

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VALCIMÉRIA BRAUN SPERANDIO

**ADENOCARCINOMA DE ENDOMÉTRIO EM PACIENTE JOVEM:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA, ES

2018

VALCIMÉRIA BRAUN SPERANDIO

**ADENOCARCINOMA DE ENDOMÉTRIO EM PACIENTE JOVEM:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM-UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologia e Obstetrícia.

Orientadora: Prof. Dra Neide Aparecida Tosato Boldrini

**VITÓRIA, ES
2018**

VALCIMÉRIA BRAUN SPERANDIO

**ADENOCARCINOMA DE ENDOMÉTRIO EM PACIENTE JOVEM:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologista e Obstetra.

Aprovado em 13 de dezembro de 2018.

COMISSÃO EXAMINADORA

Emanuele de Angeli Endringer
Ginecologista e Obstetra, especialista
em Uroginecologia. Médica do Hospital
Cassiano Antônio Moraes –
HUCAM/UFES/EBSERH

Roberta Martins Puppim
Ginecologista e Obstetra. Médica do
Hospital Cassiano Antônio Moraes –
HUCAM/UFES/EBSERH

**Profa. Doutora Neide Aparecida Tosato
Boldrini.**
Ginecologista e Obstetra, especialista
em Colposcopia/Doenças Infeciosas.
Médica do Hospital Cassiano Antônio
Moraes – HUCAM/UFES/EBSERH
Coordenadora do setor de Ginecologia
do HUCAM
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Pela conclusão deste estudo agradeço:

Ao meu Deus, por sempre me sustentar nos momentos mais difíceis da vida, sem Ele nada disso seria possível.

À Prof. Dra. Neide Aparecida Tosato Boldrini, minha orientadora, por sua dedicação constante ao ensino e à pesquisa, compartilhando um pouco de sua vasta experiência e sabedoria e contribuindo imensamente na elaboração deste estudo.

Ao Dr Justino Mameri, coordenador da Residência Médica, pelo exemplo de pessoa e profissional, dedicado à profissão e às pacientes.

Ao meu esposo Gustavo, pelo apoio incondicional em toda minha jornada.

Aos meus pais, pelo exemplo de dedicação e amor e pela luta diária que permitiu que seus filhos tivessem um destino diferente do deles.

Aos meus familiares, pela compreensão e incentivo, mesmo quando não pude compartilhar dos momentos em família devido aos compromissos do trabalho.

Aos mestres do HUCAM, professores queridos, aos médicos residentes e colegas de trabalho, que tornaram os dias mais leve e suaves.

A todos os internos, enfermeiros, técnicos e funcionários do HUCAM, pela convivência diária e contribuição imprescindível na minha formação.

A todas as pacientes que durante estes anos tive a honra de assistir e de aprender com cada uma.

“Tudo tem seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito
debaixo do céu.

Existe tempo para plantar e tempo
para arrancar o que se plantou.”

(Provérbios 3:1, 2)

RESUMO

Introdução: O câncer do endométrio é uma das neoplasias malignas mais frequentes do trato genital feminino, apresentando-se tipicamente na pós-menopausa, com 75% dos casos em pacientes com idade superior à 50 anos, e apenas 5% em paciente com menos de 40 anos. Os fatores de risco possuem relação direta com a exposição a estrogênios sem a antagonização por progestágenos como a obesidade, a menopausa tardia, menarca precoce e a nuliparidade. O sangramento genital está presente como sintoma inicial em 90% dos casos.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de adenocarcinoma endometrial em paciente jovem, reiterando a importância da investigação do sangramento uterino anormal.

Metodologia: Feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date. Em seguida, realizado um relato de caso coletado na enfermaria de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes.

Conclusão: Queixa comum nas consultas ginecológicas, o sangramento vaginal deve ser adequadamente investigado, não apenas no período pós-menopausal, mas também durante o menacne, com detecção de lesões precursoras, permitindo assim um diagnóstico precoce da neoplasia endometrial. O caso enfatiza a relevância da investigação do sangramento uterino anormal, sobretudo, por se tratar de paciente fora da faixa etária de maior incidência do adenocarcinoma endometrial.

Palavras-chave: Neoplasias de endométrio, hemorragia uterina, adenocarcinoma.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is common malignant neoplasms of the female genital tract, typically occurring in postmenopausal women, with 75% of cases in patients over 50 years old, and only 5% in patients under 40 years of age. Risk factors are directly related to exposure to estrogens without antagonism by progestogens such as obesity, late menopause, early menarche, and nulliparity. Genital bleeding is present as an initial symptom in 90% of cases.

Objective: The objective of this study was to report a case of endometrial adenocarcinoma in a young patient, reiterating the importance of the investigation of abnormal uterine bleeding.

Methodology: A research for a bibliographic review was made in national and international electronic databases, including SciELO, PUBMED, Up to Date. And a case report was collected at the Gynecology ward from the University Hospital Cassiano Antonio Moraes.

Conclusion: A common complaint in gynecological consultations, vaginal bleeding should be adequately investigated, not only in the menopausal period but also during menarche, with detection of precursor lesions, thus allowing an early diagnosis of endometrial neoplasia. The case emphasizes the relevance of the investigation of abnormal uterine bleeding, mainly because it is a patient outside the age group with a higher incidence of endometrial adenocarcinoma.

Keywords: *endometrial neoplasms, uterine hemorrhage, adenocarcinoma.*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CA-125 – Cancer Antigen 125

CE – Carcinoma Endometrial

CMI – Cirurgia Minimamente Invasiva

DANT – Doenças e Agravos Não Transmissíveis

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

HE4 - Human Epididymis Protein 4

IC – Intervalo de Confiança

IMC- Índice de Massa Corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

OMS – Organização Mundial da Saúde

RR – Risco Relativo

RNM – Ressonancia Nuclear Magnética

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

SUA – Sangramento Uterino Anormal

TRH – Terapia de reposição hormonal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma	15
Figura 2 – Estimativas para o ano de 2018 do número de casos novos de câncer, por Estado (Brasil)	16
Figura 3 – Estimativas para o ano de 2018 do número de casos novos de câncer, por capital (Brasil)	16
Figura 4 – Adenocarcinoma de endométrio bem diferenciado.....	24
Figura 5 – Carcinoma de endométrio seroso	26
Figura 6 – Carcinoma de células claras.....	27
Figura 7 – Hiperplasia endometrial simples	39
Figura 8 – Hiperplasia endometrial complexa	39
Figura 9 – RNM da pelve: volumosa formação infiltrativa endometrial	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores de risco para o cancer endometrial	17
Tabela 2 - Características carcinoma endometrial tipo I e II	22
Tabela 3 - Classificação dos carcinomas endometriais	23
Tabela 4 - Definição de grau do carcinoma endometrial – FIGO.....	25
Tabela 5 - Causas de sangramento uterino na pós-menopausa.....	30
Tabela 6 - Exames para o estadiamento do carcinoma de endométrio.....	42
Tabela 7 - Estadiamento cirúrgico do carcinoma de endométrio – FIGO.....	43
Tabela 8 - Estadiamento clínico do carcinoma de endométrio – FIGO.....	44
Tabela 9 - Variáveis prognósticas no carcinoma endometrial.....	52

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	12
1.1 INTRODUÇÃO.....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.3 FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO.....	16
1.3.1 Fatores de risco.....	16
1.3.2 Fatores de proteção.....	20
1.4 HISTOPATOLOGIA, PATOGENIA E GENÉTICA.....	22
1.4.1 Histopatologia.....	23
1.4.2 Patogenia e Genética.....	28
1.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	30
1.6 DIAGNÓSTICO.....	33
1.7 HIPERPLASIA ENDOMETRIAL.....	37
1.7.1 Definição e Classificação.....	37
1.7.2 Tratamento.....	40
1.8 ESTADIAMENTO E TRATAMENTO.....	41
1.8.1 Avaliação Pré Tratamento.....	41
1.8.2 Estadiamento.....	43
1.8.3 Tratamento Cirúrgico.....	44
1.8.4 Terapia Adjuvante.....	48
1.8.5 Considerações Especiais	49
1.8.6 Seguimento.....	50
1.8.7 Recorrência.....	51
1.9 PROGNÓSTICO.....	52
2 OBJETIVO	55
3 METODOLOGIA	55
4 RELATO DE CASO	56
5 DISCUSSÃO	59
6 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Desde as últimas décadas do século passado, o Brasil depara com um declínio rápido e intenso da fecundidade. Como aconteceu na maioria dos países desenvolvidos, esse declínio, combinado com a queda da mortalidade, acarretou um processo de envelhecimento populacional¹.

Paralelamente às mudanças demográficas, verificou-se um processo de transição epidemiológica, caracterizado pelo aumento da participação das doenças crônico degenerativas no total dos óbitos, substituindo o predomínio das doenças infectocontagiosas e o perfil da população passou a experimentar uma maior incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas, incluindo as neoplasias malignas e suas complicações¹. As estimativas de câncer realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam 600 mil casos novos de câncer por ano, no Brasil, para 2018-2019².

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) já são as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Estima-se que, em 2008, 36 milhões dos óbitos (63%) ocorreram em consequência das DANT, com destaque para as doenças cardiovasculares (48%) e o câncer (21%). Esse impacto afeta principalmente os países de baixo e médio desenvolvimento, especialmente por mortes prematuras. As transições demográficas e epidemiológicas globais sinalizam um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas⁵.

O câncer do corpo do útero pode ter origem no endométrio (90%) ou miométrio, ocupa o sétimo lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres e 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos. As taxas mais altas de incidência padronizadas por idade estão nos Estados Unidos e Canadá, 22,8/100.000 mulheres; e Austrália e Nova Zelândia, 12/100.000 mulheres. As taxas mais baixas são encontradas na África e Ásia e variam de 2,5 a 7/100.000 mulheres, nos diferentes países³.

O carcinoma endometrial (CE) é um tumor epitelial maligno, que exibe diferenciação glandular, sendo, portanto, o adenocarcinoma seu principal tipo histológico (mais de 80% dos casos) e está associado ao uso de estrogênio. Esse hormônio desempenha um papel importante na etiologia dessa doença. Os tumores do Tipo I são de baixo grau de malignidade e estão relacionados ao estrogênio; os do Tipo II não estão associados ao estrogênio, e são os adenocarcinomas de células não serosas e não claras que apresentam maior taxa de mortalidade⁴.

Além de predisposição genética, dos fatores de risco associados ao câncer do corpo do útero, o principal é a obesidade. Outros fatores associados são sobrepeso, diabetes mellitus, hiperplasia endometrial, anovulação crônica, uso de radiação anterior por efeito do tratamento de tumores de ovário, uso de estrogênio para reposição hormonal, menarca precoce, menopausa tardia, síndrome do ovário policístico e síndrome de Lynch⁴.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

O câncer do corpo do útero constitui o sexto câncer mais comum na população feminina, com uma estimativa mundial de 320 mil casos novos em 2012, correspondendo a 4,8% dos tumores femininos e 2,3 % dos cânceres em geral. Estimaram-se, no mundo, 76 mil óbitos em mulheres com câncer endometrial em 2012, o que representa 2,1% das mortes por câncer em mulheres⁵.

Analisando a distribuição desse câncer nas regiões do globo, as taxas de incidência são de 14,7/100 mil nas regiões mais desenvolvidas e de 5,5/100 mil nas menos desenvolvidas. A taxa de mortalidade apresentada foi de 2,3/100 mil nas regiões mais desenvolvidas e 1,5/100 mil nas com menor nível de desenvolvimento. As maiores taxas de incidência do câncer do corpo do útero foram estimadas para a América do Norte (19,1/100 mil) e para o Norte da Europa Ocidental (12,9-15,6/100 mil); enquanto, no Sul da Ásia Central (2,7/100 mil) e na maior parte da África (menos de 5/100 mil), apresentam as taxas mais baixas. As taxas de mortalidade apresentam variação menor, de 0,9/100 mil na África do Norte a 3,8/100 mil na Malásia⁵. Em 2015, no Brasil, ocorreram 1.454 óbitos por esta patologia⁶.

Nos Estados Unidos (EUA), o câncer uterino é a neoplasia ginecológica mais comum e tem uma incidência maior que a média dos países desenvolvidos. Isso pode ser atribuído ao aumento da obesidade ou outros fatores de risco na população dos EUA⁷.

A American Cancer Society estima 63.230 novos casos de câncer do corpo do útero nos Estados Unidos para o ano de 2018, e cerca de 11.350 mulheres morrerão de câncer do corpo uterino neste ano⁸.

As taxas de incidência variam de 20 a 30 vezes entre os países; e cerca de dois terços dos novos casos estimados ocorrem em países com níveis altos de desenvolvimento humano. Nos EUA, a sobrevida em cinco anos e mais é de 84% em mulheres brancas, cujo diagnóstico é realizado em estágio inicial, e 62% em mulheres negras que possuem menor sobrevida independente do estágio da doença ao diagnóstico⁸. No Canadá, o câncer de endométrio aumentou em 2,3% ao ano, de 2005 a 2013, o que pode estar associado ao uso de estrogênio para terapia de reposição hormonal (TRH)⁹.

As mulheres nos EUA têm um risco de vida de 2,8% de serem diagnosticadas com câncer de útero e a maioria delas é diagnosticada em um estágio inicial: confinada ao local primário (67%); propagação para órgãos regionais e gânglios linfáticos (21 %); e metástases à distância (8 %)⁷.

A idade média de diagnóstico do câncer de útero nos EUA é de 62 anos. A distribuição etária dos casos de câncer uterino de 2005 a 2009 foi: <20 anos - 0%; 20 a 34 anos - 1,6% ; 35 a 44 anos - 5,4 %; 45 a 54 anos - 17,2 %; 55 a 64 anos - 34,5% ; 65 a 74 anos - 25%; 75 a 84 anos - 11,9% ; 85 anos ou mais - 4,3%. A maioria dos dados referentes à incidência e prevalência são para o câncer uterino em geral, não apenas para o carcinoma endometrial. O adenocarcinoma do endométrio é o sítio e o tipo histológico mais comum de câncer uterino⁷.


O CE compromete a cada ano duas mulheres em 100.000 abaixo de 40 anos e 40 a 50 mulheres em 100.000 entre a sexta e oitavas décadas da vida e espera-se um aumento progressivo da sua incidência devido à obesidade e aumento da longevidade principalmente na América do Norte e Europa Ocidental⁷.

Entre os CEs, existem duas categorias histológicas, que diferem em incidência, responsividade a estrogênios e prognóstico¹⁰. Os tumores do tipo I incluem tumores de histologia endometriode de grau 1 ou 2; estes compreendem aproximadamente 80% dos CEs. Esses tumores geralmente têm um prognóstico favorável, são responsivos ao estrogênio e podem ser precedidos por uma neoplasia intra-epitelial (hiperplasia endometrial atípica e / ou complexa)¹¹.

