem elevada entre as obesas principalmente naquelas classificadas como obesas mórbidas $\text{IMC} > 40\text{kg/m}^2$.

Internação prolongada, uso de antibióticos, infecção da ferida operatória, deiscência de ferida operatória e tromboflebite venosa são significativamente maiores em pacientes com obesidade mórbida. (24) As pacientes obesas mórbidas portadoras de câncer de endométrio tem significativamente menor probabilidade de terem sucesso ao serem estadiadas pela via laparoscópica. Mahdi H, *et al.* demonstraram que as complicações pós-operatórias da via laparoscópica são menores que a via laparotômica. Este grupo também observou que a taxa de conversão é de 27% nas pacientes obesas ($\text{IMC} > 35\text{kg/m}^2$) e chega a 57% nas pacientes com obesidade mórbida). O fato das pacientes muito obesas não terem muito sucesso de tratamento pela via laparoscópica também é um fator que aumenta a morbidade Peri operatória. (27)

No mundo todo, a população de mulheres com sobrepeso e obesidade vem crescendo entre os anos de 1980 e 2013, passou de 29,8% para 38%. Nos países em desenvolvimento, as meninas com sobrepeso e obesidade passaram de 8,4% (1980) para 13,4% (2013). Entre as meninas e adolescentes de países desenvolvidos, a prevalência de sobrepeso e obesidade já é de 22,6%. (28)

No Brasil, segundo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), as prevalências de excesso de peso e obesidade aumentam continuamente. Entre 1975 e 2009, houve aumento de mulheres adultas obesas em mais de duas vezes (de 8% para 16,9%). Já entre crianças e adolescentes a prevalências de excesso de peso e obesidade também vem aumentando

preocupantemente no período avaliado. (29) A prevalência para 2013 de mulheres acima de 20 anos com sobrepeso ou obesidade foi de 58,4%. (28)

A tendência mundial de aumento da obesidade desde a infância até a fase adulta pode estar relacionada ao crescente aumento dos números de câncer de endométrio. Essa doença será cada vez mais frequente em nosso meio. As respostas quanto a melhor forma de tratamento visando reduzir a morbimortalidade Peri operatória com os melhores resultados na sobrevida global e livre de doença ainda precisam de consenso.

2.3 Tratamento cirúrgico do câncer de endométrio

O tratamento cirúrgico atual do câncer de endométrio preconizado pela FIGO, ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecologists*), SGO (*Society of Gynecologic Oncologists*) inclui a histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica e para-aórtica.

Em 1988, o estadiamento do câncer de endométrio pela FIGO passou a ser cirúrgico e não mais clínico como era anteriormente. A linfadenectomia foi incluída no estadiamento após avaliação de algumas séries em 1970. Nestas, as pacientes foram submetidas à linfadenectomia pélvica e para-aórtica, além da histerectomia com salpingo-ooforectomia como já era preconizado. Observou-se que em torno de 11% dessas pacientes apresentavam comprometimento de linfonodos pélvicos. A partir daí, questionou-se a via de disseminação do câncer de endométrio e a linfadenectomia passou a fazer parte do estadiamento da FIGO a partir de 1988. A recomendação de

linfadenectomia pélvica e para-aórtica foi baseada em estudos controlados não randomizados.(30) Mas há questionamentos a respeito do real benefício da realização universal da linfadenectomia nas pacientes com câncer de endométrio(31-37). Não há consenso no tratamento cirúrgico destas pacientes.

2.3.1 A linfadenectomia

A linfadenectomia tem papel no estadiamento, potencial papel terapêutico e riscos associados a realização. O estadiamento cirúrgico propicia a determinação correta da extensão da doença e orienta o tratamento adjuvante. O seu papel terapêutico é de reduzir a recorrência e mortalidade. A taxa de complicações associadas é variável entre 8,7% e 38,8% dependendo da via cirúrgica adotada. (38-41)

A realização deste procedimento é o ponto crítico no tratamento cirúrgico do câncer de endométrio. A sua realização sistemática tem se tornado bastante controversa nos últimos anos.

Questiona-se quais as pacientes realmente se beneficiariam deste procedimento. Creasman WT, *et al.* observaram que a porcentagem de acometimento linfonodal nas pacientes com tumores iniciais é muito baixa sendo de 2% de acometimento linfonodal pélvico e 0% em linfonodos para-aórticos. Observaram também, que quanto maior a invasão miometrial e maior grau histológico o comprometimento linfonodal também é mais evidente chegando a 26% de acometimento pélvico e 12% de para-aórtico nos estádios IB grau 3. (42) Outro fato, é que em 85% das vezes o acometimento linfonodal

ocorre nos linfonodos pélvicos. (37, 43-45) Já o impacto da avaliação linfonodal para-aórtica quando não há comprometimento de linfonodos pélvicos parece não ser tão relevante já que a taxa de ocorrência desta situação é em torno de 1 a 1,6%. (8) Mas nas pacientes de alto risco, segundo Mariani *et al.*, esta taxa pode chegar a 16%. (37)

2.3.1.1 Estadiamento

A linfadenectomia pélvica e para-aórtica faz parte do estadiamento cirúrgico proposto pela FIGO desde 1988. Quando o tumor está restrito ao útero e há comprometimento linfonodal o estadiamento muda do estágio inicial I (A e B) para IIIC, sendo IIIC1 quando há comprometimento dos linfonodos pélvicos e IIIC2 dos para-aórticos. A sobrevida em 5 anos estimada para os estádios IA e IB é de 98,2% e 91,9%, respectivamente. Já a sobrevida em 5 anos para estágio IIIC1 e IIIC2 cai para 85,7% e 63%, respectivamente. (46)

Ceccaroni M, *et al.*, em 2004, observaram que quando as pacientes com câncer de endométrio supostamente estágio I são submetidas a linfadenectomia o estadiamento é subestimado em 9,1% dos casos. (47) Em outro levantamento, o subestadiamento encontrado foi de 22%. (35)

2.3.1.2 Valor terapêutico

O valor terapêutico da linfadenectomia é controverso. Kilgore LC, *et al.* encontraram benefício em sobrevida quando compararam pacientes submetidas a linfadenectomia com as que não realizaram. Observaram

benefício da linfadenectomia tanto em pacientes consideradas de baixo risco como de alto risco. (48) Já Gragun JM, *et al.*, (49) em estudo retrospectivo observaram benefício na sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia com retirada de mais de 11 linfonodos, porém, nas pacientes de baixo risco a linfadenectomia não foi significativa.

Benedetti Panici P, *et al.*, em estudo randomizado avaliaram 514 pacientes com supostamente estágio I de câncer de endométrio. Todas as pacientes foram submetidas à histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral e alocadas em dois grupos: o primeiro onde foi realizada linfadenectomia pélvica sistematicamente e no segundo onde a linfadenectomia foi prescindida. Encontraram 13,3% de pacientes com linfonodos comprometidos no grupo que realizou linfadenectomia sistemática. Apesar da mudança de estadiamento observada no grupo que realizou a linfadenectomia, os autores não observaram diferenças em relação à sobrevida livre de doença (81% grupo linfadenectomia versus 81,7% sem linfadenectomia) entre os dois grupos. Porém, o risco de morte é de 2,38 vezes quando os linfonodos estão comprometidos em relação aos linfonodos livres. (40)

O maior estudo randomizado controlado na avaliação de linfadenectomia pélvica no câncer de endométrio, ASTEC, avaliou 1408 pacientes divididas em dois grupos. No primeiro grupo (n = 704) foram alocadas as pacientes submetidas apenas a histerectomia, salpingo-ooforectomia e palpação de linfonodos para-aórticos e no outro grupo (n = 704) as pacientes submetidas a linfadenectomia pélvica, além da histerectomia, salpingo-ooforectomia. Não evidenciaram benefício da realização da linfadenectomia

sistemática na sobrevida livre de doença e global das pacientes com estádios precoces mesmo de risco intermediário ou elevado. (36)

O estudo japonês (SEPAL), em 2010, aprofundou a investigação sobre linfadenectomia não só avaliando as pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica, mas comparou-as as submetidas à linfadenectomia pélvica e para-aórtica. O total de pacientes do estudo foram 671, alocadas no grupo de linfadenectomia pélvica sistemática ($n = 325$) e linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática ($n = 346$). As pacientes submetidas a linfadenectomia pélvica e para-aórtica e consideradas de risco intermediário e elevado tiveram melhor sobrevida global que as submetidas somente à pélvica (OR = 0,53; 95% IC 0,38 – 0,76; $p < 0,0005$). (50) Quanto as taxas de recorrências também observaram benefício para pacientes de risco intermediário e alto nas submetidas a linfadenectomia completa. A realização da linfadenectomia completa gera um ganho de 10,6% na sobrevida global em 5 anos nas pacientes de risco intermediário e alto quando comparadas às submetidas a apenas linfadenectomia pélvica. Em relação as pacientes de baixo risco não houve diferença significativa como já era observado em estudos anteriores. (36, 40)

Há evidências até o momento, que apenas alguns grupos de pacientes se beneficiariam da realização sistemática de linfadenectomia pélvica e para-aórtica.

