

**ESTADIAMENTO LOCORREGIONAL DO CÂNCER DE
ENDOMÉTRIO: ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

CAMILA SILVA BOAVENTURA

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Doutor
em Ciências.**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr Almir Galvão Vieira Bitencourt

**Co-orientadores: Dr Rubens Chojniak, Dr
Glauco Baiocchi Neto**

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Boaventura, Camila Silva

Estadiamento do câncer de endométrio: acurácia diagnóstica da ressonância magnética / Camila Silva Boaventura - São Paulo, 2019.

69p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores: 1. Neoplasias do Endométrio/Endometrial Neoplasms.
2. Imagem por Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Imaging.
3. Estadiamento de Neoplasias/Neoplasm Staging. 3. Prognóstico/
Prognosis. 4. Sobrevivência/Survivorship.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Ana Meyre e Aroldo**. Meus exemplos de amor e dedicação incondicional, sempre se doando e renunciando aos seus próprios sonhos para que eu e meus irmãos pudéssemos realizar os nossos. Vocês me ensinaram a viver com dignidade, afeto e sabedoria ao iluminar meus caminhos para que eu pudesse percorrê-los sem medo.*

*Aos meus irmãos, **Natália e Danilo**, pelo carinho, companherismo, incentivo e compreensão pela ausência.*

AGRADECIMENTOS

À **Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente**, pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao **Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt**, a quem admiro como profissional, por sua orientação, amizade e confiança durante estes anos de trabalho e convivência. Agradeço pela sua paciência, sabedoria, dedicação e generosidade, fundamentais para que eu pudesse aprender e desenvolver este trabalho. É um prazer tê-lo como amigo e mentor.

Ao **Dr. Rubens Chojniak**, pelo exemplo de profissional, por sua orientação, convívio e incentivo na viabilização e execução do trabalho. Agradeço pelos seus sábios conselhos pessoais e profissionais. É um prazer tê-lo como chefe e parceiro de trabalho.

Ao **Dr. Glauco Baiocchi Neto**, pela orientação, apoio e desprendimento em ajudar a desenvolver o trabalho. Agradeço pela generosidade e confiança, incentivando o encaminhamento das pacientes para a realização dos exames, estes fundamentais para a realização do projeto.

Aos **colegas** do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, pela convivência diária, suporte e compreensão. Em especial aos meus queridos colegas e amigos pelo apoio e contribuições, Dra Paula Nicole Barbosa, Dra Miriam Brites, Dra Maria Fernanda Arruda e Dr Gustavo Mendes. A experiência de uma produção compartilhada nesse espaço foi enriquecedora.

À **equipe de biomédicos, enfermagem, administrativo e residentes** do Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, por me ajudarem a agendar e executar os exames de imagem com maestria.

Aos **médicos** do Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C. Camargo Cancer Center, por apoiarem e colaborarem ativamente na realização deste projeto.

Aos **meus pais**, Ana Meyre e Aroldo, meus amigos, conselheiros e confidentes, por todo o suporte para que eu pudesse me dedicar a este

trabalho. Obrigada por serem a base da minha formação pessoal e profissional e não medirem esforços para que pudesse seguir sempre!!! Vocês são meu TUDO!!!!

Aos **meus irmãos**, Natália e Danilo, agradeço pelo amor, cuidado e caminharem sempre comigo. Com vocês me sinto mais viva!!!

À **toda minha família**, meu porto seguro, que mesmo longe continuam me presenteando com seu carinho e preocupação.

Aos **meus amigos**, Flavinha, Wagner e Maurício, pelo carinho e apoio. Vocês alegram meu dia-a-dia, me ouvem e me aconselham. Sem vocês minha vida e meu trabalho não seriam tão prazerosos. Obrigada por compartilharem a vida de vocês e de suas famílias comigo!!!

Aos meus muitos outros **amigos**. Seria impossível citar cada um de vocês!!!!

Aos **queridos pacientes** que participaram deste estudo, colaboradores fundamentais para que os resultados fosse obtidos. Meu especial e sincero agradecimento.

RESUMO

Boaventura CS. **Estadiamento do câncer de endométrio: acurácia diagnóstica da ressonância magnética.** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objetivo Principal: Avaliar a acurácia da ressonância magnética (RM) no estadiamento locorregional de pacientes com câncer de endométrio e correlacionar os achados da RM com recidiva e sobrevida livre de doença.