Os tumores do tipo II são responsáveis por 10 a 20% dos CEs. Incluem tumores endometriodes de grau 3, bem como tumores de histologia não endometriode: células serosas, claras, mucinosas, escamosas, transicionais, mesonéfricas e indiferenciadas. Esses tumores geralmente são de alto grau, têm um prognóstico ruim e não estão claramente associados à estimulação de estrogênio. Uma lesão precursora é raramente identificada¹¹.

Para o Brasil, estimam-se 6.600 casos novos de câncer do corpo do útero, para cada ano do biênio 2018-2019, o que corresponde a 3,3% das neoplasias em geral, com um risco estimado de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres (Figura 1), ocupando a sétima posição².

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens 	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do corpo do útero é o sexto mais incidente na Região Sudeste (7,66/100 mil). Na Região Sul (7,17/100 mil), o sétimo mais frequente. Nas Regiões Centro-Oeste (5,65/100 mil) e Nordeste

(4,98/100 mil), ocupa a oitava posição; enquanto, na Região Norte (2,11/100 mil), ocupa a décima posição².

No estado do Espírito Santo estima-se 80 novos casos (Figura 2), destes 20 casos na capital (Figura 3), com um risco estimado de 4,10 casos a cada 100 mil mulheres².

Estimativas para o ano 2018 de número de casos novos de câncer, por Estado* (Brasil)

Estados	Próstata	Mama Feminina	Cólon e Reto	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Estômago	Colo do Útero	Cavidade Oral
Espírito Santo	1.510	1.130	730	580	460	250	410
Minas Gerais	6.730	5.360	3.160	2.570	2.170	890	1.440
Rio de Janeiro	6.950	8.050	4.690	3.140	1.660	1.340	1.700
São Paulo	14.890	16.340	12.060	7.650	4.790	1.940	3.990

Figura 2: Estimativas para o ano de 2018 do número de casos novos de câncer, por Estado (Brasil). Fonte: Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2017

Estimativas para o ano 2018 de número de casos novos de câncer, por capital* (Brasil)

Capitais	Próstata	Mama Feminina	Cólon e Reto	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Estômago	Colo do Útero	Cavidade Oral
Vitória	160	140	110	50	40	20	40
Belo Horizonte	980	1.060	700	360	320	150	230
Rio de Janeiro	3.050	4.010	2.580	1.520	660	490	620
São Paulo	4.230	5.900	4.340	2.230	1.610	660	1.210

Figura 3: Estimativas para o ano de 2018 do número de casos novos de câncer, por capital (Brasil). Fonte: Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

1.3 FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO

1.3.1 Fatores de risco

O CE endometriose é responsivo ao estrogênio, e o principal fator de risco para essa doença é a exposição a longo prazo ao excesso de estrógeno endógeno ou exógeno, sem a adequada oposição por um progestogênio. Outros fatores de risco incluem obesidade, nuliparidade, diabetes mellitus e hipertensão¹², conforme exposto na tabela 1.

Fatores de risco para o câncer endometrial	
Característica	Risco relativo
Nuliparidade	2 – 3
Menopausa tardia, após 52 anos	2 – 4
Obesidade: sobrepeso entre 10Kg e 23 Kg	3
sobrepeso > 23 Kg (efeito estrona)	10
Diabetes mellitus	2,8
Terapia estrogênica sem oposição – dose e tempo dependentes	4 - 8
Terapêutica com tamoxifeno *	2 – 3
Hiperplasia endometrial atípica	8 – 29
Síndrome de Lynch II	20

Tabela 1 – Fatores de risco para o cancer endometrial. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

A exposição exógena ao estrogênio inclui estrogênio pós-menopausa e tamoxifeno, enquanto a exposição endógena pode resultar de obesidade, ciclos menstruais anovulatórios ou tumores secretores de estrogênio⁷.

A terapia estrogênica sistêmica sem associação de progestogênios em mulheres com útero resulta em um risco acentuadamente maior de hiperplasia ou carcinoma endometrial. A hiperplasia do endométrio foi demonstrada em 20 a 50% das mulheres após um ano de terapia com estrogênio sistêmico sem progesterona¹³.

Múltiplos estudos de casos- controle e estudos prospectivos mostraram um aumento na incidência de CE, com risco relativo variando de 1,1 a 15. O risco está relacionado tanto à dose de estrogênio quanto à duração do uso. Embora alguns relatos sugiram que o CE nessas mulheres seja menos agressivo que em não usuários de hormônios, outros encontraram um risco aumentado de metastases¹⁴.

O risco de hiperplasia endometrial e carcinoma com terapia estrogênica pode ser significativamente reduzido pela administração concomitante de um progestogênio. Em geral, as preparações combinadas de estrogênio e progestina não aumentam o risco de hiperplasia endometrial⁷.

Parece que a maioria dos regimes de terapia hormonal combinada de estrogênio-progesterona pós-menopausa não aumenta o risco de CE. Isso foi ilustrado pelo ensaio randomizado Women's Health Initiative, que comparou a terapia contínua de

estrogênio-progestina com placebo. O estudo constatou que mais mulheres no grupo de terapia hormonal necessitaram de biópsias endometriais para avaliar o sangramento vaginal (33 versus 6% para placebo), mas não houve diferença significativa no risco de CE entre os dois grupos (razão de risco 0,81; IC95% 0,48 - 1,36)¹⁵.

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio com propriedades agonistas e antagonistas, dependendo do órgão alvo individual e dos níveis circulantes de estrogênio sérico. No tecido mamário, bloqueia a estimulação do estrogênio e é usado para prevenção e tratamento. A atividade endometrial do tamoxifeno parece depender do status da menopausa. Para mulheres na pós-menopausa, o risco aumentado de CE com uso de tamoxifeno está bem estabelecido. Este efeito é dependente da dose e da duração. Para mulheres na pré-menopausa, no entanto, há uma falta de evidências de que o tamoxifeno aumenta o risco de CE.

O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia não recomenda a triagem de rotina para o CE em mulheres em tratamento com tamoxifeno, mas orienta que as mulheres sejam aconselhadas sobre os riscos associados ao tamoxifeno, sejam monitoradas rigorosamente quanto a sintomas de hiperplasia endometrial ou carcinoma e passem por avaliação se os sintomas de neoplasia de endométrio estiverem presentes¹⁶.

A anovulação crônica também é apontada como fator de risco, visto que em mulheres anovulatórias, hormônios sexuais esteróides são produzidos, mas não ciclicamente, resultando em sangramento uterino irregular. Em particular, a produção crônica de estrogênio sem oposição pela produção adequada de progesterona permite a proliferação contínua do endométrio. Isso pode levar a hiperplasia endometrial ou carcinoma⁷.

A anovulação é comum na menarca e durante a transição da menopausa. A síndrome do ovário policístico é o distúrbio endócrino mais comum associado à anovulação. Disfunção tireoidiana e níveis elevados de prolactina são outros distúrbios endócrinos comuns relacionados à anovulação⁷.

As mulheres obesas são mais propensas a desenvolver CE. Em uma meta-análise de 19 estudos prospectivos incluindo mais de três milhões de mulheres, cada aumento no Índice de Massa Corporal (IMC) de 5 kg / m² apresentou um risco significativamente aumentado de desenvolver carcinoma endometrial (RR 1,59, IC 95% 1,50-1,68). Um IMC mais alto também está associado ao desenvolvimento de carcinoma endometrial em uma idade jovem (<45 anos de idade). Uma explicação para o papel da obesidade no carcinoma endometrial é que as mulheres obesas têm altos níveis de estrogênio endógeno devido à conversão da androstenediona em estrona e a aromatização dos andrógenos ao estradiol, ambos ocorrendo no tecido adiposo periférico¹⁷.

Com relação à faixa etária, o CE geralmente ocorre em mulheres na pós-menopausa, com idade média no diagnóstico de 62 anos. Mulheres com menos de 50 anos que desenvolvem câncer de endométrio geralmente apresentam fatores de risco como obesidade ou anovulação crônica⁷.

A idade precoce da menarca é um fator de risco em alguns estudos; a menopausa tardia é menos consistentemente associada à um risco aumentado da doença. Ambos os fatores resultam em estimulação estrogênica prolongada e em épocas dos anos reprodutivos, durante os quais os ciclos anovulatórios são comuns¹².

O risco é inversamente relacionado à paridade. A nuliparidade e a infertilidade não parecem ser fatores de risco independentes para o CE; em vez disso, a associação é provavelmente com a alta frequência de ciclos anovulatórios em mulheres inférteis⁷.

Alguns tumores ovarianos produtores estrogênio podem evoluir com carcinoma endometrial. Os tumores de células da granulosa são os mais prováveis de serem associados à neoplasia endometrial. A biópsia endometrial detectará hiperplasia endometrial em 25 a 50% das mulheres com tumores de células da granulosa e carcinoma em 5 a 10%. Os adenocarcinomas endometriais associados aos tumores de células estromais granulomatosas geralmente apresentam estágio inicial e são bem diferenciados⁷.

A síndrome de Lynch é responsável por 2 a 5% de todos os CEs. Para as mulheres com síndrome de Lynch, o risco ao longo da vida é de 27 a 71%, em comparação com 2,6% na população geral. A idade média é de 46 a 54 anos, em comparação com uma idade média de 61 anos em outras mulheres. A maioria dos CEs associados à síndrome de Lynch é do tipo endometrióide e está presente em um estágio inicial, similar ao CE esporádico¹⁸.

As mulheres com diabetes mellitus e hipertensão apresentam risco aumentado de CE. Fatores comórbidos, principalmente obesidade, são responsáveis por grande parte desse risco, mas alguns estudos também encontraram efeitos independentes. O risco de desenvolver carcinoma endometrial é maior no tipo 2 do que nos diabéticos tipo 1⁷.

1.3.2 Fatores de proteção

O uso de contraceptivos orais de estrogênio-progestina diminui o risco de CE em 30% ou mais. Uma meta-análise de dados de participantes individuais de 36 estudos comparou mais de 27.000 mulheres com câncer uterino a mais de 115.000 controles e encontrou uma diminuição do risco com o uso constante de contraceptivos orais, com a diminuição diferindo pela histologia: carcinoma tipo I (risco relativo (RR) 0,68, IC 95% 0,65-0,71), carcinoma tipo II (RR 0,75, IC 95% 0,66-0,85) e sarcoma (RR 0,83, IC 95% 0,67-1,04). A diminuição do risco de câncer uterino aumentou com o tempo de uso, 24% (RR 0,76, IC 95% 0,73-0,78) a cada cinco anos de uso e persistiu por mais de 30 anos após o uso de contraceptivos orais ser descontinuado¹⁹.

O benefício dos contraceptivos hormonais é provavelmente devido ao componente progestogênico, que suprime a proliferação endometrial. Estudos descobriram que os anticoncepcionais exclusivamente de progestágeno (por exemplo, acetato de medroxiprogesterona de depósito, implantes de progesterona, dispositivos intra-uterinos liberadores de progesterona) fornecem proteção endometrial contra o desenvolvimento de neoplasia endometrial⁷.

Ter filhos em idade mais avançada, independente da paridade e outros fatores, foi associado à diminuição do risco de carcinoma endometrial em uma metanálise de dados individuais de 17 estudos que incluíram mais de 8000 casos de câncer

endometrial. Uma diminuição significativa no risco foi encontrada por cinco anos de aumento da idade ao último parto (odds ratio [OR] 0,87, IC 95% 0,85-0,90); A taxa de câncer de endométrio em mulheres com último nascimento em idade <25 anos foi usada como padrão de referência. Como exemplo, as mulheres que deram à luz aos 35 aos 39 anos tiveram uma redução de 32% no risco (IC 95% 0,61-0,76)²⁰.

A amamentação parece estar associada a uma diminuição do risco. Por exemplo, uma meta-análise de 17 estudos incluiu 8981 mulheres de vários países com câncer de endométrio em comparação com controles. A amamentação foi associada a uma redução de 11% (OR 0,89, IC 95% 0,81-0,98). Em termos de duração média da amamentação por criança, pareceu que pelo menos três meses deveriam estar associados à diminuição do risco de câncer endometrial, e o grau de risco não continuou a diminuir após seis a nove meses. A associação com amamentação contínua não foi afetada pela maior paridade, índice de massa corporal ou subtipo histológico^{7,20}.

O tabagismo está associado à diminuição do risco em mulheres na pós-menopausa. Obviamente, os principais riscos para a saúde associados ao uso do tabaco superam em muito esse benefício. O efeito em mulheres na pré-menopausa é incerto. Em uma meta-análise de 34 estudos prospectivos e caso-controle, a redução do risco em fumantes atuais e ex-fumantes foi significativa após (RR 0,71, IC 95% 0,65-0,78), mas não antes (RR 1,06; 95% CI 0,88-1,28) da menopausa. O mecanismo sugerido para esse efeito é que o fumo estimule o metabolismo hepático dos estrogênios, levando a uma redução na incidência de anormalidades endometriais²¹.

O aumento da atividade física parece estar associado à diminuição do risco de CE. Em uma meta-análise incluindo 33 estudos e mais de 19.000 casos de câncer endometrial, o risco foi significativamente reduzido em mulheres com alta em comparação com baixa atividade física (RR 0,80, IC 95% 0,75-0,85)²². Isso também foi encontrado em uma meta-análise de nove estudos prospectivos, que encontraram uma redução significativa na taxa de carcinoma endometrial para mulheres com alta em comparação com atividade física recreacional (RR 0,73, IC 95% 0,58-0,93) e ocupacional (RR 0,75, IC 95% 0,68-0,83). Vários mecanismos biológicos plausíveis têm sido propostos para explicar uma possível associação

entre altos níveis de atividade física e redução do risco de câncer; estes incluem diminuição da obesidade e adiposidade central e mudanças favoráveis na função imune e nos níveis de hormônios sexuais, metabólicos endógenos e fatores de crescimento⁷.

1.4 HISTOPATOLOGIA, PATOGENIA E GENÉTICA

Existem vários tipos histológicos de CE. A histologia endometriode é a mais comum, e geralmente se apresenta em um estágio inicial com sangramento uterino anormal, sendo mais comum em mulheres na pós-menopausa. Outros tipos histológicos podem ter comportamento clínico mais agressivo²³.

Os CEs são amplamente classificados em dois tipos principais baseados em características clinicopatológicas: tipo I e tipo II, com características próprias, conforme a tabela 2.