2.3.1.3 Complicações associadas a linfadenectomia

A linfadenectomia é um procedimento complexo que requer uma longa curva de aprendizado para que seja feita de forma a se retirar linfonodos em extensão adequada, assim como número representativo de linfonodos. Além disto, não é isenta de riscos podendo ocorrer lesões vasculares e nervosas graves durante sua realização.

Alguns estudos relatam complicações associadas à linfadenectomia. Em 2001, um estudo avaliou 206 pacientes em que 133 foram submetidas à linfadenectomia pélvica. Foi encontrada a taxa de 38,8% de pelo menos uma complicação associada ao procedimento. Assim o risco de complicação é de 3 vezes quando comparada a não realização da linfadenectomia (OR = 3, 95% IC 1.03 – 8.8; $p < 0,05$). (41) Quanto a linfadenectomia para-aórtica, a taxa de complicações tardias encontradas por Kodama J, *et al.*, foram bastante elevadas 21,3%. Neste estudo, 25,1% das pacientes submetidas a algum tipo de linfadenectomia tiveram pelo menos uma complicação. O risco de complicações para linfadenectomia pélvica foi de 11,3 vezes (OR = 11,305; 95% IC 1,51 – 84,591; $p = 0,0182$) e de 5,67 vezes (OR = 5,67; 95% IC 2,253 – 14,268; $p = 0,0002$) para linfadenectomia para-aórtica quando comparados a não realização destes procedimentos. (38)

A realização da linfadenectomia por via laparoscópica, em geral, não parece estar associada a maior morbidade, porém requer longa curva de aprendizado e grande quantidade de procedimentos para que o cirurgião tenha experiência adequada para minimizar a morbidade. Köhler C, *et al.*, publicaram sua vasta experiência na realização de linfadenectomia por via laparoscópica.

Suas taxas de complicações foram de 8,7%, inferiores aos levantamentos anteriores. Nos cinco primeiros anos realizando estes procedimentos tiveram maior número de lesões vasculares e intestinais. Com o passar da curva inicial de aprendizado estas complicações não ocorreram mais nos cinco anos seguintes de avaliação. Complicações como irritação nervosa, mantiveram-se constantes ao longo da avaliação, mas com reversão completa dos sintomas até 6 meses pós cirurgia. (39)

Parece que apenas algumas pacientes se beneficiam da linfadenectomia e há um risco não desprezível de complicações associadas ao procedimento. Assim, vários grupos propuseram avaliações baseadas em imagens, características clínicas e patológicas para determinar quais os grupos de pacientes candidatas ao procedimento.

2.4 Predição de comprometimento linfonodal

2.4.1 Parâmetros laboratoriais

O parâmetro laboratorial mais utilizado na predição de metástases é o CA 125. Na maioria dos levantamentos o CA125 aparece como um dos fatores significantes dos modelos preditivos. (51-53)

Este parâmetro já foi testado com objetivo de predição de metástase linfonodal para-aórtica. Diferentes valores de corte foram utilizados na pré e pós-menopausa selecionando pacientes como baixo, intermediário e alto risco de metástases linfonodais. A sensibilidade mostrou-se baixa $S = 42,9\%$ com

especificidade expressiva de $E = 97\%$ quando avaliado o valor de corte CA125 = 210 U/mL na pré-menopausa e CA125 = 60 U/mL na pós-menopausa valores estes que dividem pacientes entre risco intermediário e alto. (54)

Yildiz A, *et al.*, avaliaram a capacidade de predição de metástases linfonodais utilizado um único melhor valor de corte de CA125 = 20 U/mL obtido por curva ROC tanto para pacientes na pré como pós-menopausa. A sensibilidade e especificidade encontradas foram 75% e 69,5%, respectivamente. Quando utilizado valor de corte CA125 = 35 U/mL encontraram valor preditivo positivo de 61% e valor preditivo negativo de 89% (55)

Outro parâmetro recentemente avaliado foi o marcador tumoral HE4 associado ao CA125. Encontraram correlação positiva para comprometimento linfonodal tanto para HE4 como para CA125 (HE4: $p = 0.013$ e CA125: $p < 0.0001$). Porém, observou-se acurácia de 70% com HE4 e 77% com CA125. (56)

2.4.2 Parâmetros Radiológicos

Um dos métodos pré-operatórios utilizados tanto na avaliação da infiltração miometrial quanto do comprometimento linfonodal é a Ressonância Magnética (RM). Em metanálise recente que avaliou 10 estudos com total de 862 pacientes, Luomaranta A, *et al.* encontraram sensibilidade de apenas 43,5% na avaliação de metástases linfonodais utilizando RM. Concluíram que a

RM não foi capaz de detectar casos de alto risco de metástases linfonodais e a linfadenectomia não deveria ser omitida nos casos de imagens negativas. (57)

Em revisão sistemática realizada em 2008, Selman TJ, *et al.* avaliaram diferentes métodos de imagem na predição de comprometimento linfonodal no câncer de endométrio. A sensibilidade e especificidade média encontradas com a avaliação através da RM (S = 72%, E = 97%) foi superior a encontrada através da avaliação por Tomografia Computadorizada (TC) (S = 45%, E = 88%). (58)

A pesquisa do linfonodo sentinela é outro método que visa avaliação do estado linfonodal. Realizada em algumas instituições, ainda não há evidência suficiente para avaliar o seu real benefício. A sensibilidade do método parece ser alta 93%. Porém, há uma heterogeneidade no método de realização dos trabalhos. A técnica de injeção pericervical de tecnécio entre as 3 técnicas utilizadas (injeção peritumoral histeroscópica e injeção subserosa) parece ser a com melhor taxa de detecção ($p = 0,031$). Este procedimento requer uma padronização para melhor ser estudado. (59)

O PET CT utilizando 18F-FDG também não teve sensibilidade adequada (72,3%) para detecção de comprometimento linfonodal em metanálise de 16 estudos avaliando 807 pacientes. (60)

2.4.3 Parâmetros anatomopatológicos

Vários são os parâmetros anatomopatológicos que já foram estudados a fim de prever o comprometimento linfonodal. Os parâmetros foram analisados isoladamente ou em associação para melhorar a predição. Os mais avaliados são: grau histológico, invasão miometrial, tamanho do tumor, invasão linfovascular (ILV), comprometimento de linfonodos pélvicos. O objetivo destas análises é de estratificar as pacientes como de baixo e alto risco para recorrência e metástases linfonodais.

A pacientes com tumores de alto grau histológico tem um maior risco (OR=1,77; 95% IC 1,03 – 3,03; $p = 0,038$) de metástases linfonodais. (33) Em 2008, Chi DS, *et al.* avaliaram 349 pacientes quanto ao grau histológico e comprometimento linfonodal pélvico. Observaram relação crescente entre o grau histológico, infiltração miometrial e comprometimento linfonodal. Nos tumores com infiltração menor que um terço do miométrio e grau 1 histológico, não encontraram comprometimento linfonodal pélvico. Já quando o tumor apresentava infiltração do terço externo do miométrio e grau 3 histológico o comprometimento linfonodal pélvico chegou a 28%. (61)

O tamanho tumoral também é fator prognóstico de recorrência (62) e comprometimento linfonodal. (33) Os valores de corte considerados de baixo risco variam de 2 a 3,75 cm (62), mas o mais utilizado é o valor de 2 cm. O risco de comprometimento linfonodal é 3 vezes maior em tumores maiores que 2 cm comparados aos menores que 2 cm. (33, 37, 63)

A infiltração miometrial é mais um fator relacionado a risco de metástases linfonodais. A infiltração miometrial crescente associada ao grau histológico crescente, aumentam o risco de comprometimento linfonodal. Pacientes sem infiltração do miométrio com tumores grau 1 histológico tem frequência de comprometimento linfonodal próximo a zero enquanto que infiltrações maiores que 50% e tumores grau 3 podem apresentar linfonodos comprometidos em 45,9% das vezes. O risco de comprometimento linfonodal com infiltração miometrial maior que 50% é de 4,92 a 8 vezes em relação ao acometimento menor que 50%. (33, 64)

A presença de invasão linfovascular é outro fator ligado a recorrência e sobrevida global nas pacientes com câncer de endométrio. A presença da invasão linfovascular pode elevar em quase 19 vezes a chance de recorrência tumoral, além de diminuir a sobrevida global (OR=3,55; 95% IC 1,71 – 7,36; $p < 0,01$). (65) O comprometimento linfonodal também é maior nas pacientes com invasão linfovascular. O Risco de acometimento linfonodal na presença de invasão linfovascular varia entre 11 e 32 vezes. (66) (64, 67) A recorrência de doença também é maior nas pacientes com invasão linfovascular. Mariani A, *et al.*, encontram nas pacientes consideradas de baixo risco de recorrência, 17% de recorrência à distância nas pacientes com invasão linfovascular e apenas 1% de recorrência quando esta característica não estava presente. A sobrevida é menor nas pacientes com invasão linfovascular, de apenas 77%. Já as sem invasão linfovascular a sobrevida chega a 98%. (13)

Outro parâmetro anatomopatológico a ser analisado é o comprometimento de linfonodos pélvicos na predição de comprometimento

para-aórtico. Kumar S, *et al.*, encontraram 51% das pacientes com linfonodos para-aórticos comprometidos quando os linfonodos pélvicos eram comprometidos. Quando os linfonodos pélvicos estão livres, só em 3% das vezes os para-aórticos estão acometidos. Das pacientes com apenas acometimento para-aórtico, em 78% dos casos o acometimento ocorre em linfonodos que se encontram acima da artéria mesentérica inferior. (68)

2.4.4 Associação de parâmetros

A avaliação isolada dos parâmetros apresentados não tem sensibilidade e acurácia suficientes para prescindir da linfadenectomia pélvica e para-aórtica no câncer de endométrio. Com objetivo de melhorar a sensibilidade e acurácia vários grupos tentam associar através de regressões logísticas os diferentes parâmetros clínicos, patológicos e radiológicos.

Todo Y, *et al.*, em 2010, avaliaram o risco de recorrência através da classificação das pacientes em baixo, alto e risco intermediário baseado em estadiamento FIGO, grau histológico, subtipo histológico e invasão linfovascular. (50) Segundo estes parâmetros as pacientes foram consideradas de baixo risco (Adenocarcinoma endometriode, IA ou IB, G1-2, ILV negativa), Risco Intermediário (IA/G3/qualquer tipo histológico/ILV positiva ou negativa; IB/G1-2/Adenocarcinoma endometriode/ILV positiva; IB/G3/qualquer tipo histológico/ILV positiva ou negativa; IC/qualquer grau ou tipo histológico/ILV positiva ou negativa; II/qualquer grau ou tipo histológico/ILV positiva ou negativa) e alto risco (III/qualquer grau ou tipo histológico/ILV positiva ou negativa; IV qualquer grau ou tipo histológico/ILV positiva ou negativa). Este

estudo avaliou o impacto da linfadenectomia sistemática pélvica e para-aórtica na recorrência do câncer de endométrio. Mais uma vez, a linfadenectomia não foi significativa nas pacientes de baixo risco (OR = 0,45; IC 0,17 – 1,19; $p = 0,11$).

Um dos estudos mais relevantes a respeito da predição de comprometimento linfonodal foi realizado por Mariani, *et al.*, em 2000. Neste estudo, avaliaram o risco de recorrência nas pacientes com tumores menores que 2cm, com infiltração miometrial menor que 50%, tipo histológico endometriode grau 1 ou 2, sem citologia peritoneal positiva. A sobrevida relacionada a doença foi de 97% e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 96%. Nenhuma paciente com lesão menor que 2 cm apresentou comprometimento linfonodal. (13)

Outro algoritmo associou não só a infiltração miometrial / cervical avaliada pela ressonância magnética, mas também parâmetros clínicos como idade e raça a parâmetros histológicos como tipo histológico e grau da lesão. A acurácia encontrada foi de 83%. (11)

Mais recentemente, alguns grupos estão associando parâmetros radiológicos principalmente dados da ressonância magnética a informações clínicas e laboratoriais na tentativa de predizer a positividade de linfonodos. Em 2012, um grupo associou o valor do CA125 aos seguintes parâmetros da ressonância magnética: infiltração miometrial, aumento do tamanho de linfonodos e extensão de doença além do útero. Obtiveram através de regressão logística um algoritmo para classificação de risco de metástases linfonodais. O objetivo foi de não utilizar parâmetros da peça cirúrgica para que

a avaliação fosse feita antes da cirurgia. Não quiseram utilizar também o grau histológico uma vez que houve grande discrepância entre o grau do tumor pré-cirúrgico e na avaliação da peça final. Em sua avaliação de risco obtiveram acurácia de predição de 85%. (69)

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Setor de Ginecologia Oncológica da Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) sendo com dados de pacientes atendidas no período de janeiro de 2009 a março de 2015. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, parecer 457.913.

3.1 Amostra

Foram incluídas todas as pacientes elegíveis com diagnóstico histológico de carcinoma do endométrio tratadas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESSP, no período de 2009 - 2015 (março). Os dados clínicos e histológicos foram obtidos através de prontuário eletrônico e os laboratoriais e de imagem pelo sistema de base de dados de exames HCMED do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de câncer do endométrio, submetidas a tratamento cirúrgico primário com finalidade curativa que foram submetidas a linfadenectomias pélvicas e/ou para-aórticas. Foram excluídas pacientes com outros diagnósticos que não forem de adenocarcinoma de endométrio após análise da peça cirúrgica e os

carcinossarcomas. Gestação seria critério de exclusão do estudo, porém nenhuma paciente encontrava-se nesta condição.

3.3 Parâmetros avaliados

Do prontuário eletrônico foram extraídos os seguintes dados clínicos: idade, raça, índice de massa corpórea, tipo e grau histológico no material de biópsia pré-operatória. No material do exame anatomopatológico da peça cirúrgica foram analisados o tipo histológico, grau histológico, tamanho do tumor, profundidade de invasão do miométrio, presença de invasão linfovascular, número de linfonodos pélvicos e para-aórticos retirados, presença de metástases linfonodais pélvica e para-aórtica. O comprometimento linfonodal foi avaliado como pélvico e para-aórtico, somente pélvico, somente para-aórtico.

Da base de dados de exames laboratoriais HCMED foram extraídos os valores de CA125 pré-operatórios e dados dos exames de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada). No exame de ressonância magnética foram examinados: tamanho do tumor, profundidade de invasão do miométrio e comprometimento dos linfonodos pélvicos e para-aórticos. Foram considerados comprometidos linfonodos com tamanho maior que 1,0 cm no menor eixo, morfologia: arredondada; sinal do linfonodo semelhante ao do tumor (sinal intermediário) nas sequências T2 e restrição à difusão maior ou igual à restrição do tumor. Nos exames de tomografia, apenas os critérios de tamanho e morfologia.

Foram avaliados cada um dos parâmetros na capacidade de prever comprometimento de linfonodos.

3.4 Análise estatística

As variáveis idade, índice de massa corpórea, CA125 sérico e tamanho do tumor foram tratadas como numéricas. As variáveis raça, tipo histológico, grau histológico, profundidade de invasão miometrial, comprometimento dos linfonodos na imagem, presença de invasão linfovascular e presença de metástase de linfonodal foram tratadas como variáveis categóricas. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

3.4.1 Associação

A associação entre as variáveis preditoras e a presença/ausência de linfonodos comprometidos foi realizada através da construção de tabelas de contingência e subsequente avaliação das mesmas através do uso do teste de Boschloo (variante uniformemente mais poderosa do teste exato de Fischer). Em adição ao teste, foram calculados o tamanho do efeito (razão de chances/*odds ratio*) e seu intervalo de confiança a 95%, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos, negativos e acurácia.

3.4.2 Regressão Logística

Dada a existência de diversas associações significativas entre as variáveis preditoras e o comprometimento dos linfonodos prosseguimos realizando

regressão logística por passos para encontrar quais combinações de variáveis tem melhor desempenho preditivo. A adequação dos modelos foi avaliada pelo valor do critério de informação de Akaike.

3.4.3 Curvas de sobrevida

Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para avaliação de sobrevida global, específica por doença e livre de doença através do programa MedCalc Statistical Software version 15.2.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2015).

4 RESULTADOS

Foram analisadas 408 pacientes operadas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo com diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio. Após avaliação do exame anatomopatológico pós-cirúrgico 3 pacientes foram excluídas do estudo por diagnóstico de carcinossarcoma. Das 405 pacientes incluídas no estudo, 268 foram submetidas a cirurgia por via laparoscópica, 132 por via laparotômica e 5 por via robótica.

4.1 Parâmetro clínico

Na tabela 1, observa-se o perfil clínico das pacientes analisadas no estudo.

Tabela 1 - Perfil clínico das 405 pacientes analisadas

Parâmetro	N=405 (100%)
Idade	
Média	63,6 ($\pm$ 16,9)
Mediana	63 (31 – 91)
Raça	
Branca	313 (77,3%)
Parda	32 (7,9%)
Negra	42 (10,4%)
Amarela	16 (3,9%)
Desconhecido	2 (0,5%)
IMC (kg/m²)	
Média	32,2 ($\pm$ 6,6)
Mediana	27,8 (19,2 – 58)

*IMC Índice de massa corpórea

Em relação à idade, as pacientes submetidas a alguma linfadenectomia foram divididas em 2 grupos: < 63 anos e $\geq$ 63 anos (mediana). Em ambos os grupos havia 166 pacientes das quais 38 apresentaram linfonodo comprometido no grupo com idade <63 anos e 39 no grupo com idade $\geq$ 63 anos.

Entre as pacientes de raça branca foi observada a proporção de 19,8% de acometimento linfonodal, entre as de raça parda e negra 18,9% e entre as de raça amarela foi de 12,5% ($p=0,383$).

A maioria das pacientes (86,7%) do estudo estavam com sobrepeso ou obesas (IMC>25kg/m²). Em 1,2% não foi possível obtenção dos dados de IMC.

Das pacientes com tumores do tipo I (endometrioides), 86,8% apresentaram sobrepeso ou obesidade e do tipo II (serosos e células claras) 86,1% apresentaram esta condição. Entre as pacientes com algum linfonodo comprometido, 83,1% apresentaram sobrepeso ou obesidade.

4.2 Parâmetro laboratorial

O parâmetro laboratorial estudado na predição de acometimento linfonodal na análise foi o marcador tumoral CA125. O perfil do CA125 das 405 pacientes analisadas observa-se na tabela 2.