Câncer do endométrio		
Característica	Tipo I	Tipo II
Comportamento	Início pouco agressivo	Desde o início agressivo
Histologia do tumor	Endometriode	Seroso Células claras Carcinossarcoma*
Histologia do endométrio adjacente	Hiperplasia atípica	Atrófico ou Cístico
Grau histológico	Baixo	Alto e não considerado
Imunoistoquímica	Receptor de estrogênio. Mutações: PTEN, K-ras, Instabil. microssatélite, B-catenina.	Não tem receptor de estrogênio. Mutações: HER1/neu, p53, p16, e-caderina.
Lesão precursora	Hiperplasia atípica	Neoplasia intraepitelial endometrial
Faixa etária da mulher	Perimenopausa	Pós-menopausa
Paridade	Nulípara	Múltipara
Relação com estados hiperestrogênicos	Sim	Não

Tabela 2 – Características Carcinoma Endometrial tipo I e II. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

O carcinoma tipo I tem histologia endometrial e abrange cerca de 80% dos casos. A maioria é de baixo grau histológico, tem receptores estrogênicos positivos, está associada ao hiperestrogenismo e provém de hiperplasias atípicas do endométrio. Tais tumores do tipo I apresentam um defeito genético, observado em 83% dos casos: é a mutação do gene PTEN, um supressor tumoral. Eles tendem a ser bem diferenciados e minimamente invasivos. Não é conhecida a base molecular que

permite a evolução da hiperplasia atípica para câncer invasor, porque somente um pequeno número dos fatores envolvidos podem ser reproduzidos²³.

As neoplasias tipo II incluem CEs endometrióides de grau 3 da FIGO e as histologias não endometrióides: serosa, clara, mista e indiferenciada. Essas neoplasias não são sensíveis ao estrogênio e ocorrem frequentemente na presença de um endométrio atrófico. Eles são de alto grau e têm um mau prognóstico. Os carcinossarcomas também se enquadram nesse grupo²³. Geralmente estão associadas à um comportamento clínico mais agressivo do que os tumores do tipo I. Aproximadamente 70 % dos pacientes com carcinoma seroso uterino e 50% com câncer de células claras apresentam doença em estágio III ou IV. Enquanto eles compreendem 10 a 20 % dos carcinomas endometriais, os tumores tipo II são responsáveis por 40 % das mortes pela doença²⁴.

Além do carcinoma endometriode, que tem os dois tipos descritos, há outros carcinomas de ocorrência no corpo uterino que estão classificados como consta na Tabela 3.

Classificação dos carcinomas endometriais
Adenocarcinoma endometriode: Viloglandular ou papilar Secretório Com diferenciação escamosa
Carcinoma mucinoso
Carcinoma seroso papilar
Carcinoma de células claras
Carcinoma escamoso
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma misto

Tabela 3 – Classificação dos carcinomas endometriais. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

1.4.1 Histopatologia

A histologia endometriode é o tipo mais comum de CE, representando 75 a 80% dos casos. Esses tumores são estimulados pelo estrogênio e são tipicamente precedidos por hiperplasia endometrial²³.

O CE endometrióide (Figura 4) é composto por células colunares altas que revestem glândulas com padrão de “back-to-back” sem estroma interveniente. As glândulas têm um contorno luminal suave. Padrões cribriformes (glândula dentro de uma glândula) também são comuns. Ocasionalmente, os CEs endometrióides têm um padrão proeminente de crescimento papilar ou viloglandular²³.

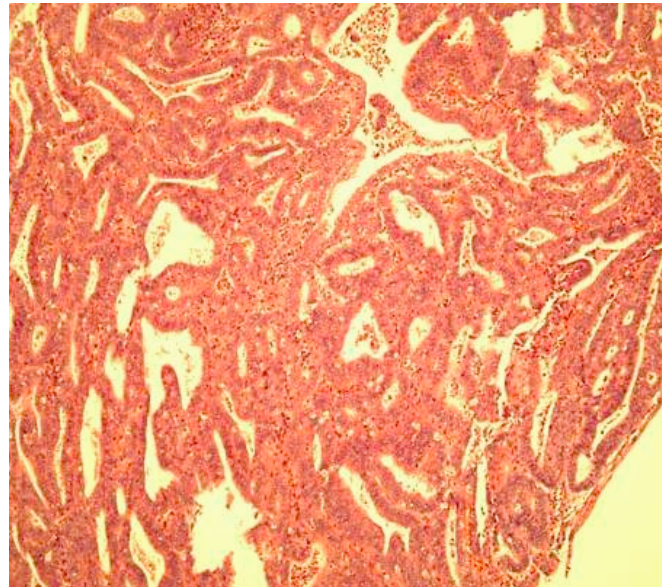


Figura 4: Adenocarcinoma de endométrio bem diferenciado. As glândulas e as papilas complexas estão em contato direto com nenhum estroma endometrial intermediário, o chamado padrão “back-to-back”. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak’s Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

A diferenciação escamosa é comum nos CEs endometrióides e não é incluída na avaliação do crescimento sólido ao determinar o grau. A atipia nuclear marcada (grau nuclear 3) eleva o grau em um de 1 a 2, ou 2 a 3. Vários tipos variantes de CEs endometrióides são reconhecidos, incluindo carcinomas com diferenciação escamosa e carcinomas com vacúolos citoplasmáticos proeminentes (carcinoma secretor)^{23,24}.

CEs endometrióides são classificados usando o sistema de classificação FIGO, que avalia o padrão arquitetural e o grau nuclear²³, conforme apresentado na tabela 4.

Definição para o grau do carcinoma endometrial – FIGO
Grau histopatológico de diferenciação
G1 – Menos de 5% de padrão de crescimento não escamoso ou morular
G2 – Entre 6% e 50% de padrão de crescimento não escamoso ou morular
G3 – Mais de 50% de crescimento não escamoso ou morular
Notas sobre o grau histológico
Tumores G1 ou G2 que apresentam atipia nuclear muito intensa, considerada não apropriada para o grau, elevam em um grau: G1 passa para G2 e G2, para G3
No adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras e carcinoma de células escamosas, o grau nuclear tem precedência
Adenocarcinoma com diferenciação escamosa é graduado de acordo com o grau nuclear do componente glandular

Tabela 4 – Definição de grau do carcinoma endometrial – FIGO,2014.

A maioria dos CEs endometrióides expressa proteínas receptoras de estrogênio e progesterona. A invasão miometrial, se presente, pode ter um padrão infiltrativo com fibrose estromal reativa e células inflamatórias ("reação desmoplásica") ou um padrão mais sutil (grandes ninhos de tumores se estendem até o miométrio sem desencadear uma reação estromal)²³.

O carcinoma endometrióide tipo mucinoso, segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), é composto de > 50% de células mucinosas, e o restante do tumor apresenta morfologia endometrióide²⁴. Estes são tumores do tipo 1, que são graduados usando o sistema FIGO. Estes tumores são tipicamente de baixo grau com um bom prognóstico²³.

Os resultados de biópsia de um CE mucinoso podem ser difíceis de interpretar e este tumor pode ser confundido com o adenocarcinoma endocervical, ou uma amostra de biópsia pode não apresentar características diagnósticas de carcinoma devido à um padrão de crescimento papilar fragmentado. Existe uma alta prevalência de mutações do KRAS neste tipo de tumor²⁴.

O carcinoma seroso é o segundo tipo mais comum de CE, mas representa apenas 10% dos casos. A maioria dos carcinomas endometriais serosos tem um pior prognóstico, pois há freqüentemente uma doença extrauterina clinicamente oculta

presente no momento do diagnóstico²³. O tumor pode estar presente nas superfícies peritoneais, semelhante ao carcinoma ovariano. Carcinoma seroso confinado ao endométrio (ou pólipos) com mínima invasão miometrial e sem doença distante após estadiamento cirúrgico tem um bom prognóstico²⁴.

No CE seroso, as células neoplásicas formam estruturas papilares e glândulas com contornos serrilhados (Figura 5). As células têm atipia nuclear marcada com nucléolos proeminentes e numerosas figuras mitóticas. Ocasionalmente, um carcinoma seroso é composto principalmente por glândulas, mas a atipia nuclear marcante é a chave para a classificação adequada do tumor. Corpos de psamoma podem estar presentes²³.

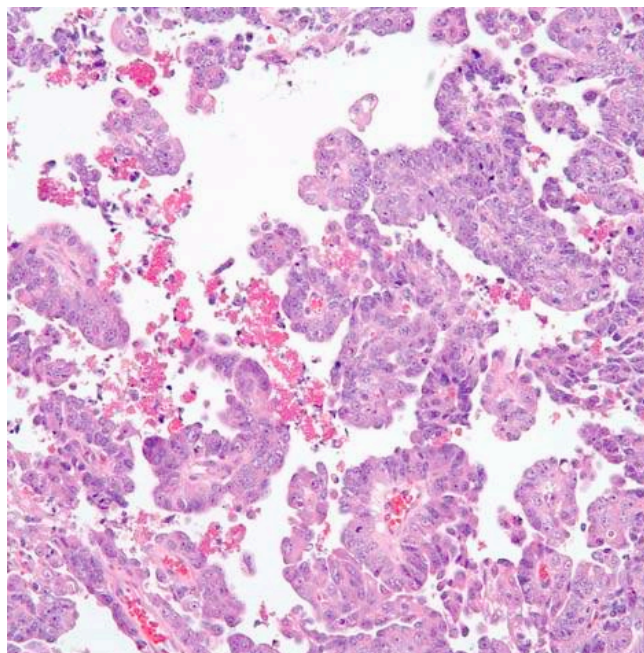


Figura 5: Carcinoma de endométrio seroso. As papilas ramificadas são sustentadas por delicados núcleos fibrovasculares e revestidas com células colunares com atipismo nuclear moderado, múltiplos nucléolos e figuras mitóticas. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

Os carcinomas serosos frequentemente se infiltram difusamente no miométrio e podem ter extensa invasão do espaço linfovascular e disseminação peritoneal, semelhante ao carcinoma ovariano²³. São geralmente positivos para a proteína p53 por imuno-histoquímica, refletindo o acúmulo da proteína nuclear mutante. A alta taxa proliferativa desse carcinoma pode ser confirmada pela imuno-histoquímica Ki67 (MIB-1)²⁴.

O CE de células claras (Figura 6) é um tipo histológico incomum (<5%) dos CEs. Como o carcinoma seroso, esse tumor é tipicamente de alto grau e geralmente se apresenta em estágio avançado. Possui vários padrões arquiteturais diferentes: papilar, glandular, tubulocístico e difuso, composto por células com abundante citoplasma claro. Os grandes núcleos anormais podem se projetar para o lúmen das glândulas, dando um padrão de "hobnail". O estroma das papilas no carcinoma de células claras tem um aspecto vítreo hialinizado característico. Os carcinomas de células claras são tipicamente negativos para proteína receptora de estrogênio e proteína p53, e podem ser positivos para Napsina A ²⁴.

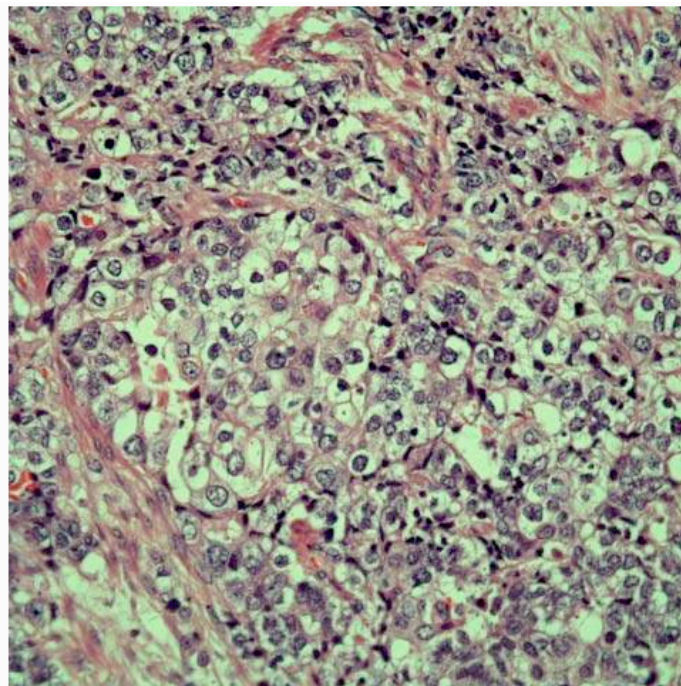


Figura 6: Carcinoma de células claras do endométrio. Glândulas “back-to-back” revestidas por células poligonais a colunares com membrana celular distinta, abundante citoplasma granular claro e núcleos de tamanho variável (incluindo formas binucleadas e multinucleadas) com nucléolos proeminentes (ampliação X400). Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak’s Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

Os carcinosarcomas são CEs raros (<5%) que contêm um componente epitelial maligno (carcinoma) e um componente estromal maligno (sarcoma). Eles geralmente formam um pólipó grande, preenchendo completamente a cavidade endometrial. O componente do sarcoma pode ser composto por tipos celulares geralmente vistos no útero, como o músculo liso e o estroma endometrial (tumores homólogos), ou tecido incomum, como cartilagem, osso e músculo esquelético (tumores heterólogos)²⁴.

1.4.2 Patogenia e Genética

O CE endometrióide está associado à exposição prolongada ao estrógeno endógeno ou exógeno, sem oposição pela progesterona. Isso causa a proliferação contínua do endométrio, levando à hiperplasia endometrial e subsequente adenocarcinoma. Os fatores de risco associados ao aumento da exposição do endométrio ao estrogênio incluem nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia e tumores produtores de estrogênio (por exemplo, tumores de células granulosas ovarianas). A terapia estrogênica pós-menopausa sem progesterona aumenta o risco²³.

Mulheres com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 apresentam alto risco para esse tipo de CE, devido à concentração relativamente alta de estrogênios devido à aromatização de androstenediona a estrona no tecido adiposo. Não está claro se o aumento do risco associado ao diabetes mellitus está relacionado apenas à obesidade coexistente ou se há um efeito independente do diabetes, já que a resistência à insulina pode desempenhar um papel independente²³.

CEs endometrioides ocorrem mais comumente em mulheres na pós-menopausa. Esse tipo de neoplasia também pode ocorrer em mulheres jovens (pré-menopausadas) com anovulação crônica, síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou obesidade. Mulheres não obesas com SOP mostram resistência à insulina, novamente sugerindo que este é um fator de risco separado. Muitas alterações genéticas diferentes foram identificadas nessas neoplasias, incluindo mutações em PTEN (supressor tumoral, presente em 83% dos casos), KRAS, ARID1A, PIK3CA e CTNNB1 e MSI (instabilidade de microssatélites)²⁴. As mutações da p53 são incomuns nos CEs endometrióides e são vistas apenas nos carcinomas endometrioides de grau 3 da FIGO²³.

A MSI é encontrada na avaliação da patologia em aproximadamente um terço dos carcinomas endometrioides e é mais freqüentemente devido à inativação da proteína de reparo de desemparelhamento MLH1 por hipermetilação²³.