Tabela 2 - Perfil do CA125 das 405 pacientes com câncer de endométrio

Parâmetro	
CA125	
Aferido	334 (82,5%)
Não aferido	71 (17,5%)
CA125	
Média	58,5 ($\pm$ 145,0)
Mediana	21,9 (4,8 – 1577)

Foi elaborada curva ROC do CA125 para determinação do melhor valor de corte que foi de 21,5 com sensibilidade 80,3%, especificidade 60% e acurácia 72,9% ($AUC - p < 0,001$) (figura 1). A análise também foi feita separadamente para predição só de acometimento de linfonodos pélvicos e para-aórticos (figuras 2 e 3).

Figura 1 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal global

Figura 2 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal pélvico

Figura 3 - Curva ROC para CA125 na avaliação de comprometimento linfonodal para-aórtico

4.3 Parâmetros anatomopatológicos

Na tabela 3, estão discriminados os parâmetros histológicos dos tumores.

Tabela 3 - Perfil tumoral das 405 pacientes analisadas

Parâmetro	N=405 (100%)
Tipos histológicos	
Endometrioide	326 (80,5%)
Serosos	60 (14,8%)
Células claras	19 (4,7%)
Grau	
Baixo	283 (69,8%)
Alto	122 (30,1%)
Estádio	
IA	178 (44,0%)
IB	81 (20%)
II	29 (7,2%)
IIIA	22 (5,4%)
IIIB	8 (2,0%)
IIIC1	37 (9,1%)
IIIC2	32 (7,9%)
IVA	2 (0,5%)
IVB	16 (4,0%)
Infiltração miometrial	
<50%	198 (48,9%)
>50%	196 (48,4%)
Desconhecido	11 (2,7%)
Invasão linfovascular	
Presente	128 (31,6%)
Não identificada	267 (65,9%)
Desconhecido	10 (2,5%)
Tamanho	
Média	4,2 ($\pm$ 2,43)
Mediana	4 (0 - 13)

Foi elaborada curva ROC para tamanho do tumor para determinação do melhor valor de corte que foi de 4,4cm com sensibilidade 73,8%, especificidade 68,8% e acurácia 79,4% ($AUC - p < 0,0001$) (figura 4).

Figura 4 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal global

Foi realizada análise separada da curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de acometimento de linfonodos pélvicos (figura 5) e para-aórticos (figura 6). Na análise dos linfonodos pélvicos o melhor valor de corte que foi de 4,4cm com sensibilidade 87,5%, especificidade 67,3% e acurácia 78,3% ($AUC - p < 0,0001$). Na análise dos linfonodos para-aórticos o melhor valor de corte que foi de 5,4cm com sensibilidade 63,6%, especificidade 77,7% e acurácia 74,6% ($AUC - p < 0,0001$).

Figura 5 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal pélvico

Figura 6 - Curva ROC para tamanho do tumor na avaliação de comprometimento linfonodal para-aórtico

4.4 Parâmetros de imagem

Foram analisadas as imagens de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de pelve e abdome na predição de acometimento linfonodal pélvico e para-aórtico. As características da amostra em relação a estes parâmetros são descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Perfil da avaliação de comprometimento linfonodal por Exame de imagem das 405 pacientes com câncer de endométrio

Parâmetro	
Imagem Linfonodos Pélvicos	
Nº de exames disponíveis	385 (95,1%)
Nº casos sem dados	20 (4,9%)
Imagem Linfonodos Para-aórticos	
Nº de exames disponíveis	377 (93,1%)
Nº casos sem dados	28 (6,9%)

4.5 Estudo dos linfonodos

Das 405 pacientes estudadas, 332(82%) das pacientes tiveram pelo menos uma cadeia linfonodal dissecada. A avaliação foi completa (pélvica e para-aórtica) em 236(58,3%) pacientes. Não foi obtida amostra linfonodal de 73(18%) das pacientes por dificuldades técnicas, más condições clínicas da paciente ou intercorrências durante o ato cirúrgico. (Figura 7)

Figura 7 - Perfil de dissecação linfonodal nos diferentes sítios, pélvico e para-aórtico das 405 pacientes da amostra

Das 236 pacientes submetidas a linfadenectomia completa, 74,8% não tiveram nenhum linfonodo comprometido. O acometimento de linfonodos para-aórticos isoladamente foi observado em 5(2,1%) dos casos (figura 8). Nenhum

dos parâmetros isoladamente ou em conjunto favoreceu a ocorrência desse tipo de acometimento.

Figura 8 - Perfil de acometimento linfonodal nos diferentes sítios, pélvico e para-aórtico das 236 pacientes da amostra submetidas à linfadenectomia completa

Na tabela 5, foram descritas a média e mediana do número de linfonodos pélvicos e para-aórticos dissecados.

Tabela 5 - Perfil dos linfonodos dissecados das 332 pacientes analisadas

Parâmetro	N=332 (100%)
Linfonodos pélvicos	
Média	13 ($\pm$ 10,9)
Mediana	12 (1 – 55)
Linfonodos para-aórticos	
Média	6,5 ($\pm$ 8,1)
Mediana	4 (1 – 46)

Foi avaliada a porcentagem de acometimento linfonodal no grupo de tumores endometrioides baixo grau, endometrioides alto grau, serosos e células claras (tabela 6).

Tabela 6 - Acometimento linfonodal nas pacientes submetidas a linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica com tumores endometrioides, serosos e células claras

Tipo histológico	Nº de casos com linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica	Linfonodos acometidos
Endometrioides baixo grau	233	15,8%
Endometrioides alto grau	36	47,2%
Serosos	47	42,6%
Células claras	16	25%

4.5.1 Avaliação isolada de parâmetros para predição de acometimento linfonodal

Foram calculadas a sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (A) de parâmetros patológicos (grau histológico, infiltração miometrial, presença de invasão linfovascular, tamanho do tumor), de imagem (acometimento linfonodal pélvico e para-aórtico avaliados por Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética) e laboratorial (CA125) na avaliação de acometimento linfonodal no exame anatomopatológico.

Foram usados dois valores de corte na avaliação do tamanho tumoral 2cm e 4cm. O valor 2cm foi escolhido, por ser o valor de corte utilizado previamente em estudo de risco de acometimento linfonodal.(37) A avaliação do valor de corte de 4cm foi utilizado após verificação que a média e mediana do tamanho tumoral foi em torno de 4cm nesta amostra.

A análise foi feita as pacientes submetidos a linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica (tabela 7), só linfadenectomia pélvica (tabela 8) e só linfadenectomia para-aórtica (tabela 9). Nas tabelas 10, 11 e 12 a análise foi feita exclusivamente para tumores endometrioides sendo que na tabela 10 foram analisados os casos submetidos à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica, na tabela 11 só linfadenectomia pélvica e na tabela 12 o só linfadenectomia para-aórtica.

Tabela 7 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros anatomopatológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	<i>p</i>	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	332	85,2%	41,1%	78,3%	52,7%	72,6%	0,000	4,0	2,2 – 7,2	0,99
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	324	92,4%	36,1%	57,9%	83,3%	63,6%	0	6,8	3,4 – 14,7	1
Invasão vascular	324	89,5%	48,1%	78,5%	68,5%	76,2%	0	7,8	4,3 – 14,8	0,38
Tamanho corte 2 cm	268	93,5%	24,8%	20,5%	94,8%	36,6%	0,005	4,7	1,4 – 24,6	1
Tamanho corte 4cm	268	90,6%	37,0%	64,3%	75,9%	66,8%	0,000	5,6	2,8 – 11,8	0,33
Imagem LPe	317	88,3%	64,3%	89,7%	60,8%	83,0%	0	13,4	6,9 – 26,5	1
Imagem LPa	311	81,8%	64,5%	95,4%	28,2%	80,1%	0,000	8,1	3,4 – 19,9	1
CA125 Corte 35U/mL	276	84,0%	39,0%	76,5%	50,8%	70,7%	0,000	3,3	1,8 – 6,3	0,95
CA125 Corte 21,5U/mL	276	92,1%	38,0%	60,1%	82,5%	65,2%	0	7,1	3,4-15,9	0,89

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

Tabela 8 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal pélvico nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	p	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	326	86,4%	35,6%	77,8%	50,0%	72,4%	0,000	3,5	1,9-6,5	0,98
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	319	93,7%	32,9%	57,8%	84,1%	63,0%	0	7,2	3,4-16,6	0,99
Invasão vascular	319	90,5%	43,4%	78,0%	67,2%	75,9%	0	7,2	3,8-13,9	0,46
Tamanho corte 2 cm	265	93,5%	22,4%	20,2%	94,2%	34,7%	0,013	4,1	1,2-21,6	1
Tamanho corte 4cm	265	92,5%	34,7%	63,9%	78,8%	66,8%	0,000	6,5	8,1-14,9	0,55
Imagem LPe	306	89,8%	59,1%	89,1%	60,9%	83,3%	0	12,6	6,9-25,5	0,98
CA125 Corte 35U/mL	271	86,3%	34,6%	75,6%	51,9%	70,8%	0,000	3,3	1,7-6,5	0,95
CA125 Corte 21,5U/mL	271	92,8%	33,1%	59,0%	81,5%	63,5%	0,000	6,3	2,9-14,8	0,87

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

Tabela 9 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal para-aórtico nas pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	p	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	241	92,4%	26,2%	70,0%	64,7%	69,3%	0,000	4,3	1,9-10,1	0,07
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	233	94,1%	20,6%	48%	81,8%	52,8%	0,001	4,1	1,6-12,8	0,99
Invasão vascular	235	95,9%	31,0%	70,3%	81,8%	71,9%	0	10,5	4,0-32,9	0,21
Tamanho corte 2 cm	191	100%	16,8%	18,3%	100%	29,8%	0,007	∞	1,4-∞	1
Tamanho corte 4cm	191	94,1%	23,6%	58,5%	77,8%	61,3%	0,000	4,9	1,815,7	0,40
Imagem LPa	227	91,7%	60,9%	95,4%	45,2%	88,5%	0	16,7	5,8-51,1	1
CA125 Corte 35U/mL	200	89,8%	25,4%	72,3%	53,3%	69,5%	0,008	3,0	1,3-7,1	0,45
CA125 Corte 21,5U/mL	200	96,8%	25,2%	52,9%	90,0%	58,5%	0,000	10,0	2,9-53,7	1

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

Tabela 10 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal na amostra de pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	p	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	269	85,0%	41,7%	90,4%	30,0%	79,2%	0,001	4,0	1,7-9,1	1
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	261	93,1%	39,0%	57,3%	81,3%	61,7%	0,000	5,8	2,6-14,2	0,86
Invasão vascular	263	90,4%	41,3%	79,4%	63,3%	76,4%	0,000	6,6	3,2-13,8	0,53
Tamanho corte 2 cm	216	97,4%	21,3%	23,9%	97,4%	34,7%	0,004	10,0	1,6-417,0	1
Tamanho corte 4cm	216	92,9%	33,7%	66,7%	76,9%	68,5%	0,000	6,6	2,8-16,9	0,20
Imagem LPe	256	91,1%	59,3%	89,3%	64,0%	84,4%	0	14,6	6,8-32,9	0,97
Imagem LPa	252	84,8%	61,9%	96,1%	27,1%	82,9%	0,000	9,0	3,2-27,0	1
CA125 Corte 35U/mL	223	87,1%	36,8%	75,8%	55,6%	71,7%	0,000	3,9	1,9-8,2	0,72
CA125 Corte 21,5U/mL	223	93,0%	34,3%	60,1%	82,2%	64,6%	0,000	6,9	2,9-18,2	0,85

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

Tabela 11 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal pélvico na amostra das pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometriode nas pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	p	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	266	86,2%	35,3%	90,1%	27,3%	79,7%	0,004	3,4	1,1-5,7	1
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	259	93,9%	27,3%	56,9%	81,4%	61,0%	0,000	5,7	2,5-14,8	0,87
Invasão vascular	261	91,0%	37,0%	78,8%	61,4%	75,9%	0,000	5,8	2,6-11,1	0,58
Tamanho corte 2 cm	215	97,4%	19,8%	20,7%	97,2%	33,5%	0,006	9,0	1,5-398,5	1
Tamanho corte 4cm	215	93,7%	31,5%	65,9%	77,8%	67,9%	0,000	6,7	2,8-18,0	0,23
Imagem LPe	254	92,1%	53,8%	88,6%	63,6%	84,3%	0	13,3	4,9-22,6	0,96
CA125 Corte 35U/mL	229	88,8%	32,3%	74,6%	56,4%	71,4%	0,000	3,8	1,5-7,0	0,63
CA125 Corte 21,5U/mL	229	93,9%	30,2%	59,1%	82,1%	63,2%	0,000	6,6	2,2-15,0	0,81

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

Tabela 12 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia de parâmetros histológicos, de imagem e laboratoriais na avaliação de acometimento linfonodal para-aórtico na amostra das pacientes com carcinoma de endométrio do tipo endometrióide nas pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica

Parâmetro	N	S	E	VPP	VPN	A	p	OR	IC	Poder do teste
Grau (Alto/Baixo)	186	92,3%	22,6%	85,6%	36,8%	80,6%	0,009	3,4	1,1-10,7	1
Infiltração miometrial (≥50%/<50%)	178	95,0%	14,3%	47,5%	77,8%	50,6%	0,011	3,1	0,9-13,7	0,74
Invasão vascular	182	95,9%	21,3%	79,7%	72,2%	70,9%	0	6,2	1,9-23,5	0,05
Tamanho corte 2 cm	145	100%	12,4%	18,5%	100%	26,9%	0,069	∞	0,7-∞	1
Tamanho corte 4cm	145	95,2%	17,7%	60,8%	73,3%	62,1%	0,008	4,2	1,2-19,2	0,09
Imagem LPa	176	93,8%	50,0%	95,6%	41,2%	90,3%	0	14,7	3,6-61,1	1
CA125 Corte 35U/mL	155	92,3%	21,6%	79,6%	52,9%	69,0%	0,044	3,3	1,1-10,1	0,17
CA125 Corte 21,5U/mL	155	97,3%	23,7%	52,2%	89,4%	55,8%	0	9,2	2,1-85,1	0,94

S=Sensibilidade; E=Especificidade; VPP=Valor Preditivo Positivo; VPN=Valor Preditivo Negativo; A=Acurácia; OR=*odds ratio*; LPe=Linfonodos 1pélvicos; LPa=Linfonodos Para-aórticos

4.5.2 Associação de parâmetros para predição de acometimento linfonodal

Baseado nos critérios de risco de acometimento linfonodal avaliados por Mariani A, *et al.*(37) foram calculadas a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo. Das 405 pacientes do estudo, apenas 34(8,9%) apresentaram as características de baixo risco (histologia endometrióide, tumores menores que 2cm, infiltração miometrial menor que 50%, baixo grau histológico). Das 34 pacientes com estas características apenas 15(3,7%) foram submetidas ao estadiamento completo e puderam ser avaliadas quanto ao algoritmo de Mariani A, *et al.* Das 15 pacientes com estas características nenhuma apresentou linfonodos comprometidos. A sensibilidade foi de 100%, especificidade 10,6%, VPP=25,4%, VPN=100% e A=31,5%.

Como a mediana do tamanho tumoral desta amostra foi de 4cm, optou-se por avaliar os mesmos critérios de Mariani, *et al.*(37), porém foi considerado o valor de corte do tamanho tumoral 4cm na classificação de risco. Com o novo valor de corte de tamanho tumoral, 99 (23,2%) da amostra foi classificada como baixo risco de acometimento linfonodal. Utilizando-se estes novos critérios de risco, obteve-se sensibilidade=95,2%, especificidade=52,9%, VPP=70,6%, VPN=93,8% e A=72,8% para os tumores endometrioides.

Dada a existência de diversas associações significativas entre as variáveis de predição de acometimento linfonodal, foi realizada regressão logística por passos para encontrar combinações de variáveis com melhor desempenho preditivo. As variáveis com melhor valor preditivo foram:

infiltração miometrial, invasão linfovascular, linfonodos pélvicos pela imagem e CA125 valor de corte 21,5U/mL (tabela 13).

Tabela 13 - Regressão logística

	Linfonodo comprometido
	<i>OR</i>
Infiltração miometrial	2,12
Invasão linfovascular	2,98
Linfonodo pélvico imagem	6,49
CA125 21,5U/mL	4,01

Com as variáveis selecionadas para predição de acometimento linfonodal pela regressão logística, foi elaborada tabela de probabilidade de acometimento linfonodal quando associadas a presença (1) ou ausência (0) das variáveis (tabela 14).

Tabela 14 - Matriz de risco: Probabilidade de acometimento linfonodal pela presença ou ausência de variáveis preditoras

Infiltração miometrial ≥50%	Invasão linfovascular	Presença de linfonodo pélvico acometido pela imagem	CA125≥21,5U/mL	Probabilidade de acometimento linfonodal
0	0	0	0	2,7%
1	0	0	0	5,8%
0	1	0	0	7,8%
0	0	0	1	10,1%
1	1	0	0	15,1%
0	0	1	0	15,5%
1	0	0	1	19,3%
0	1	0	1	25,2%
1	0	1	0	27,9%
0	1	1	0	35,3%
1	1	0	1	41,6%
0	0	1	1	42,3%
1	1	1	0	53,6%
1	0	1	1	60,8%
0	1	1	1	68,6%
1	1	1	1	82,3%

4.6 Sobrevida e recorrência de doença

O tempo médio de seguimento das pacientes foi de 23,1 meses (0 - 71,2 meses). No período de avaliação houve 45 óbitos sendo 17 ligados à doença, 27 não ligados à doença e 1 caso de causa desconhecida. Na tabela 15, observam-se os óbitos e suas causas de acordo com estadiamento nas pacientes submetidas à linfadenectomia completa. As curvas de sobrevida global e sobrevida específica por doença pelo estadiamento podem ser observadas nas figuras 9 e 10.

Tabela 15 - Óbitos por estadiamento

Estadiamento	Nº CASOS	DOENÇA	NÃO DOENÇA
IA	88	0	2
IB	50	0	0
II	19	0	1
IIIA	16	1	1
IIIB	2	0	0
IIIC1	30	4	3
IIIC2	28	2	3
IVA	0	0	0
IVB	3	0	1

Figura 9 - Sobrevida global nos diferentes estádios FIGO

Figura 10 - Sobrevida específica pela doença nos diferentes estádios FIGO

As curvas de sobrevida global e livre de doença pelos tipos histológicos estão nas figuras 11 e 12, respectivamente.