CEs não-endometrióides incluem carcinomas de células serosas e claras e carcinosarcomas. CEs de células serosas e claras não são estimuladas pelo estrogênio e geralmente não expressam receptores de estrogênio ou progesterona.

Eles tipicamente surgem no endométrio atrófico ou em um pólipos endometrial em mulheres adultas mais velhas e não estão associados à obesidade²³.

Os carcinomas serosos apresentam níveis elevados de aneuploidia, amplificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e alterações do p16. Os carcinomas de células claras apresentam alterações no POLE, PTEN e CTNNB1 observadas nas CEs endometrióides e a presença de várias mutações frequentemente observadas em carcinomas serosos, mas raramente em mutações do p53²³.

A patogênese do carcinosarcoma não é bem compreendida. Essas neoplasias malignas provavelmente surgem de um carcinoma de alto grau com transformação epitelial a mesenquimal. Os carcinosarcomas foram associados à radioterapia pélvica prévia. Estudos moleculares e genéticos mostraram alterações semelhantes às de outros CEs, com freqüentes defeitos de MSI e p53²³.

As alterações moleculares desses dois tipos de carcinoma determinam diferentes prognósticos. O carcinoma tipo I está limitado ao útero em 70% dos casos e a sobrevida das pacientes em cinco anos é superior a 85%. O carcinoma tipo II tem curso clínico mais agressivo e menor sobrevida. Mais de um terço das pacientes com este carcinoma apresentam doença extrauterina, mesmo em estádios iniciais, o que se traduz em sobrevida global em torno de 20%^{23,24}.

As síndromes de câncer hereditário que predisõem à um risco aumentado de CE são as síndromes de Lynch e Cowden. As mulheres com Síndrome de Lynch têm até 60% de risco de desenvolverem CEs durante a vida, enquanto as pacientes com Síndrome de Cowden tem entre 5 % a 10%. Todos os tipos histológicos podem ser vistos na síndrome de Lynch. Características histopatológicas, como um sítio primário do segmento uterino inferior, a presença de um componente de alto grau ("desdiferenciado") e linfócitos proeminentes de infiltração tumoral foram descritos em carcinomas endometriais nesses pacientes²⁵.

1.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O sangramento uterino anormal (SUA) é o sintoma cardinal do câncer endometrial. Ocasionalmente, mulheres com câncer de endométrio que não apresentam SUA apresentam resultados anormais na citologia cervical²⁶.

Em 90% das vezes há um sintoma precoce, o sangramento uterino reconhecido pelas mulheres como anormal, relatado como de início recente (média de três meses do aparecimento) e se torna motivo para a consulta médica. Outros comemorativos relacionados à doença são: sensação de peso em baixo ventre; dor pélvica; menorragia; sangramento intermenstrual; e presença de piometra, hematometra (por estenose do canal cervical) e de células glandulares atípicas no exame colpocitológico. Em fase mais tardia ocorre dor em baixo ventre, secreção com odor fétido, alterações urinárias ou intestinais e emagrecimento²⁹.

Na tabela 5, estão as causas mais frequentes de sangramento uterino na pós-menopausa e o percentual de ocorrências.

Causas de sangramento uterino na pós-menopausa	
Causa do sangramento	Porcentagem
Atrofia do endométrio	60% a 80%
Terapia de reposição hormonal	15% a 25%
Pólipo endometrial	2% a 12%
Hiperplasia endometrial	5% a 10%
Câncer endometrial	10%

Tabela 5 – Causas de sangramento uterino na pós-menopausa. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

A maioria das pacientes é diagnosticada com doença confinada ao útero e tem uma taxa de sobrevida superior a 90% em cinco anos. A suspeita da presença de neoplasia endometrial depende dos sintomas, da idade e da presença de fatores de risco²⁶.

Para diferentes populações de pacientes, os seguintes padrões de sangramento devem estimular a avaliação endometrial:

- 1) Mulheres na pós-menopausa - Qualquer sangramento, incluindo manchas. Cerca de 3 a 20% das mulheres com sangramento na pós-menopausa apresentam carcinoma endometrial e outras entre 5% e 15% têm hiperplasia endometrial.
- 2) Idade entre 45 anos e a menopausa - Qualquer SUA, incluindo sangramento intermenstrual em mulheres ovulatórias, frequentes (o intervalo entre o início dos episódios hemorrágicos é inferior a 21 dias), de grande volume (volume total > 80 ml) ou prolongado (mais longo de sete dias). Além disso, a neoplasia do endométrio deve ser suspeitada em mulheres com períodos prolongados de amenorréia (seis ou mais meses) em mulheres com anovulação. Entre os casos de carcinoma endometrial, 17% ocorrem em mulheres entre 45 e 54 anos, em comparação com 5% entre 35 e 44 anos.
- 3) Mais jovens que 45 anos - A hemorragia uterina anormal persistente ocorre no contexto de uma história de exposição ao estrogênio sem oposição (obesidade, anovulação crônica) ou falha no tratamento clínico do sangramento, ou em mulheres com alto risco de câncer de endométrio (por exemplo, Síndrome de Lynch)²⁶.

O uso de 45 anos como o limiar para maior preocupação com a neoplasia do endométrio é apoiado por evidências de que o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial é bastante baixo antes dos 45 anos e aumenta com o avançar da idade. Este limite de idade também é consistente com as diretrizes do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas²⁷.

No geral, a maioria dos sangramentos uterinos anormais se deve a condições benignas. No entanto, dado o risco de neoplasia do endométrio, o sangramento uterino anormal, especialmente o sangramento na pós-menopausa, requer avaliação adicional²⁶.

Alguns achados de citologia cervical estão associados à neoplasia endometrial. Mulheres com os seguintes achados na citologia cervical necessitam de avaliação para neoplasia endometrial:

- 1) Adenocarcinoma - Adenocarcinoma é visto às vezes na citologia cervical. Uma vez que as células malignas podem surgir do colo do útero ou do endométrio, é necessária uma avaliação adicional com biópsia cervical e endometrial.
- 2) Células glandulares atípicas - Células glandulares atípicas detectadas pela citologia cervical devem ser investigadas com uma biópsia endometrial (e endocervical) para determinar se uma neoplasia endometrial é a causa.
- 3) Células endometriais - A presença de células endometriais na citologia cervical é relatada nos resultados em mulheres com idade ≥ 40 anos. O aparecimento de células endometriais normais na citologia em mulheres assintomáticas na pré-menopausa é raramente associado à patologia, não sendo necessário qualquer trabalho adicional. Mulheres sintomáticas ou de alto risco ainda precisam de avaliação, conforme apropriado²⁶.

Um espessamento endometrial é às vezes encontrado incidentalmente em ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética realizada para outra indicação. Uma avaliação adicional do endométrio pode ser indicada, de acordo com a idade, fatores de risco ou presença de sangramento associado²⁶.

O CE também pode ser descoberto incidentalmente quando a histerectomia é realizada para doença benigna. Antes da histerectomia, todas as mulheres com sangramento uterino anormal devem ter amostragem endometrial. O diagnóstico pré-operatório da neoplasia endometrial auxilia no planejamento cirúrgico. Se a doença metastática for encontrada no intraoperatório, o manejo depende do nível de experiência do cirurgião. Consulta intra-operatória de um oncologista ginecológico deve ser solicitada, se disponível. Procedimentos de estadiamento realizados por um oncologista ginecológico parecem levar a melhores resultados para os pacientes. Se um oncologista ginecológico não estiver disponível e o cirurgião não tiver experiência no manejo cirúrgico do câncer (por exemplo, linfadenectomia), é prudente interromper e finalizar a cirurgia e marcar uma consulta imediata com um especialista para um segundo procedimento²⁶. Se o diagnóstico decorrer de avaliação patológica da amostra da peça cirúrgica, o paciente deve ser encaminhado

para o especialista e conduzido conforme o tipo histológico e estadiamento clínico do mesmo²⁶.

1.6 DIAGNÓSTICO

Mulheres com apresentação clínica suspeita de CE ou hiperplasia devem ser submetidas a um exame pélvico para avaliar o tamanho, a mobilidade e o eixo do útero. As informações obtidas também ajudam o examinador a evitar complicações durante a amostragem endometrial (por exemplo, perfuração uterina). O exame pode detectar uma massa pélvica, embora mulheres com hiperplasia endometrial ou carcinoma endometrial em estágio inicial não tenham tipicamente um útero aumentado. Um útero fixo aumentado pode ser consistente com leiomiomas uterinos ou malignidade pélvica e merece avaliação adicional²⁶.

Além disso, o exame pélvico ajuda a confirmar que a fonte do sangramento é o útero e identifica outras possíveis etiologias de sangramento uterino anormal (por exemplo, miomas uterinos). Também ajuda no planejamento cirúrgico se a avaliação ou o tratamento cirúrgico estiver indicado. Um útero grande ou fixo pode tornar a histerectomia mais difícil e pode influenciar a escolha da via cirúrgica (por exemplo, abdominal, laparoscópica)²⁶.

As mulheres em idade reprodutiva com suspeita de hiperplasia endometrial ou carcinoma devem fazer exame de gonadotrofina coriônica humana para excluir a gravidez como uma etiologia do sangramento uterino anormal e garantir que a amostragem endometrial não atrapalhe a gravidez. A medição do hematócrito ou dos estudos de coagulação é necessária apenas se houver sangramento uterino e se houver suspeita de anemia ou coagulopatia²⁶.

A ultra-sonografia pélvica é frequentemente o exame de imagem de primeira linha para avaliar outras etiologias de sangramento uterino anormal (por exemplo, leiomiomas uterinos). Em mulheres na pós-menopausa, a avaliação ultrassonográfica transvaginal da espessura endometrial pode ser usada como um

estudo inicial para avaliar a neoplasia endometrial em mulheres selecionadas. Levando-se em consideração um ponto de corte acima de 5 mm de espessura endometrial, possui sensibilidade de 96% na detecção de câncer endometrial. Se a espessura for menor que 4 mm, o valor preditivo negativo (VPN) é 99,79%, ou seja, raramente uma mulher com espessura endometrial menor que 4 mm tem carcinoma do endométrio²⁸. Para estas mulheres, é razoável adiar a amostragem endometrial se a espessura endometrial for <4 mm. Essa abordagem é uma alternativa à amostragem endometrial, que é o padrão ouro para avaliação de neoplasia endometrial. No entanto, se uma mulher continuar com sangramento, mesmo com uma faixa endometrial <4 mm, deve-se realizar uma biópsia. Em mulheres na pré-menopausa com suspeita de neoplasia endometrial, a medida ultrassonográfica da espessura endometrial não pode ser usada como alternativa à amostragem endometrial²⁶.

Na avaliação diagnóstica, quando há suspeita de proliferação endometrial, a amostra do endométrio é o padrão ouro. A amostragem endometrial é geralmente realizada com uma biópsia endometrial de consultório, que pode ser realizada em um ambiente ambulatorial sem anestesia ou anestesia local e é a abordagem menos invasiva. As técnicas de biópsia endometrial com base em consultório, particularmente com o dispositivo Pipelle, são altamente eficazes no diagnóstico de hiperplasia endometrial. Em algumas situações clínicas, a biópsia do endométrio do consultório deve ser procedida com dilatação e curetagem, isso inclui mulheres que não podem tolerar uma biópsia de consultório, aquelas com sangramento intenso e aquelas que têm um risco muito alto de câncer endometrial (por exemplo, mulheres com síndrome de Lynch). A histeroscopia tem melhor desempenho que a curetagem no diagnóstico, pois possibilita a visualização da cavidade uterina, garantindo que as lesões focais sejam identificadas e biopsiadas possibilitando, por isso, menos resultados falso-negativos²⁶.

O carcinoma endometrial é um diagnóstico histológico feito com base nos resultados da avaliação de uma biópsia endometrial, amostra de curetagem ou amostra de histerectomia²⁶.

A sensibilidade para amostragem endometrial é de 90% ou mais. Os fatores de risco para amostragem endometrial falso-negativa incluem uma história pessoal de câncer colorretal, pólipos endometriais e obesidade mórbida. As mulheres com resultado de biópsia endometrial que tem células endometriais insuficientes devem repetir a amostragem com uma nova biópsia ambulatorial ou com dilatação e curetagem²⁶.

Se o sangramento persistir ou recorrer após a amostragem endometrial com achados benignos, é necessária avaliação adicional, geralmente após três a seis meses. Além da avaliação de lesões estruturais, é essencial repetir a amostragem endometrial para excluir hiperplasia endometrial ou carcinoma. As taxas relatadas de neoplasia do endométrio em mulheres avaliadas para sangramento pós-menopausa persistente ou recorrente variam amplamente, de 4 a 21%²⁶.

O desenvolvimento de hiperplasia endometrial ou carcinoma em uma mulher na pós-menopausa e que deve ser deficiente em estrogênio requer avaliação adicional. Na ausência de outras fontes de estrogênio (por exemplo, terapia de estrogênio, obesidade), essas mulheres necessitam de avaliação para um tumor produtor de estrogênio (tumores do estroma sexual ou do cordão germinativo). Se os níveis de estrogênio estiverem muito elevados, a ultrassonografia das glândulas supra-renais e dos ovários pode ser usada para avaliar um possível tumor secretor de estrogênio²⁶.

Não há indicação de rastreamento do carcinoma endometrial por qualquer método em mulheres assintomáticas portadoras ou não de fatores de médio ou alto risco para CE. No entanto, mulheres na pós-menopausa com sobrepeso, diabéticas, em uso de tamoxifeno ou hormônios esteroides sexuais, ou com qualquer manifestação de hiperestrogenismo são de maior risco para câncer endometrial que a população normal, na mesma faixa etária e a realização de ultrassonografia, de preferência endovaginal, anualmente tem benefício na possibilidade de antecipação de alterações do endométrio²⁸.

Recomenda-se informar estas mulheres sobre os fatores de risco e os sintomas do

carcinoma endometrial tais como sangramento uterino anormal no menacme e qualquer sangramento na pós-menopausa, e orientá-las a procurar orientação médica imediata²⁸.

Uma única exceção para rastreamento são as mulheres com síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário sem polipose), visto que estas pacientes têm um risco marcadamente aumentado de câncer de endométrio e devem ser submetidas à triagem e, finalmente, à histerectomia redutora de risco. É recomendado a realização de biópsia endometrial anual em mulheres acima de 35 anos portadoras desta mutação genética do câncer de cólon e/ou com antecedente familiar de portador da mutação ou, na ausência de confirmação da mutação genética, tenham história familiar suspeita dessa predisposição genética autossômica dominante^{18,25}.

Em relação ao tamoxifeno, um fator de risco conhecido, não há recomendações de especialistas para o rastreamento rotineiro do câncer uterino em pacientes assintomáticos. Qualquer sangramento anormal em um paciente com tamoxifeno requer avaliação adicional²⁶.