Figura 11 - Sobrevida global nos diferentes tipos histológicos

Figura 12 - Sobrevida livre de doença nos diferentes tipos histológicos

Foram construídas curvas de sobrevida global em relação à linfadenectomia completa (pélvica e para-aórtica), incompleta (pélvica ou para-aórtica) e sem linfadenectomia para os três diferentes tipos histológicos: endometrióide (figura 13), serosos (figura 14) e células claras (figura 15). Também foram construídas curvas de sobrevida livre de doença para os três diferentes tipos histológicos: endometrioides (figura 16), serosos (figura 17) e células claras (figura 18).

Figura 13 - Sobrevida global tipo histológico endometriode

Figura 14 - Sobrevida global tipo histológico seroso

Figura 15 - Sobrevida global tipo histológico células claras

Figura 16 - Sobrevida livre de doença tipo histológico endometriode

Figura 17 - Sobrevida livre de doença tipo histológico seroso

Figura 18 - Sobrevida livre de doença tipo histológico células claras

Foram também construídas curvas de sobrevida global, sobrevida específica por doença e livre de doença comparando pacientes submetidas a linfadenectomia completa ou não (figuras 19, 20, 21). Houve diferença na sobrevida global e livre de doença entre as pacientes não submetidas a linfadenectomia e aquelas com linfadenectomia.

Figura 19 - Sobrevida global

Figura 20 - Sobrevida específica pela doença

Figura 21 - Sobrevida livre de doença

O estudo do impacto da linfadenectomia para-aórtica na sobrevida global nos diferentes tipos histológicos evidenciou diferença significativa nos tipos histológicos endometrioides de alto grau e serosos (figuras 22 e 23) e não houve diferença nos tipos histológicos endometrioides de baixo grau e células claras (figuras 24 e 25).

Figura 22 - Curva de sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometrioides de alto grau

Figura 23 - Curva de sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico seroso

Figura 24 - Curva de Sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometrióide de baixo grau

Figura 25 - Curva de Sobrevida global de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico células claras

O estudo do impacto da linfadenectomia para-aórtica na sobrevida livre de doença nos diferentes tipos histológicos evidenciou diferença significativa no tipo histológico endometriode de alto grau (figura 26) e não houve diferença nos tipos histológicos serosos, endometrioides de baixo grau e células claras (figuras 27, 28 e 29).

Figura 26 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometrióide de alto grau

Figura 27 - Curva de Sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico seroso

Figura 28 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico endometrióide de baixo grau

Figura 29 - Curva de sobrevida livre de doença de pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tipo histológico células claras

Entre as 405 pacientes estudadas, 39(9,6%) apresentaram algum tipo de recorrência tumoral. Das pacientes que recorreram, 13 apresentaram apenas recorrência local, 20 apenas recorrência à distância e 6 recorrências local e à distância. Das pacientes com estágio IA apenas duas tiveram recorrência da doença que ocorreu na cúpula vaginal. Entre as pacientes com estágio IB apenas 1 teve recorrência da doença que ocorreu à distância, porém na linfadenectomia para-aórtica apenas 2 linfonodos foram dissecados.

Com intuito de determinar o papel da linfadenectomia na recorrência de doença de tumores supostamente iniciais foram avaliadas as taxas de recorrência de doença entre as pacientes com massa tumoral restrita ao útero. As pacientes foram divididas em 2 grupos: infiltração miometrial <50% e ≥50%.

Os dois grupos foram comparados em relação a realização ou não da linfadenectomia (tabela16).

Tabela 16 - Comparação das taxas de recorrência entre pacientes com tumores restritos ao útero com estadiamento linfonodal completo e sem linfadenectomia de acordo com a infiltração miometrial

Infiltração	<50%	N	≥50%	N	p
Miometrial					
Linfadenectomia PE e PA*	2(2,2%)	88	1(2%)	50	$p=0,65$
Sem Linfadenectomia	1(2,8%)	35	2(18,2%)	11	$p=0,23$

*PE=pélvico; PA=para-aórtico

4.7 Complicações cirúrgicas relacionadas à linfadenectomia

Foram estudadas também as complicações associadas à linfadenectomia. As de maior relevância foram as complicações vasculares, neurológicas, urológicas e formação de linfocelos. Das pacientes submetidas à linfadenectomia, 41(12,3%) apresentaram algum tipo de complicação das acima mencionadas. As pacientes que não foram submetidas à linfadenectomia apresentaram número menor de complicações 4(5,5%), porém não houve diferença significativa (tabela 17).

Tabela 17 - Comparação das taxas de complicações relacionadas à linfadenectomia

Complicações	Número de ocorrências (%)	OR
Vasculares		
Com Linfadenectomia	20 (6,0%)	2,27 (95% IC 0,53 – 20,5, $p=0,39$)
Sem Linfadenectomia	2 (2,7%)	
Urológicas		
Com Linfadenectomia	3 (3,3%)	0,66 (95% IC 0,05 – 34,9, $p=0,54$)
Sem Linfadenectomia	1 (4,1%)	
Neurológicas		
Com Linfadenectomia	10 (3,0%)	(95% IC 0,49 – ∞ , $p=0,21$)
Sem Linfadenectomia	0 (0)	
Linfocele		
Com Linfadenectomia	8 (2,4%)	1,78 (95% IC 0,22 – 79,94, $p=1$)
Sem Linfadenectomia	1(1,4%)	
Total		
Com Linfadenectomia	41 (12,3%)	2,43 (95% IC 0,84 – 9,63, $p=0,10$)
Sem Linfadenectomia	4 (5,5%)	

OR = *odds ratio*

IC = Intervalo de Confiança

5 DISCUSSÃO

A incidência do câncer de endométrio vem aumentando nos últimos anos no Brasil, principalmente pelo aumento da obesidade entre as mulheres. Entender as características das pacientes e da doença em nossa população é de fundamental importância para melhorar a estratégia de tratamento dessas pacientes em nosso país. Em levantamento na base de dados *Pubmed* são encontrados poucos estudos a respeito das características e do tratamento das pacientes com câncer de endométrio no Brasil. Estudamos as características clínicas, laboratoriais, radiológicas, anatomopatológicas, recidivas e sobrevida de um grupo expressivo de 408 pacientes com câncer de endométrio em centro de referência em ginecologia oncológica a fim de aperfeiçoarmos o tratamento destas pacientes em nosso país.

Parâmetros clínicos

A idade média das pacientes com carcinoma de endométrio encontrada no estudo foi de 63,3 semelhante a encontrada em levantamentos nos EUA e Europa (17, 70). A idade e a raça não tiveram relação com comprometimento linfonodal. O sobrepeso e obesidade foram os parâmetros clínicos que tiveram associação com comprometimento linfonodal. Sabe-se que a obesidade é fator de risco para câncer de endométrio. A maioria das pacientes deste estudo (86,7%) apresentaram sobrepeso e obesidade. Este fator sempre foi apresentado como maior de risco para os carcinomas de tipo I. Porém, neste levantamento a maioria 86,8% das pacientes portadoras de tumores do tipo II também apresentaram sobrepeso e obesidade. Provavelmente este fator não

seja um fator de risco real para este grupo, apenas uma constatação que a incidência de sobrepeso e obesidade vem aumentando na população brasileira(28, 29) principalmente na mais carente do Sudeste(71) , público este predominantemente atendido no ICESP. Observou-se também que das pacientes com algum acometimento linfonodal 83,1% apresentaram sobrepeso ou obesidade.

Parâmetro laboratorial

O parâmetro laboratorial avaliado foi o marcador tumoral CA125. Utilizou-se dois valores de corte para análise: 35U/mL, considerado valor padrão de normalidade e 21,5U/mL, valor obtido através de construção de curva ROC. Este valor de corte é semelhante ao encontrado por Yildiz A, *et al.* com sensibilidade de 75% e especificidade de 69,5%. (55) No presente estudo, obteve-se sensibilidade de 80,3% e especificidade de 60% com acurácia de 72,9% ($p<0,001$). Optou-se por não separar o valor de corte entre pacientes na pré e pós-menopausa já que a maioria das pacientes estudadas se encontravam menopausadas. Assim como em outros estudos, o CA125 foi selecionado como fator preditor de metástase linfonodal (51-54), porém apenas o valor de corte 21,5U/mL teve significância na seleção de parâmetros na regressão logística para ser utilizado em algoritmo de predição linfonodal.

Parâmetros de imagem

Em estudos anteriores existem opiniões controversas a respeito da utilização de parâmetros de imagem na predição de acometimento linfonodal. Alguns obtiveram resultados negativos como Luomaranta A, *et al.*(57) que

encontraram sensibilidade de apenas 43,5% na predição linfonodal e não recomendaram que se deixasse de realizar a linfadenectomia em casos negativos. Foram utilizados dois parâmetros de imagem: presença de acometimento de linfonodos pélvicos e para-aórticos por imagem. Os resultados encontrados foram positivos para predição assim como para Selman TJ, *et al.*(58) que encontraram sensibilidade de 72% e especificidade de 97% utilizando a RM na avaliação linfonodal. A sensibilidade em todas as análises feitas na avaliação da predição acometimento linfonodal por imagem foram acima de 80%. A acurácia do método também foi muito boa acima de 80% em todas as análises. Porém, o VPN se apresentou baixo quando os linfonodos para-aórticos foram analisados. Este fato sugere que não devemos prescindir da linfadenectomia para-aórtica quando obtido resultado negativo no exame de imagem como já observado por Luomaranta A, *et al.*(57) O parâmetro de avaliação de linfonodos pélvicos por imagem teve peso importante na regressão logística e foi selecionado para fazer parte do algoritmo de predição de acometimento linfonodal.