O CE apresenta diversas características que corroboram a recomendação contra a triagem de rotina. Como observado acima, 75 a 90 % das mulheres com carcinoma endometrial apresentam sangramento uterino anormal. A maioria dos pacientes é diagnosticada com doença confinada ao útero e tem uma taxa de sobrevivência superior a 90% em cinco anos. Assim, para esta doença, a presença de sintomas precoces fornece prevenção secundária, detectando uma condição em que o tratamento pode impedi-lo de progredir²⁶.

Os primeiros sintomas resultam na detecção da maioria, mas não de todos os casos de carcinoma endometrial em um estágio inicial. No entanto, outra barreira para o rastreamento dessa condição é que não há um teste de rastreamento que seja sensível, específico e aceitável para pacientes e clínicos²⁶.

Embora algumas mulheres apresentem achados anormais na citologia cervical, este não é um teste de triagem eficaz para esta doença. A sensibilidade do exame citopatológico convencional para carcinoma endometrial é de 40 a 55%; a sensibilidade das preparações líquidas é maior, de 60 a 65%²⁶.

A biópsia endometrial é um teste sensível e específico, mas é desconfortável e invasivo. A espessura do endométrio na ultrassonografia transvaginal também é um teste sensível para detectar câncer endometrial em mulheres na pós-menopausa; no entanto, estima-se que a sensibilidade seja 20% menor em mulheres assintomáticas em comparação com mulheres sintomáticas, e a especificidade é baixa (a taxa de falso-positivos é alta); assim, muitas mulheres acabariam precisando de uma biópsia endometrial²⁶.

O diagnóstico diferencial de carcinoma endometrial ou hiperplasia inclui outras condições que apresentam sangramento uterino anormal. Mulheres com sangramento uterino presumido devem ser avaliadas para confirmar que a fonte do sangue é o útero e não outra parte do trato genital ou do ânus ou reto. Além disso, para mulheres que apresentam achados anormais na citologia cervical, o diagnóstico diferencial inclui patologias endometriais benignas e neoplasia cervical²⁶.

O SUA pode ser decorrente de uma etiologia diferente da neoplasia endometrial. Ultrassonografia transvaginal, histerossonografia ou histeroscopia diagnóstica devem ser realizadas para excluir lesões estruturais (leiomiomas, pólipos endometrial). Quaisquer lesões estruturais encontradas devem ser tratadas conforme apropriado²⁶.

1.7 HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

1.7.1 Definição e Classificação

A hiperplasia endometrial representa um espectro de alterações morfológicas e biológicas das glândulas endometriais e do estroma, variando de um estado fisiológico exagerado à um carcinoma in situ. As hiperplasias clinicamente

significativas geralmente evoluem a partir de um endométrio proliferativo como resultado da estimulação prolongada de estrogênio na ausência de influência de progestogênio. As hiperplasias do endométrio são clinicamente importantes porque podem causar sangramento anormal, estar associadas a tumores ovarianos produtores de estrogênio, resultar da terapia hormonal e preceder ou ocorrer simultaneamente com o câncer endometrial³⁰.

O esquema de classificação endossado pela International Society of Gynecological Pathologists é baseado em características arquitetônicas e citológicas e estudos de longo prazo que refletem a história natural das lesões. Arquitetonicamente, as hiperplasias são simples ou complexas. As principais características divergentes são a complexidade e a aglomeração dos elementos glandulares. A hiperplasia simples (Figura 7) é caracterizada por glândulas dilatadas ou císticas com formas arredondadas a ligeiramente irregulares, uma relação glandular-estromal aumentada sem apinhamento glandular e sem atipia citológica. A hiperplasia complexa (Figura 8), tem glândulas aglomeradas arquitetonicamente complexas (brotamento e dobramento), com menos estroma interveniente sem atipia. A hiperplasia atípica refere-se à atipia citológica e pode ser categorizada como simples ou complexa, dependendo da arquitetura glandular correspondente. Os critérios para a atipia citológica incluem grandes núcleos de tamanho e forma variáveis que perderam a polaridade, aumentaram as proporções nuclear-citoplasmática, nucléolos proeminentes e cromatina irregularmente agrupada com clareamento da paracromatina³⁰.

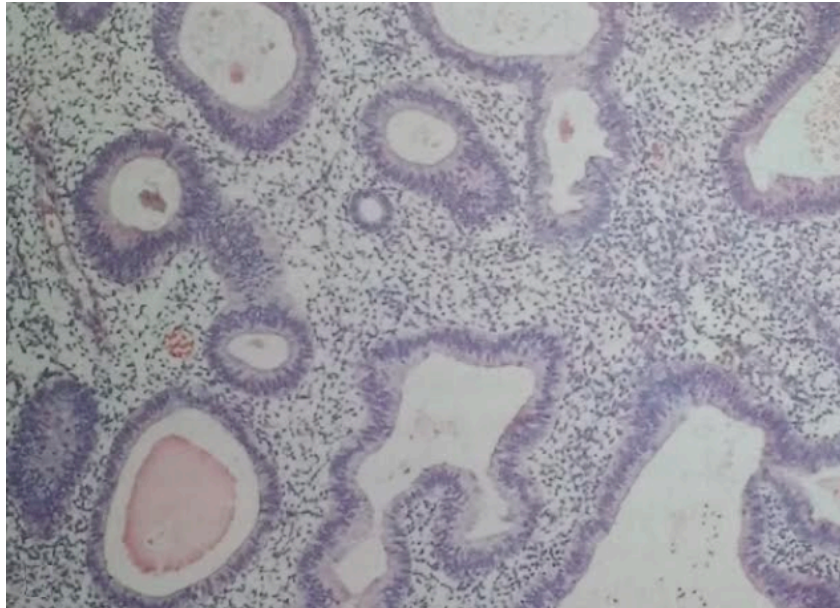


Figura 7: Hiperplasia endometrial simples – presença de dilatação glandular cística. Fonte: (Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. edição.,2005)

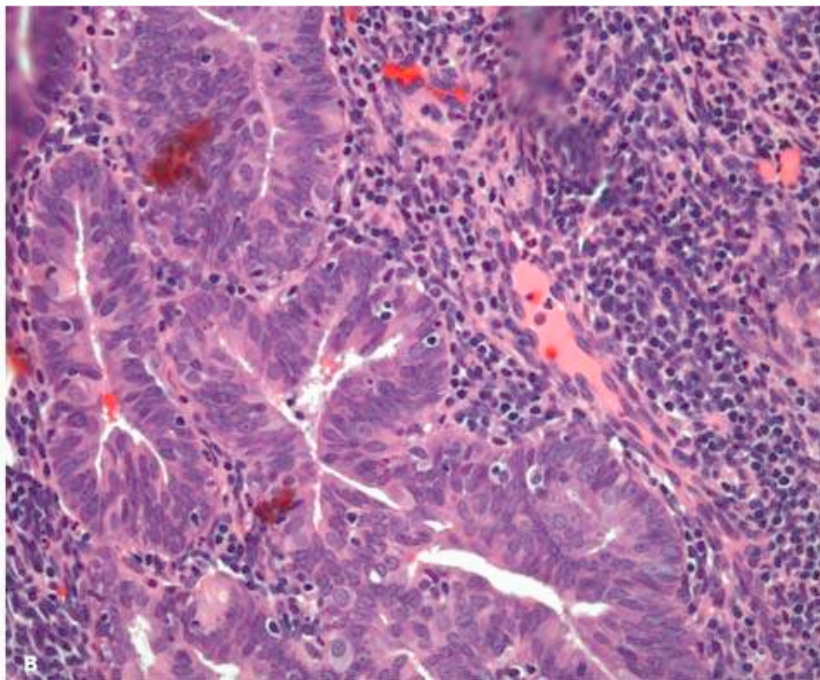


Figura 8: Hiperplasia endometrial complexa – glândulas endometriais proliferativas, com disposição nuclear desordenada. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

A hiperplasia e o adenocarcinoma do endométrio são duas doenças histologicamente diferentes. Porém quando ocorre atipia celular a hiperplasia passa a ser considerada a alteração precursora imediata do adenocarcinoma do endométrio e muitos autores a consideram como uma verdadeira neoplasia intraepitelial²⁸.

O pico de incidência da hiperplasia sem atipia está em torno dos 50 anos e com atipia aos 60 anos de idade. O risco de hiperplasia endometrial progredir para carcinoma está relacionado à presença e gravidade da atipia citológica. O risco de evolução para o câncer é de 1% nas hiperplasias simples sem atipias; 3% nas hiperplasias simples complexas; 8% nas hiperplasias com atipia simples e de 20% nas hiperplasias com atipias complexas²⁸.

O potencial pré-maligno da hiperplasia é influenciado pela idade, doença ovariana subjacente, endocrinopatia, obesidade e exposição exógena ao hormônio. Até 25% a 43% dos pacientes com hiperplasia atípica detectada em uma amostra de biópsia ou curetagem endometrial terão um carcinoma endometrial associado, geralmente bem diferenciado, detectado durante a histerectomia³⁰.

1.7.2 Tratamento

1) Hiperplasias sem atipias – O tratamento da hiperplasia do endométrio simples ou complexa sem atipia é com progesterona ou progestágenos sintéticos, pois a resposta é muito boa.

- a) Na menacme: acetato de medroxiprogesterona – 10 mg/dia a partir do 15º dia do ciclo por três ciclos; se persistir a alteração menstrual, aumentar a dose para 20 mg/dia; ou acetato de megestrol – 20 a 40 mg/dia; ou acetato de noretindrona – 10mg/dia/14 dias/mês durante seis meses ou administração de forma contínua; ou acetato de ciproterona – 50 a 100 mg/dia.
- b) Na perimenopausa: acetato de medroxiprogesterona – 20 mg/dia a partir do 15º dia do ciclo por três ciclos; avaliar o endométrio; se persistir ou houver recorrência hiperplasia, realizar histerectomia.
- c) Na pós-menopausa: acetato de medroxiprogesterona ou histerectomia²⁸.

2) Hiperplasias com atipias – O tratamento da hiperplasia simples ou complexa com atipia:

- a) Em pacientes jovens podem-se fazer altas doses de progesterona e a avaliação endometrial após três meses do tratamento inicial; se o endométrio se encontrar com características benignas, convém induzir a ovulação e tentar a gravidez.

b) Nas pacientes na peri e pós-menopausa o tratamento mais apropriado é a histerectomia total abdominal ou vaginal, exceto nas pacientes sem condições clínicas para cirurgia²⁸.

3) Outras condutas terapêuticas:

a) DIU com levonorgestrel ou endoceptivo – libera 20 mcg/24 horas e o produto disponível tem duração prevista para cinco anos; pode ser usado na ausência de atipia;

b) Endometrectomia histeroscópica – está indicada para a paciente com sangramento uterino anormal resistente ao tratamento clínico, que não deseja fazer histerectomia e na ausência de atipia endometrial²⁸.

1.8 ESTADIAMENTO

1.8.1 Avaliação Pré-tratamento

Antes do tratamento, o paciente deve ter uma avaliação completa, incluindo história, exame físico e amostragem endometrial, para estabelecer o diagnóstico de CE. O planejamento do tratamento é guiado pela capacidade do paciente de tolerar a cirurgia e pela histologia e grau do câncer. Testes adicionais podem incluir exames de imagem ou estudos de marcadores de tumores para avaliar se há suspeita de doença metastática³¹.

Uma história médica e cirúrgica é tomada para avaliar as comorbidades que podem afetar o planejamento da terapia cirúrgica ou adjuvante. Uma história completa do câncer familiar deve ser tomada como um meio de rastrear a suscetibilidade hereditária aos cânceres (Síndrome de Lynch, por exemplo). Se o tamanho do útero não puder ser avaliado com o exame pélvico e abdominal (e se a imagem pélvica não foi feita antes da avaliação), a ultrassonografia pélvica é geralmente a modalidade preferida para determinar se o paciente é candidato a histerectomia minimamente invasiva³¹.

A imagem abdominal e pélvica é raramente realizada em mulheres com CE tipo I, mas é frequentemente usada para excluir metástases do CE tipo II. O objetivo da imagem axial pré-operatória em mulheres com câncer tipo II é detectar a doença

peritoneal e antecipar a necessidade de laparotomia e citorredução, em vez de uma abordagem minimamente invasiva. Raramente, a imagem é realizada para fins de estadiamento clínico (embora o estadiamento padrão seja cirúrgico). Isso ocorre quando a cirurgia não é planejada porque o paciente não pode tolerar a cirurgia ou a preservação da fertilidade é desejada. Para o estadiamento clínico, a ressonância magnética com contraste parece ser a melhor modalidade radiográfica para detectar invasão miometrial, comprometimento cervical ou metástase linfonodal quando comparada com ressonância magnética não-realçada, ultrassonografia ou tomografia computadorizada³¹.

A coleta da colpocitologia cervical, exames hematológicos e raio-X do tórax são rotineiros. Na suspeita de invasão vesical ou retal indica-se a cistoscopia e retossigmoidoscopia com realização de biópsia. Os exames a serem realizados para o estadiamento do CE encontram-se listados na tabela 6.

Exames a serem realizados para estadiamento do carcinoma endometrial.

Exame clínico:	Exame físico geral:
	Exame das drenagens linfáticas com palpação dos linfonodos supraclaviculares e inguinais. Exame ginecológico. Exame reto-vaginal sem ou com analgesia.
Exames radiológicos	RX do tórax.
Exames específicos	Biópsia endometrial, Histeroscopia com biópsia ou Curetagem uterina, Cistoscopia,* Retossigmoidoscopia.*
Outros exames que não são considerados para estadiamento, mas podem ser realizados para planejamento terapêutico	Ultrassonografia, Tomografia computadorizada, Ressonância magnética, Tomografia com emissão de pósitrons, Cintilografia óssea, Laparoscopia, Dosagem sérica do CA-125.

* exames a serem solicitados de acordo com sintomas e sinais clínicos.

Tabela 6 – Exames para o estadiamento do carcinoma de endométrio. Fonte: Manual de Orientação Ginecologia Oncológica, FEBRASGO,2010.

Os testes dos marcadores tumorais não são rotineiramente realizados antes da cirurgia para CE, embora alguns oncologistas solicitem o CA-125 (cancer antigen 125) ou o HE4 (human epididymis protein 4). Existem dados limitados sobre a eficácia desses marcadores tumorais na detecção de doença extra-uterina³¹.

Em relação ao teste sérico de CA-125, em um estudo retrospectivo de 141 mulheres com CE, um valor de CA 125 maior que 40 unidades / mL foi relatado como tendo uma sensibilidade de 78% e especificidade de 81% para metástases linfonodais.