Parâmetros anatomopatológicos

Quatro parâmetros anatomopatológicos foram estudados: grau histológico, infiltração miometrial, invasão linfovascular e tamanho tumoral.

Os tumores de alto grau histológico apresentaram maior probabilidade de metástase linfonodal (OR=3,3 IC 95% 1,9 – 5,7 $p=0,000$) que os encontrados por Lee KB, *et al.* (OR=1,77 IC 95% 1,08 – 3,03 $p=0,038$). (33)

A infiltração miometrial e invasão linfovascular foram os dois parâmetros selecionados na regressão logística para fazer parte de matriz de probabilidades. A probabilidade de acometimento linfonodal (OR=6,8 IC 95% 3,4 – 14,7 $p=0$) quando a infiltração miometrial foi maior que 50% foi compatível com a de outros grupos 4,92 a 8 vezes risco de metástase linfonodal.(33, 64) A probabilidade de risco encontrada para invasão linfovascular (OR=7,8 IC 95% 4,3 – 14,8 $p=0$) foi inferior a outros grupos que descrevem risco de acometimento linfonodal de 11 a 32 vezes maior na presença desta variável.(64, 66, 67, 72) Mesmo assim, foi selecionada como variável importante na predição de risco de metástase linfonodal.

Nesta amostra, a média e mediana do tamanho dos tumores avaliados foi em torno de 4cm. Vários grupos utilizaram valores de corte para avaliação de risco que variam de 2 a 3,75 cm (62), mas o mais utilizado é o valor de 2 cm. O risco de comprometimento linfonodal é 3 vezes maior em tumores maiores que 2 cm comparados aos menores que 2 cm. (33, 37, 63). Já que a média e mediana foram em torno de 4cm foi construída curva ROC para determinação de melhor valor de corte para determinação de risco. O melhor valor de corte encontrado foi de 4,4cm, portanto superior ao utilizados pelos grupos anteriores. Para facilitação de cálculos e utilização prática arredondou-se o valor de corte para 4 cm.

Acometimento linfonodal

O risco de comprometimento linfonodal varia nos diferentes tipos histológicos de carcinoma do endométrio. Observou-se taxa de comprometimento linfonodal de 25,9%, semelhante a observada por Mariani A,

et al. que foi de 22,4%. A taxa de acometimento linfonodal é maior nos tumores não endometrioides. Neste estudo, observou-se 38,9% de acometimento linfonodal nos tumores não endometrioides semelhante a Mariani A, *et al.* (40%)(37) Quando avaliamos exclusivamente os tumores serosos, observamos que 42,6% dos casos apresentam acometimento linfonodal. Além disso, há diferença de sobrevida global ($p=0,0086$) e sobrevida livre de doença ($p=0,05$) nas pacientes submetidas a linfadenectomia completa e mesmo incompleta. Desta forma, o tipo seroso não necessitaria de avaliações de risco uma vez que a taxa de acometimento linfonodal é alta e há benefício de sobrevida e controle de doença com a realização sistemática da linfadenectomia. Quanto ao tipo histológico células claras, 25% apresentou acometimento linfonodal taxa semelhante a encontrada por Mahdi H, *et al.* (24,8%).(73) Porém, não houve impacto da realização da linfadenectomia na sobrevida global ou livre de doença. Mahdi H, *et al.* analisaram grupo de 955 pacientes com carcinoma de células claras do endométrio e encontraram benefício na sobrevida global quando realizada a linfadenectomia tanto nos estádios iniciais (77% *versus* 61%) como nos estádios avançados (35% *versus* 18%). A análise do subgrupo de carcinoma de células claras no presente estudo não é consistente já que a amostra de apenas 16 pacientes é pequena.

Os tumores endometrioides apresentam diferentes padrões de acometimento linfonodal quando separados por grau histológico. Nos de baixo grau apenas 15,8% apresentam acometimento linfonodal enquanto que os de alto grau o acometimento supera o observado nos tumores serosos (47,2%). Neste grupo, também houve impacto na sobrevida global e livre de doença.

Como quase metade dos tumores endometrioides de alto grau possuem acometimento linfonodal e o impacto na sobrevida é significativo, assim como os tumores serosos este grupo poderia prescindir de avaliações de risco e sempre se optar pela linfadenectomia completa.

Métodos de predição de acometimento linfonodal

Dois métodos de predição de acometimento linfonodal foram propostos e testados. O método mais utilizado no momento foi idealizado por Mariani A, *et al.*(37). Com este método os autores conseguem classificar 27% das pacientes com câncer de endométrio como baixo risco e prescindem da linfadenectomia. No presente estudo, entretanto, utilizando-se os mesmos critérios de Mariani A, *et al.*, conseguimos classificar apenas 8,4% da amostra. A população estudada no ICESP apresenta tamanhos tumorais maiores. O valor de corte obtido na curva ROC foi de 4cm e se optou por utilizar este valor ao invés de 2cm. Com novo parâmetro foi possível classificar 24,4% das pacientes como de baixo risco. A acurácia (87,2%) e VPN (96%) do método são altos quando utilizado o tamanho de 4cm na avaliação. Neste método, conseguimos apenas definir quem são as pacientes que realmente não necessitam da linfadenectomia. Variações de grau histológico e infiltração miometrial acabam sendo classificadas como de risco intermediário e requerem outra forma de avaliação.

O outro método de avaliação para classificação de risco foi obtido através de regressão logística onde foram inseridos todos parâmetros clínicos, laboratoriais, de imagem e cirúrgicos. De relevância na regressão foram selecionados a infiltração miometrial, invasão linfovascular, o comprometimento de linfonodos pélvicos em exame de imagem e o CA125 com valor de corte de

21,5U/mL. Utilizando-se os quatro parâmetros é possível cálculo da probabilidade de acometimento linfonodal pela presença ou ausência em diferentes combinações dos quatro parâmetros. Através da matriz de risco seria possível avaliar o risco das pacientes que não puderam ser classificadas como de alto risco (carcinomas serosos, endometrioides de alto grau e de células claras) e também de baixo risco (utilização do método de Mariani A, *et al.* modificado).

Sobrevida e recorrência

No presente estudo, a realização da linfadenectomia pélvica e para-aórtica teve impacto positivo na sobrevida global ($p=0,0001$) e livre de doença ($p=0,0001$), porém não se observou diferença na sobrevida específica por doença. Estudou-se especificamente o impacto da linfadenectomia nos casos dos tumores iniciais, restritos ao útero. Assim como no maior estudo randomizado que avaliou o papel da linfadenectomia nos tumores iniciais, ASTEC (36), não encontramos benefício na realização sistemática de linfadenectomia no grupo de tumores supostamente restritos ao útero. Entre os tumores classificados como IA, IB e II não tivemos nenhum óbito relacionado à doença. O tempo médio de seguimento foi de 23,1 meses o que pode ter impactado neste resultado. Benedetti Panici P, *et al.* (40) também em estudo randomizado prospectivo, não encontrou benefício na sobrevida global e livre de doença em pacientes supostamente estágio I com câncer de endométrio. Tanto no estudo ASTEC(36) como de Benedetti Panici P, *et al.*(40) foram avaliados somente a realização da linfadenectomia pélvica enquanto no presente estudo a avaliação inclui a realização da linfadenectomia para-aórtica.

Apesar de não ter sido observado impacto da realização da linfadenectomia em estádios iniciais, observou-se tanto no presente estudo como no de Benedetti Panici P, *et al.* (40) mudança no estadiamento com a realização deste procedimento. Encontramos na literatura acometimento linfonodal pélvico em torno de 10% nos tumores supostamente estágio I. (40, 42, 74) No presente estudo encontramos que 21% das pacientes seriam subestadiadas, ou seja, presença de algum linfonodo comprometido, se considerássemos apenas a infiltração miometrial <50%. Quando observamos as curvas de sobrevida pelo estadiamento, os estádios IIIC tem sobrevida inferior aos estádios precoces o que nos leva a repensar no papel da linfadenectomia.

Assim como no estudo SEPAL, Todo S, *et al.*, (50) observamos impacto da sobrevida global nas pacientes submetidas à linfadenectomia para-aórtica com tumores de alto risco (endometrioides de alto grau e serosos). Porém, não houve impacto na sobrevida livre de doença entre os tumores serosos submetidos à linfadenectomia. Este benefício foi observado apenas nos tumores endometrioides de alto grau.

Em relação aos tipos histológicos encontramos diferenças na sobrevida. Sendo os tumores endometrioides de melhor prognóstico e os serosos de pior prognóstico. A realização da linfadenectomia teve impacto positivo tanto na sobrevida global como livre de doença nestes dois tipos histológicos. Os dados sobre os tumores de células claras provavelmente não foram satisfatórios pelo número reduzido de casos e requerem prosseguimento em sua investigação.