Estes resultados foram confirmados por outros, mas o limiar ótimo (por exemplo, > 20, > 35, > 40 unidades / mL) não foi determinado. O ensaio de CA-125 sérico também pode ser útil para acompanhar os pacientes após o tratamento inicial se os níveis estiverem inicialmente elevados³².

O HE4 tem sido descrito como um marcador potencial para invasão miometrial profunda e para doença em estágio avançado. No entanto, a sensibilidade e a especificidade não estão bem documentadas e os valores normais ainda estão sendo delineados³¹.

1.8.2 Estadiamento

Se os paramétrios e a vagina não apresentarem invasão neoplásica, indica-se o estadiamento cirúrgico de 1988, revisado em 2009, de acordo com a FIGO²⁸, conforme apresentado na tabela 7.

Estadiamento da FIGO para o carcinoma do endométrio (2009)
<p>Estádio I: Tumor confinado ao corpo uterino</p> <p>IA: Invasão < ½ interna do miométrio</p> <p>IB: Invasão ≥ ½ externa do miométrio</p>
<p>Estádio II: Invasão do estroma cervical</p>
<p>Estádio III: Extensão local e/ou regional do tumor</p> <p>IIIA: Invasão da serosa e/ou anexos</p> <p>IIIB: Envolvimento dos paramétrios e/ou vagina</p> <p>IIIC: Metástases em gânglios linfáticos pélvicos e/ou para-aórticos</p> <p>IIIC1: Metástases em gânglios linfáticos pélvicos</p> <p>IIIC2: Metástases em gânglios linfáticos para-aórticos, com ou sem gânglios pélvicos positivos</p>
<p>Estádio IV: Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal ou apresenta metástases à distância.</p> <p>IVA: Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal</p> <p>IVB: Metástases à distância (intra-abdominais e/ou gânglios linfáticos inguinais)</p>

Tabela 7 – Estadiamento cirúrgico do carcinoma de endométrio – FIGO, 1988, revisado 2009.

O estadiamento do carcinoma de endométrio, é, portanto, cirúrgico. Porém, em pacientes que não serão operadas em decorrência do estado de saúde estar muito comprometido por comorbidades ou pelo avanço da doença, aplica-se ainda o estadiamento clínico proposto pela FIGO em 1971, apresentado na tabela 8.

Estadiamento clínico – FIGO 1971	
Estágio	Descrição
0	Carcinoma in situ
I	Tumor se restringe ao útero (incluindo istmo cervical)
Ia	Histerometria igual ou menor a 8 cm
Ib	Histerometria maior que 8 cm
IbG1	Carcinoma bem diferenciado
IbG2	Carcinoma diferenciado com áreas sólidas
IbG3	Carcinoma totalmente indiferenciado ou predominantemente sólido
II	Tumor compromete o colo do útero, mas ainda está restrito ao útero
III	Tumor não se restringe ao útero e se estende à pelve verdadeira. Inclui metástase na vagina
IV	Tumor se estende além da pelve verdadeira, ou compromete a mucosa da bexiga* e/ou do reto
IVa	Presença de metástases em órgãos adjacentes
IVb	Presença de metástases em órgãos distantes

* O edema bolhoso não inclui nesse estágio.

Tabela 8 – Estadiamento clínico do carcinoma de endométrio – FIGO,1971.

A biópsia diagnóstica define o tipo e grau histológico do tumor, a histerectomia total com anexectomia bilateral define a invasão miometrial, cervical e anexial e o lavado peritoneal define a presença de células neoplásicas na cavidade peritoneal²⁸. Durante a cirurgia pode-se realizar o exame de congelação do útero e a biópsia do omento. A avaliação dos linfonodos, para procura de metástase é feita pela linfadenectomia retroperitoneal pélvica e para-aórtica. A linfadenectomia retroperitoneal pode aumentar a morbidade perioperatória, pois muitas pacientes terão comorbidades clínicas como obesidade, diabetes mellitus e outras. O treinamento da equipe cirúrgica e o bem senso são necessários²⁸.

1.8.3 Tratamento cirúrgico

A abordagem da cirurgia para CE evoluiu significativamente ao longo do tempo. Tradicionalmente, as pacientes foram submetidas à laparotomia exploradora através de uma incisão mediana. Hoje, a maioria das mulheres com doença aparentemente em estágio inicial é submetida à cirurgia minimamente invasiva (CMI)³¹.

O objetivo do tratamento cirúrgico do CE é remover o tumor primário e identificar fatores prognósticos para determinar se a terapia adjuvante é necessária. Isso é feito usando a abordagem com a menor morbidade cirúrgica possível, que na maioria dos casos pode ser procedida com a cirurgia minimamente invasiva (laparoscopia

convencional ou cirurgia robótica). A histerectomia total via laparoscópica convencional com salpingo-ooforectomia bilateral é a opção preferida para a maioria dos pacientes, com o uso de cirurgia robótica em pacientes com alto risco de conversão para laparotomia (por exemplo, pacientes obesos)³¹.

A cavidade peritoneal é abordada via CMI ou laparotomia, e o abdome é explorado para excluir metástases peritoneais. Na presença de evidência clínica de metástase, a determinação se a citorredução é viável é imperativa. Na ausência de metástase, a amostragem da citologia peritoneal pode ser considerada. Embora tenha sido eliminado do estágio da FIGO do CE desde 2009, alguns autores sugerem que a metástase peritoneal permanece um fator prognóstico para os desfechos da doença, enquanto outros não reconhecem essa associação, uma vez que as informações não influenciam a tomada de decisão para terapia adjuvante³¹.

O omento, fígado, fundo de saco peritoneal e a superfície dos anexos devem ser palpados buscando possíveis metástases. Posteriormente, deverá ser realizada a palpação cuidadosa procurando linfonodos suspeitos ou aumentados pélvicos e paraaórticos. O procedimento cirúrgico padrão é histerectomia total extrafascicular com salpingooforectomia bilateral³⁴.

A remoção de ovários e trompas deve ser efetuada mesmo que estejam visualmente normais, pois podem conter micrometástases. A remoção da cúpula vaginal não é necessária, bem como não há benefício na remoção de tecido parametrial nos casos usuais. Quando existe claro envolvimento do estroma cervical demonstrado no pré-operatório, histerectomia radical modificada tem sido historicamente realizada. No entanto, existe consenso que histerectomia simples com margens livres com linfadenectomia pélvica pode ser suficiente³⁴.

Existe também considerável debate em relação à cirurgia endoscópica no tratamento do câncer de endométrio. Estudos recentes mostram que a remoção laparoscópica do útero e anexos (em mãos experientes) parece ser segura. Embora não haja diferença aparente entre histerectomia abdominal, histerectomia vaginal assistida por laparoscopia e histerectomia laparoscópica, com relação às complicações maiores, a abordagem laparoscópica está associada à redução de eventos adversos cirúrgicos, menor tempo de internação hospitalar, menos dor e retorno mais rápido

às atividades diárias. Uma vez que a segurança oncológica da abordagem por laparoscopia já está estabelecida através de diversos estudos randomizados, a histerectomia e salpingooforectomia bilateral devem ser realizadas por laparoscopia nas pacientes sem contraindicação ao procedimento laparoscópico (por exemplo, útero volumoso)³⁴.

Com relação ao uso do manipulador uterino para facilitar a exposição e a divisão da ectocérvix da vagina durante a histerectomia procedida por CMI, não parece aumentar o risco de disseminação da doença em estágio inicial. Além disso, se um útero com neoplasia endometrial não puder ser removido intacto através da vagina, um morcelador não deve ser usado, pois isso pode disseminar as células neoplásicas. Em tais casos, o uso de uma laparotomia por uma incisão pequena com a inserção do útero em uma bolsa para a retirada do mesmo é uma opção³¹.

Em geral, na ausência de evidência clínica de metástase omental, a biópsia omental não é realizada, dado que a taxa de doença microscópica é pequena. As exceções podem estar na presença de histologia não endometrióide, em que a taxa de metástase omental microscópica pode chegar a 5%. Se as pacientes forem submetidas a mapeamento linfático e dissecação de linfonodo sentinela, a injeção é realizada antes da histerectomia. O momento da injeção é variável com base na preferência do cirurgião e na meta de permitir pelo menos 15 minutos de tempo entre a injeção e o mapeamento (para permitir tempo suficiente para alcançar o linfonodo sentinela), mas menos de uma hora da injeção até a conclusão de dissecação do referido linfonodo (para evitar linfonodos secundários de mapeamento)³¹.

Para mulheres com extensão clinicamente aparente do CE ao colo do útero, o manejo pode incluir (1) histerectomia radical com radioterapia pós-operatória baseada em fatores patológicos, (2) histerectomia extrafascial com radiação pós-operatória ou (3) radioterapia primária seguida de histerectomia extrafascial³¹.

Em pacientes que apresentam evidência clínica ou radiográfica de doença metastática, a cirurgia é tipicamente realizada para estabelecer um diagnóstico definitivo, para paliação de sintomas e sinais de doença e / ou para melhorar os resultados oncológicos. Em geral, esses procedimentos são realizados por meio de

laparotomia através de uma incisão na linha média. A citorredução cirúrgica do CE é tipicamente realizada em mulheres com doença pélvica ou intra-abdominal extrauterina (encontrada no exame intra-operatório ou exame de imagem pré-operatórios) ou em situações em que a doença extra-uterina é encontrada no momento do tratamento cirúrgico inicial. Essa situação é relativamente rara e seria esperada em aproximadamente 5% ou menos de mulheres com CE³¹.

Embora o sistema de estadiamento determine linfadenectomia pélvica e paraaórtica, a abordagem linfonodal permanece controversa. A amostragem linfonodal seletiva é de valor duvidoso, entretanto a linfadenectomia completa deve ser realizada em casos com características de alto risco. Muitas pacientes com câncer de endométrio são obesas ou idosas e com outras condições médicas, e o julgamento clínico se torna necessário para determinar se a extensão para cirurgia completa é segura. Qualquer invasão miometrial profunda ou suspeita radiológica de envolvimento linfonodal é indicação para avaliação retroperitoneal com remoção de qualquer linfonodo suspeito ou aumentado. O registro de linfonodos positivos identifica a população de alto risco e ajuda a guiar o tratamento adjuvante, uma vez que as pacientes com doença estágio III parecem se beneficiar de quimioterapia³⁴.

As indicações para amostragem linfonodal para-aórtica incluem linfonodos aórticos ou ilíacos comuns suspeitos, positividade anexial macroscópica, linfonodos pélvicos grosseiramente positivos e tumores de alto grau mostrando comprometimento de toda espessura miometrial. Pacientes com tumores de células claras, sero-papilífero ou carcinosarcoma também são candidatas à amostragem para-aórtica³⁴.

Para mulheres que são candidatas cirúrgicas com doença aparentemente confinada ao útero, mas nas quais a CMI não é viável (por exemplo, devido ao tamanho excessivo do útero, incapacidade de tolerar forte posição de Trendelenburg ou doença adesiva conhecida), a laparotomia através de uma incisão na linha média é a abordagem cirúrgica apropriada. Em raras circunstâncias, a histerectomia por CE em estágio inicial precoce através de uma incisão transversa (Pfannenstiel, Maylard ou Cherney) pode ser considerada³¹.

Em circunstâncias especiais (por exemplo, pacientes que necessitam de anestesia regional e nos quais a avaliação da cavidade peritoneal não é necessária), a

histerectomia vaginal pode ser considerada para o estadiamento do CE. Nesses pacientes, séries retrospectivas relataram que a histerectomia vaginal está associada a uma baixa taxa de complicações perioperatórias e taxas de sobrevida específica da doença de 5 a 10 anos de 80% ou mais. Além disso, o custo da histerectomia vaginal (com linfadenectomia laparoscópica, conforme necessário) mostrou-se menor do que com histerectomia robótica (com linfadenectomia robótica, conforme necessário)³³.

1.8.4 Terapia Adjuvante

Fatores de risco são utilizados para determinar a indicação da radioterapia adjuvante. A maior parte das mulheres tem baixo risco de recorrência. Doença de baixo risco (estádio I, graus 1 ou 2, sem invasão ou com invasão superficial do miométrio) não necessitam de radioterapia adjuvante, como foi demonstrado em um estudo de coorte dinamarquês com mulheres de baixo risco. Neste estudo, foi observado 96% de sobrevida em cinco anos em pacientes tratadas com cirurgia exclusiva³⁴. Outro estudo, norueguês, que incluiu 621 mulheres submetidas à cirurgia seguida de braquiterapia de cúpula vaginal, mostrou que não houve melhora na sobrevida global, quando adicionada a radioterapia externa, não obstante ter reduzido o risco de recorrência pélvica³⁵.

A radioterapia não está indicada para paciente com tumores graus 1-2 e menos de 50% de invasão miometrial. Também não está indicada para aquelas com apenas um único fator de risco. Para paciente com fatores de risco intermediário alto e no mínimo, dois dos seguintes fatores, idade > 60 anos, invasão miometrial profunda, grau 3, histologia de tumor seroso ou de células claras e invasão do espaço linfovascular, a braquiterapia exclusiva como adjuvância é preferível à radioterapia externa, promovendo excelente controle vaginal sem impactar na qualidade de vida. Nas pacientes com doença de alto risco (3 ou mais fatores de risco, estágio II ou III) o papel da quimioterapia com ou sem radioterapia ainda se encontra em estudo³⁴.

A adição de quimioterapia adjuvante à radioterapia em pacientes com fatores de alto risco melhora a sobrevida livre de progressão, mas benefícios na sobrevida global não estão comprovados. Para pacientes em estágio inicial, de doença de alto risco, a quimioterapia adjuvante deve ser considerada apenas dentro de ensaios clínicos.

Esta proposta terapêutica é superior à radioterapia de abdômen total para pacientes com doença estágio III e doença abdominal com nódulos residuais menores que 2 cm de diâmetro³⁴.

Terapia com progestágenos foi amplamente prescrita no passado, mas uma metanálise de seis estudos randomizados, envolvendo ao todo 3.339 mulheres, indicou que não há benefícios na sobrevida com o uso de terapia adjuvante com progestágenos no câncer de endométrio. Um estudo randomizado subsequente com 1.012 mulheres também não conseguiu demonstrar nenhum benefício na sobrevida com progestágenos³⁴.

1.8.5 Considerações Especiais

O diagnóstico do carcinoma endometrial pós-histerectomia pode apresentar alguns problemas no seu manejo, principalmente se os anexos não foram removidos. Essa situação é mais frequentemente proveniente após histerectomia vaginal por prolapso pélvico. As recomendações para a terapia pós-operatória são baseadas nos fatores de riscos para doença extrauterina, com base no grau histológico e na profundidade de invasão miometrial. Indivíduos com neoplasia grau 3, invasão miometrial profunda ou invasão do espaço linfo-vascular são candidatas à cirurgia adicional para remover os anexos, ou radioterapia externa adjuvante. Pacientes com neoplasia grau 1 ou 2, com invasão miometrial mínima e sem envolvimento do espaço linfo-vascular geralmente não requerem tratamento adicional³⁴.

Obesidade mórbida e doença cardiopulmonar grave por exemplo, são normalmente os fatores que definem as pacientes com câncer endometrial como clinicamente inoperáveis. Braquiterapia uterina pode chegar a taxas de cura em mais de 70% e pode ser associada com radioterapia externa na presença de fatores prognósticos sugestivos de alto risco para envolvimento linfonodal. Radioterapia primária para estágio I e II do adenocarcinoma endometrial promove controle da doença, com menos de 16% das pacientes apresentando recorrência. Para pacientes com lesão bem-diferenciada, contraindicações à anestesia geral e que não são apropriadas à radioterapia, podem ser usadas altas doses de progestágenos³⁴.

O diagnóstico do câncer endometrial em pacientes jovens, durante a vida reprodutiva deve ser firmado com cautela, visto que esta malignidade é incomum em mulheres abaixo dos 35 anos, e ainda, o carcinoma endometrial grau 1 pode ser confundido com hiperplasia atípica. Nestas mulheres, devem ser pesquisadas condições relacionadas a aumento nos estrógenos, como tumores de células da granulosa, ovários policísticos ou obesidade. Progestágenos, como o acetato de megestrol (160mg/dia) ou acetato de medroxiprogesterona (500mg/dia) podem ser apropriados nestas condições, quando existe desejo em preservar a fertilidade. A segurança desta abordagem tem sido relatada em um grande número de estudos para adenocarcinoma endometrial grau 1 e hiperplasia atípica. Lesões que podem gerar dúvidas devem ser avaliadas por um patologista experiente. Mesmo a literatura descrevendo resultados bem-sucedidos, recorrências fatais do câncer endometrial, após uma abordagem conservadora, já foram relatadas, e a histerectomia deve ser recomendada após a prole estar definida. Preservação ovariana em paciente com adenocarcinoma endometrial grau 1 restrito ao endométrio não esteve associada com aumento na mortalidade relacionada ao câncer, na maior amostra avaliada³⁶.

1.8.6 Seguimento

As razões convencionais para o seguimento de pacientes tratadas de câncer estão relacionadas com proporcionar tranquilidade, diagnóstico precoce de recorrência e coleta de dados. No geral, cerca de 75% das recorrências são sintomáticas e 25% são assintomáticas, e nem a sobrevida global, nem a sobrevida livre de doença, tiveram aumento nos casos diagnosticados na fase assintomática, isso em relação aos casos detectados na presença de manifestações clínicas. A maioria das recorrências (entre 65% e 85%) é diagnosticada dentro dos três primeiros anos após o tratamento primário e 40% das recorrências são locais. O uso rotineiro do Papanicolaou (citologia) e de raios-X de tórax não é custo-efetivo. Em pacientes não irradiadas, existe um forte argumento para o acompanhamento regular, visando detectar recorrência vaginal o mais precoce possível, devido à alta taxa de cura com a radioterapia³⁷.

O aconselhamento das pacientes e o seguimento também devem considerar que estas pacientes estão sob risco de outros tumores primários, além de seu cancer endometrial. A taxa estimada da incidência da síndrome de Lynch numa população

não selecionada de câncer endometrial é de 3% a 6%. Rastreamento patológico de rotina para deficiências no “*mismatch repair*” nas amostras de câncer endometrial, de modo semelhante ao câncer colorretal, tem sido recomendado. Um estudo recente mostrou que sobreviventes do câncer endometrial têm um aumento de três vezes no risco de um segundo câncer em comparação à população similar. Isso se deve principalmente a fatores no estilo de vida e à suscetibilidade genética³⁸.

1.8.7 Recorrência

Recorrências locais são tratadas preferencialmente com cirurgia, irradiação ou combinação de ambas, dependendo da terapia primária aplicada. O rastreamento para metástases a distância deve ser realizado antes de se decidir pelo tratamento curativo. Com o aumento de pacientes tratadas com cirurgia exclusiva, a radioterapia fornece uma estratégia efetiva de tratamento em casos de recorrência vaginal ou pélvica central. A combinação de radioterapia externa e braquiterapia, preferencialmente guiadas por imagem, é usualmente mandatória. Grandes recorrências devem ser avaliadas quanto à excisão, seguida de radioterapia. Cirurgia extensa pode ser justificada, sobretudo em paciente previamente irradiada. Os resultados da exenteração pélvica em casos adequadamente selecionados são semelhantes aos obtidos no câncer de colo³⁴.

Pacientes com recorrência não localizada são candidatas à terapia com progestágenos (acetato de medroxiprogesterona 50-100mg, três vezes ao dia ou acetate de megestrol 80mg, duas a três vezes ao dia). A terapia com progestágenos é mantida enquanto a doença estiver estabilizada ou em remissão. Resposta clínica máxima, quando observada, não costuma durar mais que três meses após o início da terapia. Quimioterapia baseada em platina (cisplatina e doxorubicina ou carboplatina e paclitaxel) tem sido recomendada a pacientes com doença avançada ou recorrente, sem possibilidade de cura através de cirurgia e/ou radioterapia. Terapias-alvo estão sendo avaliadas em diversos estudos em andamento³⁴.

1.9 PROGNÓSTICO

A variável mais importante e significativa no prognóstico é o estágio da doença. Mas, há muitos outros fatores individuais que afetam o desfecho, quanto a recorrência e sobrevida, conforme apresentado na tabela 9²⁹. Os fatores de pior prognóstico são os tipos histológicos serosopapilíferos, células claras e os tumores G3 (pouco diferenciados), que apresentam invasão miometrial profunda, invasão cervical, invasão do espaço vascular, citologia peritoneal positiva e invasão anexial²⁸.

Tabela 9 – Variáveis prognósticas no carcinoma endometrial
Idade
Tipo histológico
Grau
Invasão miometrial
Invasão do espaço linfovascular
Invasão istmo-cervical
Envolvimento anexial
Metástase linfonodal
Disseminação na cavidade abdominal
Tamanho do tumor
Presença ou não de receptores hormonais
DNA ploidia/índice proliferativo
Genética tumoral/marcadores tumorais

Tabela 9 – Variáveis prognósticas no carcinoma endometrial. Fonte: Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

A taxa de sobrevivência está fortemente correlacionada com o estágio da doença quando do diagnóstico, sendo de cerca de 96% para o estágio I e reduzindo drasticamente para 17% no estágio IV. Os tumores não endometrióides são responsáveis por mais de 50% das mortes e recorrências entre os carcinomas endometriais²⁸.

A citologia peritoneal positiva geralmente está associada com outros fatores de mau prognóstico. Quando não está associada com outra evidência de doença extrauterina e nem com outros fatores de mau prognóstico, não tem efeito significativo na recorrência e sobrevida. Mas, em caso contrário, na presença das associações ominosas, há aumento da possibilidade de metástase à distância, bem como da recorrência intraperitoneal do carcinoma, o que é significativo na sobrevida.

O tratamento adjuvante com diversas abordagens, indicado pela constatação de citologia positiva, não demonstrou benefício²⁹.

Quanto às metástases linfonodais, no estágio IA G1 há menos de 5% de metástases e no estágio IB G2 e G3 há entre 5% e 9% de linfonodos pélvicos positivos e 4% de para-aórticos. Porém quando se trata de tumor G3 com invasão miometrial profunda e/ ou doença extrauterina ocorre entre 20% até 60% de metástases linfonodais pélvicas e 10% a 30% de para-aórticas²⁸.

Desde 1988, quando a FIGO introduziu a linfadenectomia, a finalidade era determinar o prognóstico da paciente. Mas, também desde essa época passaram a existir questionamentos quanto à extensão da linfadenectomia, sua indicação e risco-benefício na sua realização. Apesar disso, nos EUA e na Austrália a linfadenectomia vem sendo realizada em larga escala²⁸.

O estudo randomizado (ASTECA) do UK Medical Research Council mostrou não haver diferença significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida total ao comparar pacientes no estágio I submetidas à linfadenectomia pélvica ou apenas histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral sem linfadenectomia. As submetidas à linfadenectomia apresentaram maior taxa de complicações pós-operatórias, porém se detectou maior incidência de doença avançada, com estágio IIIc. A invasão do espaço vascular e o comprometimento dos linfonodos pélvicos são fatores de risco independentes para metástase em linfonodos para-aórticos, ocorrendo entre 30% e 50% de positividade dos linfonodos para-aórticos nessas condições. Positividade não escalonada é pouco frequente³⁹.

O United States National Cancer Institute's database (Surveillance, Epidemiology and End Results program) avaliou 39.306 pacientes em estudo retrospectivo comparando 12.333 pacientes submetidas à linfadenectomia e 27.063 sem linfadenectomia e observou aumento da sobrevida nas mulheres com carcinomas endometriais de médio e alto risco submetidas ao procedimento⁴⁰.

Desde que o estadiamento da FIGO de 1988, atualizado em 2009, no qual a metástase linfonodal foi categorizada em estágio IIIc, subdividido em IIIc1 para linfonodos pélvicos e IIIc2 para linfonodos para-aórticos, sugere-se realizar a

linfadenectomia pélvica nas pacientes em estádios iniciais e a para-aórtica nas portadoras de tumores de alto risco de metástases linfonodais, especialmente na presença de linfonodos pélvicos positivos, desde que apresentem condições clínicas de operabilidade²⁸.

2 OBJETIVO

Alertar e conscientizar o médico ginecologista sobre a importância da propedéutica adequada do sangramento uterino anormal. Queixa comum nas consultas ginecológicas, o sangramento vaginal deve ser adequadamente investigado, não apenas no período pós-menopausal, mas também durante o menacne, com detecção de lesões precursoras, permitindo assim um diagnóstico precoce da neoplasia endometrial.

Para ilustrar tamanha importância, feito um relato de caso de uma paciente assistida no Hospital Universitário Antonio Cassiano Moraes com adenocarcinoma de endométrio, em paciente fora da faixa etária de maior incidência do adenocarcinoma endometrial.

Conscientizar o médico da importância de conhecer a doença, fatores de risco, diagnósticos diferenciais e alternativas de tratamento disponíveis, permitindo assim um diagnóstico e tratamentos precoces, aumentando as taxas de sobrevivência e de qualidade de vida.

3 METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa para revisão bibliográfica em bases de dados eletrônicos nacionais e internacionais, incluindo SciELO, PUBMED, Up to Date, a partir da seguinte combinação de descritores: *endometrial neoplasms, uterine hemorrhage, adenocarcinoma*. Em seguida, foi realizado um relato de caso coletado na enfermaria de Ginecologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Na medida em que a pesquisa prosseguia, referências bibliográficas importantes, citadas nos documentos já pesquisados, também foram consultadas. Foram selecionados estudos publicados desde os primeiros relatos até os dias atuais, relevando-se aqueles que contivessem maior valor informativo, contribuindo para os objetivos deste trabalho.

4 RELATO DE CASO

A.M.F, feminino, 35 anos, nuligesta, solteira, parda, do lar, obesa, IMC 32,5kg/m², natural de Vitória e residente em Cariacica - ES. Admitida no plantão da Maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes por transferência do Pronto-Atendimento de Itacibá-Cariacica com quadro de anemia importante (Hb de 5,1 em 03/05/17 e de 4,1 em 04/05/17) e metrorragia há 15 dias, com histórico de leiomioma uterino diagnosticado há 3 anos (sem nenhum exame de imagem para comprovação), em uso de Diane 35® (2,0 mg de acetato de ciproterona + 0,035 mg de etinilestradiol) de forma irregular e sem acompanhamento ginecológico por desejo de fertilidade e medo de ser submetida a histerectomia. Nenhuma outra queixa referente aos outros sistemas foi significativa. O abdômen era flácido e doloroso a palpação profunda em andar inferior de abdomen, com útero palpável 2cm acima da cicatriz umbilical, de consistência endurecida, sem sinais de ascite ou adenomegalia evidentes.

História ginecológica/obstétrica: menarca aos 10 anos, ciclos menstruais irregulares. Nuligesta. Em uso de Diane 35® de forma irregular, sem acompanhamento ginecológico há 4 anos.

História patológica pregressa: hipertensa crônica, nega outras comorbidades. Fazia uso de Losartana 100mg/dia, sem acompanhamento cardiológico. Nega antecedentes cirúrgicos.

História psicossocial: negava etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, alergias ou vícios. Sedentária. História familiar: negava doenças hereditárias ou casos semelhantes na família.

A paciente foi inicialmente estabilizada do ponto de visto hematológico, recebendo dois concentrados de hemáceas no dia da admissão (06/05/17) e mais dois concentrados no segundo dia (07/05/2018), com estabilização dos parâmetros hematimétricos.

Iniciou-se então a propedêutica para investigação do sangramento uterino anormal. No dia 08/05/2017 foi realizado USG de abdome e transvaginal que evidenciou útero

em AVF, de forma normal e dimensões aumentadas, medindo 17,1 x 7,9 x 12,8 cm, volume de 909 cm³. Miométrio heterogêneo com áreas de hiperrefrigência em parede posterior. Não foram observadas imagens nodulares que possam sugerir mioma. Endométrio medindo 16,2 mm de basal anterior a posterior. Em fossa ilíaca direita, em topografia ovariana, medindo 5 x 3,4 x 3,9 cm, com volume de 36,1 cm³, podendo representar ovário de dimensões aumentadas. Na fossa ilíaca esquerda, em topografia ovariana, imagem de textura sólida, medindo 5,2 x 3,3 x 4,3 cm, com volume de 39,7 cm³, podendo representar ovário de dimensões aumentadas. Fundo de saco posterior livre. HD: adenomiose e miomatose. Sugere realização de RNM da pelve.

Paciente permaneceu internada e no dia 15/05/17 foi submetida à Ressonância Nuclear Magnética de pelve (Figura 9) que evidenciou: utero em AVF com volume aumentado a custa de volumosa formação infiltrativa endometrial, com sinal heterogeneo, com dimensões de 13,5 x 13,2 x 8 cm, com volume estimado de 740 cm³. OD: 4,9 x 3,7 x 4,6 (43 cm³), OE: 4,2 x 4,3 x 4,4 (41 cm³). Endométrio: 72 mm. Colo uterino anatomico e estroma fibroso de configuração preservada. Não há evidencias de linfonodomegalias e liquido livre na cavidade pélvica. Conclusão: volumosa formação infiltrativa heterogenea endometrial determinando aumento das dimensões uterinas, sem plano de clivagem com o miométrio e sem sinais de comprometimento/ extensão extrauterina, cujo diagnostico diferencial deverá incluir as possibilidades de sarcoma endometrial, carcinoma de endométrio ou lesão de outra natureza. Correlacionar com estudo anatomopatológico. Ovários de aspecto micropolicístico.