Complicações

A linfadenectomia não é isenta de complicações. Neste levantamento, 12,3% das pacientes submetidas à linfadenectomia tiveram algum tipo de complicação vascular, do trato urinário ou nervosa contra 5,5% de complicações nas pacientes que não foram submetidas a linfadenectomia. Apesar do risco de complicações ter sido maior entre as pacientes submetidas à linfadenectomia (OR=2,43 IC 95% 0,84 – 9,63 $p=0,1$) não houve diferença significativa entre os grupos. Em 2001, um estudo avaliou 206 pacientes em que 133 foram submetidas à linfadenectomia pélvica. Foi encontrada a taxa de 38,8% de pelo menos uma complicação associada ao procedimento. Assim o risco de complicação é de 3 vezes quando comparada a não realização da linfadenectomia (OR = 3, 95% CI 1.03 – 8.8; $p < 0,05$). (41) Neste estudo, a taxa de complicações foi baixa podendo ter resultado na não significância entre os grupos.

6 CONCLUSÕES

- 1) A avaliação do risco de metástases linfonodais em pacientes com carcinoma do endométrio, baseadas em parâmetros clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos foi capaz de identificar 4 variáveis com significativo valor preditivo de acometimento linfonodal que foram: linfonodos pélvicos pela imagem, CA125 com valor de corte 21,5U/mL, infiltração miometrial e invasão linfovascular. Na presença desses quatro parâmetros a probabilidade de acometimento linfonodal é de 82,3%.
- 2) A) A probabilidade de acometimento linfonodal entre as pacientes com carcinomas endometrioides de alto grau e serosos é alto, maior que 40% enquanto que entre os carcinomas endometrioides de baixo grau a probabilidade é inferior em torno de 15%.

B) Entre as pacientes com carcinoma de endométrio um quarto possui algum acometimento linfonodal.

C) A taxa de acometimento dos linfonodos para-aórticos isoladamente é baixa e ocorre em apenas 2,1%.
- 3) O algoritmo proposto por Mariani A, *et al.*, composto por tumores do tipo endometriode, tamanho menor que 2 cm e invasão do miométrio menor que 50%, quando aplicado na população aqui estudada foi capaz de identificar corretamente 100% das pacientes com linfonodos negativos, que poderiam ser candidatas a omissão da linfadenectomia. Entretanto apenas 34(8,9%) pacientes preencheram os critérios para utilizar este algoritmo.
- 4) A realização da linfadenectomia tem valor terapêutico, pois influencia positivamente na sobrevida global e sobrevida livre de doença. Pacientes submetidas a linfadenectomia tiveram sobrevida global

($p=0,0001$) e livre de doença ($p=0,0004$) significativamente maiores comparadas com as que não fizeram linfadenectomia.

- 5) A taxa de complicações do tratamento cirúrgico na população submetida a linfadenectomia foi de 12,3% enquanto que nas não submetidas à linfadenectomia foi de 5,5%. Não houve diferença entre os dois grupos ($p=0,10$).

REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
3. Saúde Md. Estimativa 2014 Incidência de Câncer no Brasil. In: *Câncer IINd*, editor. 2014.
4. INCA. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no Brasil. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Assessed August 2014. 2014 [August, 2014]. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
5. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119 Suppl 2:S110-7.
6. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1419-27.
7. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):5-10.
8. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-92.
9. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013;14(5):391-436.
10. Falcone F, Balbi G, Di Martino L, Grauso F, Salzillo ME, Messalli EM. Surgical Management of Early Endometrial Cancer: An Update and Proposal of a Therapeutic Algorithm. *Med Sci Monit.* 2014;20:1298-313.
11. Koskas M, Genin AS, Graesslin O, Barranger E, Haddad B, Darai E, et al. Evaluation of a method of predicting lymph node metastasis in endometrial cancer based on five pre-operative characteristics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;172:115-9.
12. Vidal F, Rafii A. Lymph node assessment in endometrial cancer: towards personalized medicine. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:892465.

13. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1506-19.
14. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):110-1.
15. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):120-6.
16. J. Ferlay IS, M. Ervik, D. Forman, F. Bray. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: IARC; 2012 [cited 2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
17. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. 2014. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
18. Saúde Md. Câncer no Brasil. In: Câncer IINd, editor. 2010. p. 465.
19. Tavassoli FA DP. WHO histological classification of tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA DP, editor. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 5. Lyon, France 2003. p. 217.
20. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(1):81-9.
21. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1127-35.
22. Clinical aspects of EIN [Internet]. 2012. Available from: http://www.endometrium.org/Videos/Handouts/05_Clinical_Aspects_of_EIN_handout.pdf.
23. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90(1):150-7.
24. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):23-7.
25. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
26. Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med*. 2002;33(1-4):73-86.

27. Mahdi H, Jernigan AM, Aljebori Q, Lockhart D, Moslemi-Kebria M. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014.
28. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
29. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 - 2009, Antropometria e Estado Nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. In: Ministério do Planejamento OeG, editor. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. p. 70.
30. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD007585.
31. Kang WD, Kim CH, Cho MK, Kim JW, Kim YH, Choi HS, et al. Lymphadenectomy for low-risk endometrial cancer based on preoperative and intraoperative assessments. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(4):657-61.
32. Zhang H, Jia L, Zhang Q, Zhang Y, Yang X, Kong B. Therapeutic role of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2012;99(2):E10-7.
33. Lee KB, Ki KD, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2882-7.
34. Huang CY, Ho CM, Chen YL, You SL, Chen CA, Cheng WF. Impact of lymphadenectomy in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):350-7.
35. Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkhachonsuk R, Sittisomwong T, et al. Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(6):1057-61.
36. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK, group As. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36.
37. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
38. Kodama J, Seki N, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Risk factors for early and late postoperative complications of patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(2):222-6.

39. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):52-61.
40. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-16.
41. Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2001;78(4):232-7; discussion 7-40.
42. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
43. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 1997;64(3):411-7.
44. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Onda T, Nakagawa S, Yamada M, et al. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett*. 2002;180(1):83-9.
45. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):199-203.
46. Kato T, Watari H, Endo D, Mitamura T, Odagiri T, Konno Y, et al. New revised FIGO 2008 staging system for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 staging system. *J Surg Oncol*. 2012;106(8):938-41.
47. Ceccaroni M, Savelli L, Bovicelli A, Alboni C, Ceccarini M, Farina A, et al. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2004;24(3b):2073-8.
48. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56(1):29-33.
49. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3668-75.

50. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375(9721):1165-72.
51. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1265-72.
52. Han SS, Lee SH, Kim DH, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):168-74.
53. Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1361-9.
54. Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Nomura E, Takeda M, et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(5):458-65.
55. Yildiz A, Yetimalar H, Kasap B, Aydin C, Tatar S, Soylu F, et al. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(2):191-5.
56. Antonsen SL, Hogdall E, Christensen IJ, Lydolph M, Tabor A, Loft Jakobsen A, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(11):1313-22.
57. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2014.
58. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health*. 2008;8:8.
59. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):522-7.
60. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1536-43.
61. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients

with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):269-73.

62. Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R. Tumor size: a better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial invasion in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(4):690-7.

63. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1728-36.

64. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):31-5.

65. Kubler K, Ayub TH, Weber SK, Zivanovic O, Abramian A, Keyver-Paik MD, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014.

66. .

67. Koskas M, Bassot K, Graesslin O, Aristizabal P, Barranger E, Clavel-Chapelon F, et al. Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):292-7.

68. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):38-43.

69. Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1329-34.

70. Bartosch C, Gomes B, Jeronimo C, Lopes JM. Endometrial carcinoma in Portugal: demographic, diagnostic and treatment changes in the last 5 decades. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(2):159-68.

71. Benseñor I LP. Estudos e pesquisas sobre a obesidade e a desnutrição no Brasil 2007 [cited 2015 9/5/2015]. Available from: <http://saude.hsw.uol.com.br/obesidade-e-desnutricao1.htm>.

72. Koskas M, Chereau E, Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, et al. Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected

with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1267-72.

73. Mahdi H, Lockhart D, Moselmi-Kebria M. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):134-40.

74. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984;63(6):825-32.

ANEXO I – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23 de Julho de 2014, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº 394/13, intitulado: “**Avaliação do risco de metástases linfonodais pélvicas e paraórticas no câncer do endométrio, através de parâmetros clínicos, radiológicos e cirúrgicos.**” apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

- Relatório parcial e adendo datado de 27.01.2014

Pesquisador (a) Responsável: **Prof Dr Jesus Paula Carvalho**

CEP-FMUSP, 29 de Julho de 2014

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO II – SUBMISSÃO DO ARTIGO NO CLINICS

From: clinics@hc.fm.usp.br
To: carvalhojp@uol.com.br
CC: carvalhojp@uol.com.br
Subject: CLINICS - Manuscript ID CLINICS-2015-0056.R1
Body: 23-Mar-2015

Dear Prof. Carvalho:

Your manuscript entitled "Surgical Treatment of Endometrial Cancer in Developing Countries: Reasons to Consider Systematic Two-Step Surgical Treatment" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in CLINICS.

Your manuscript ID is CLINICS-2015-0056.R1.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/clinics-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/clinics-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to CLINICS.

Sincerely,
Edmund Baracat
Editor, CLINICS
www.clinics.org.br

Date Sent: 23-Mar-2015