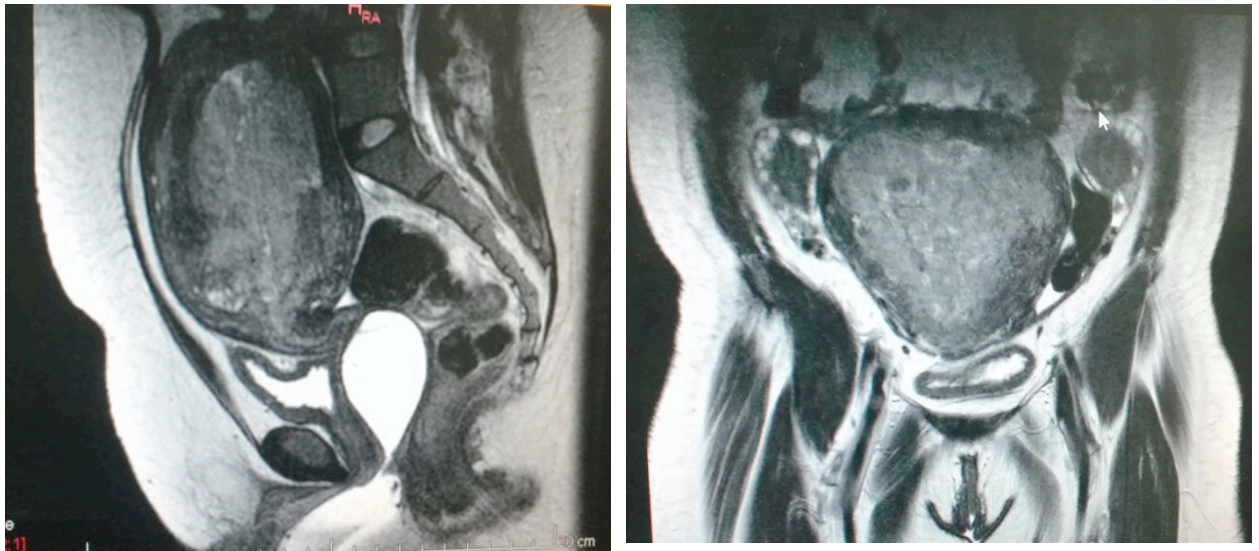


Figura 9: RNM da pelve: volumosa formação infiltrativa endometrial

No dia 17/05/2018 a paciente foi encaminhada ao Centro Obstétrico e submetida à Histeroscopia diagnóstica/cirúrgica + curetagem uterina, em que foi observado endométrio espessado difusamente, com lesões polipóides friáveis, amolecidas e com vascularização atípica (sugestivas de malignidade). Lesão endurecida em parede anterior, com vascularização atípica e friável, sugestiva de mioma degenerado/malignidade. Realizado biópsias dirigidas pela histeroscopia e biópsia orientada (curetagem uterina) e encaminhado material para anatomopatológico, que apresentou como resultado anatomopatológico o diagnóstico de adenocarcinoma endometriode viloso-glandular.

Realizado ainda, por orientação do cirurgião oncológico do serviço, como complementação da propedêutica para o estadiamento da paciente os exames de Radiografia de tórax e Ressonância Nuclear Magnética de Abdome Superior (tomógrafo do Hospital em manutenção), sem evidências de lesões metastáticas.

Em 08/06/2017 foi encaminhada ao Centro Obstétrico e submetida a laparotomia exploradora xifopubiana, sem evidências de implantes intracavitários. Evidenciado útero aumentado de tamanho e ovários notadamente aumentados (cerca de 6 cm cada). Não foi evidenciado comprometimento vesical ou tumoração que ultrapassasse a serosa uterina. Realizado histerectomia tipo I + ooforectomia bilateral, com inclusão em bloco de vasos gonadais desde sua inserção, bilateralmente. Realizado fechamento de cúpula vaginal parcial. Procedido com a linfadenectomia pélvica e paraaórtica, sem intercorrências. Ao exame de congelação: útero com infiltração macroscópica mais de 50% do miométrio, sem

ultrapassar serosa. Ovários sugestivos de hipertrofia de células de Leydig, sugerindo ser esta a justificativa para o hiperestrogenismo.

A paciente evolui bem no pós-operatório, sem intercorrências, recebendo alta hospitalar no quinto dia pós-operatório. O resultado do anatomopatológico evidenciou adenocarcinoma de endométrio tipo endometrióide viloglandular, Grau 1, invasão de 70% da espessura miometrial, invasão vascular angiolímfática não observada. Colo uterino, trompas direita e esquerda, ovários direito e esquerdo livres de comprometimento neoplásico. Lavado peritoneal diagnóstico negativo. Margens cirúrgicas livres.

Em avaliação com a Oncologia Clínica, paciente estadiada de acordo com o estadiamento cirúrgico do carcinoma de endométrio – FIGO, como IB, Grau I, sem indicação de quimioterapia/ radioterapia adjuvante. Também avaliada no ambulatório de climatério devido queixas de fogachos intensos, tendo recebido prescrição de Primogyna®2mg (valerato de estradiol), com melhora dos sintomas. Paciente permanece em acompanhamento no ambulatório de Oncoginecologia do serviço, sem evidências de recidiva da doença até o momento.

5 DISCUSSÃO

No caso descrito, observamos a apresentação clínica mais comum do adenocarcinoma de endométrio, com sangramento uterino anormal como sintoma chave para a suspeição diagnóstica. Em 90% dos casos, o sangramento uterino reconhecido pelas mulheres como anormal está presente. Se diagnosticado logo após o início do sintoma em mais de 75% das pacientes, a doença estará restrita ao útero, portanto em estágio inicial, com prognóstico favorável e taxas elevadas de sobrevida global (80% a 85%) no período de cinco anos²⁸.

Dos fatores de risco associados ao CE, a paciente apresentou a menarca precoce, a nuliparidade, a obesidade e a hipertensão arterial. Também pode-se aventar a hipótese de anovulação crônica, visto os ciclos menstruais irregulares. A obesidade é um fator de risco importante nas pacientes em uma idade jovem (<45 anos de idade), visto que um IMC mais alto está associado ao desenvolvimento de CE nesta faixa etária. Uma explicação para o papel da obesidade no CE é que as mulheres

obesas têm altos níveis de estrogênio endógeno devido à conversão da androstenediona em estrona e a aromatização dos andrógenos ao estradiol, ambos ocorrendo no tecido adiposo periférico¹⁷.

O resultado do anatomopatológico com o diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio tipo endometrióide vai de encontro à literatura. A histologia endometrióide é o tipo mais comum de CE, representando 75 a 80% dos casos. Esses tumores são estimulados pelo estrogênio e a paciente apresentava evidências clínicas de hiperestrogenismo comprovada pela avaliação ovariana, sugestiva de hipertrofia de células de Leydig, sugerindo ser esta a justificativa para o hiperestrogenismo.

Um fator destoante do esperado, foi a idade da paciente. A idade média de diagnóstico do câncer de útero nos EUA é de 62 anos, sendo que apenas 7% dos casos entre 2005 a 2009, foram em paciente com menos de 44 anos⁷. Nessa faixa etária a hemorragia uterina anormal persistente ocorre no contexto de uma história de exposição ao estrogênio sem oposição, como acontece em pacientes com obesidade e anovulação crônica, diagnósticos presentes no caso. A maior parte dos casos diagnosticados nestas mulheres mais jovens, são, contudo, neoplasias bem diferenciadas e em estádios precoces (como o caso da paciente relatado) com um prognóstico excelente⁴².

O tratamento conservador do carcinoma do endométrio G1 em estágio clínico I em mulheres jovens que desejam preservar a fertilidade é geralmente aceito como uma alternativa de curto prazo até ao tratamento cirúrgico definitivo. As doentes devem ser criteriosamente selecionadas com base no grau de diferenciação do tumor G1 e tipo histológico endometrióide, no estágio avaliado em RM sem invasão do miométrio e na ausência de invasão linfovascular, e devem ser devidamente informadas de que o tratamento adequado nestas situações é a histerectomia total com anexectomia bilateral, devendo estar dispostas a aceitar os riscos inerentes ao tratamento conservador⁴².

A paciente não foi candidata ao tratamento conservador, visto que o exame de RNM da pelve evidenciou volumosa formação infiltrativa heterogenea endometrial, e em decisão conjunta com a equipe assistente foi optado pelo tratamento cirúrgico.

A proposta cirúrgica da paciente foi de acordo com o tratamento recomendado para o CE que é a cirurgia padrão (histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral). Também foi submetida à linfadenectomia pélvica e paraaórtica. Embora o sistema de estadiamento da FIGO determine linfadenectomia pélvica e paraaórtica, a abordagem linfonodal permanece controversa. Nas pacientes diagnosticadas com carcinoma endometrial em estágio inicial, a realização da linfadenectomia pélvica associada à cirurgia-padrão, permite a realização de um estadiamento mais adequado, por tornar possível a maior detecção de metástases para linfonodos. Não demonstra, contudo, melhora na sobrevida global ou redução na taxa de recorrência²⁸.

Após avaliação com a Oncologia Clínica, a paciente foi estadiada de acordo com o estadiamento cirúrgico do carcinoma de endométrio – FIGO, como IB, Grau I, sem indicação de quimioterapia/ radioterapia adjuvante. Esta conduta, também foi adequada de acordo com a literatura visto que, a radioterapia não está indicada para paciente com tumores graus 1-2 com apenas um fator de alto risco (invasão de 70% da espessura miometrial, sem invasão vascular angiolinfática associada).

O emprego da radioterapia adjuvante em pacientes com carcinoma endometrial estágio inicial, demonstra redução nas recorrências locorregionais, entretanto sem influenciar na sobrevida. Em virtude dos eventos adversos relacionados com o emprego da radioterapia adjuvante, esta não deve ser o tratamento de escolha para impedir apenas a recidiva local, não estando, portanto, indicada em carcinomas iniciais na ausência de fatores de risco para metástases²⁸.

6 CONCLUSÃO

Queixa comum nas consultas ginecológicas, o sangramento vaginal deve ser adequadamente investigado, não apenas no período pós-menopausal, mas também durante o menacne, com detecção de lesões precursoras, permitindo assim um diagnóstico precoce da neoplasia endometrial. O caso enfatiza a relevância da investigação do sangramento uterino anormal, sobretudo, por se tratar de paciente fora da faixa etária de maior incidência do adenocarcinoma endometrial

É importante reiterar a importância da prevenção primária do CE, que se assenta no controle de peso, o estímulo à prática de exercícios físicos e o adequado manejo da hipertensão arterial e do diabetes, visto que a prevenção secundária, com rastreio do CE não é exequível, por não existir um teste aceitável, em termos de custo/benefício e fiabilidade, que permita a redução da incidência e mortalidade por esta neoplasia.

Em suma, apresentamos um caso de adenocarcinoma de endométrio em paciente fora da faixa etária de maior incidência da patologia, que o fator chave para o diagnóstico foi a adequada investigação do sangramento uterino anormal. Um sintoma isolado que pode passar despercebido de acordo com o nível educacional da paciente ou do profissional de saúde que presta o atendimento. Em um tempo que tanto falamos sobre prevenção primária, secundária e terciária, lembrar fundamentos simples que possibilitam a detecção precoce de muitas doenças é decisivo, ainda mais quando se trata do CE, cujo prognóstico tem íntima relação com o diagnóstico precoce.

No que diz respeito à saúde pública, o câncer de endométrio é uma doença com baixa letalidade e altas proporções de sobrevida se diagnosticado precocemente e apresenta fatores de risco passíveis de intervenção e é imprescindível o empenho em estratégias voltadas ao diagnóstico precoce do câncer de corpo do útero.

Com base nos dados expostos anteriormente e no relato do caso, é possível concluir que a queixa de sangramento uterino anormal faz parte prática clínica diária do ginecologista e pode afetar negativamente aspectos físicos, emocionais, sexuais e profissionais, piorando a qualidade de vida das mulheres e ser a apresentação de de

doenças clinicamente graves, com a neoplasia de endométrio, que exigem abordagem diagnóstica e conduta terapêutica imediatas e adequadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves LC, Rodrigues RN. Determinantes da autopercepção de saúde entre idosos do município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2005; 17(5-6): 333-341.
2. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
3. Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report*. Lyon: Iarc; 2008.
4. Stewart, B. W.; Wild, C. P. (Ed.). *World Cancer Report: 2014*. Lyon: IARC, 2014.
5. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, Genève, v. 136, n. 5, p.359-386, 2015.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10 set. 2018.
7. Chen, Lee-may; Berek, J.S. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors. Julho, 2017 - Up To Date.
8. American Cancer Society. (Homepage na Internet). Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html>
9. Canadian Cancer Society. *Canadian cancer statistics 2017*. Toronto, 2017. Disponível em <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/uterine>
10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
11. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
12. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
13. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.
14. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.

15. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739.
16. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
18. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29:2247.
19. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: R263.
20. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
21. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
22. Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:397.
23. Margaret M Steinhoff, MD. Endometrial carcinoma: Histopathology and pathogenesis. *Maio*, 2018- Up To Date.
24. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150.
25. Committee opinion no. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1538.
26. Chen, Lee-may; Berek, J.S. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis. *Outubro*, 2018 - Up To Date.
27. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197. Reaffirmed 2016.
28. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Manual de Orientação Ginecologia Oncológica, 2010.
29. Primo, W. Q.S.P. et al. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia Obstetrícia de Brasília. Segunda edição. Brasília, 2017.
30. Berek JS (ed.) Berek & Novak's Gynecology. Fifteenth edition. 2012.

31. Cohn, D.E. Endometrial carcinoma: Staging and surgical treatment. Julho, 2018 - Up To Date.
32. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86:28.
33. Beck TL, Morse CB, Gray HJ, et al. Route of hysterectomy and surgical outcomes from a statewide gynecologic oncology population: is there a role for vaginal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:348. e1.
34. F. Amant et al. FIGO CANCER REPORT 2015. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 131 (2015) S96–S104
35. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):419–27.
36. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;101(3):785–94.
37. Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997;157(7):879 - 86.
38. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbar E, Jurgensliemk-Schulz M, Jobsen JJ, et al. No increased risk of second cancer after radiotherapy in patients treated for rectal or endometrial cancer in the randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol* 2015;33(15):1640–6.
39. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125-36.
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; 100:1707-16.
41. Kumar, V.; Abbas, A.; Fausto, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
42. Pereira, J. S, et al. Preservação da Fertilidade em Mulheres Jovens com Carcinoma do Endométrio. A Propósito de um Caso Clínico. *Gazeta Médica* nº3, Vol. 4, julho/setembro, 2017.