Material e Métodos: Estudo de corte transversal, observacional, unicêntrico, com coleta prospectiva dos dados. Foram estudadas 80 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de endométrio, submetidas à RM para o estadiamento locorregional pré-cirúrgico e acompanhadas no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017. As imagens da RM foram avaliadas individualmente e correlacionadas com os achados histopatológicos. **Resultados:** A idade das pacientes variou entre 34 e 85 anos, com média de 62,7 anos (DP: 9,8 anos, mediana: 63 anos). O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma endometrióide, presente em 60 casos (75%). O tamanho do tumor avaliado pela RM teve boa concordância com o tamanho avaliado pelo anatomopatológico (CC = 0,953). Houve boa correlação do grau de invasão miometrial nas diferentes sequências de RM, sendo que a sequência ponderada em difusão (DWI) foi a que apresentou maior concordância com o anatomopatológico (kappa= 0,772). O protocolo reduzido da RM (sequências T2 e DWI) apresentou acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade semelhantes ao protocolo completo (sequências T2, DWI e pós-contraste) para detecção da invasão miometrial. Houve forte concordância entre o estadiamento pela RM

e o estadiamento anatomopatológico, com coeficiente Kappa de 0,822 e acurácia de 86,9%. Durante este período de seguimento médio de quase 2 anos (DP: 8,6 meses, mediana: 24,6 meses), 8 mulheres (10%) tiveram recidiva de doença e três morreram (3,8%). O tamanho do tumor foi o único achado da RM que apresentou correlação com sobrevida livre de doença (HR: 1,057; IC95: 1,018-1,099; $p=0,004$). **Conclusões:** O estadiamento locorregional de pacientes com câncer de endométrio pela RM apresentou boa correlação com o estadiamento anatomopatológico cirúrgico no presente estudo. Dentre as sequências da RM, a DWI demonstrou melhor acurácia diagnóstica na avaliação da invasão miometrial. O tamanho do tumor avaliado na RM apresentou correlação com sobrevida livre de doença.

Descritores: Neoplasias do Endométrio. Imagem por Ressonância Magnética. Estadiamento de Neoplasias. Prognóstico. Sobrevivência

SUMMARY

Boaventura CS. **[Staging of endometrial cancer: magnetic resonance diagnostic accuracy]**. São Paulo, 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Objective: To evaluate the accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in the locoregional staging of patients with endometrial cancer and to correlate MRI findings with relapse and disease-free survival. **Material and Methods:** This cross-sectional, observational, unicentric study with prospective data collection included 80 patients with histological diagnosis of endometrial cancer submitted to MRI for pre-surgical locoregional staging and treated at the A.C.Camargo Cancer Center from October 2015 to September 2017. MRI images were evaluated individually and correlated with histopathological findings. **Results:** Patients' age ranged from 34 to 85 years, with a mean of 62.7 years (SD: 9.8 years, median: 63 years). The most common histological type was endometrioid adenocarcinoma, present in 60 cases (75%). The size of the tumor evaluated by MRI had good concordance with the size evaluated by pathology (CC = 0.953). There was a good correlation of the degree of myometrial invasion in the different MRI sequences, and the diffusion-weighted imaging (DWI) was the one that presented the greatest concordance with the anatomopathological (kappa = 0.772). The reduced MRI protocol (T2 and DWI sequences) showed diagnostic accuracy, sensitivity and specificity similar to the complete protocol (T2, DWI and post-contrast sequences) for detection of myometrial invasion. There was a strong agreement between MRI and anatomopathological staging, with a Kappa coefficient of 0.822 and an accuracy of 86.9%. During a mean follow-up of almost 2 years (SD: 8.6 months, median: 24.6 months), 8 women (10%) had disease recurrence and three died (3.8%). Tumor size was the only MRI finding that correlated with disease-free survival (HR: 1.057, 95% CI: 1.018-1.099, p = 0.004)

Conclusions: The locoregional staging of patients with endometrial cancer by MRI showed a good correlation with surgical histopathologic staging in the present study. Among the MRI sequences, DWI showed on exhibited a better diagnostic accuracy in the evaluation of myometrial invasion. Tumor size assessed on MRI showed correlation with disease-free survival.

Key words: Endometrial Neoplasms. Magnetic Resonance Imaging. Neoplasm Staging. Prognosis. Survivorship.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens da RM em paciente com adenocarcinoma endometrióide com invasão miometrial >50% e comprometimento cervical	20
Figura 2	Imagens da RM em paciente com adenocarcinoma endometrióide com invasão miometrial <50%.	21
Figura 3	Correlação de Invasão miometrial >50% entre a RM e o anatomopatológico em paciente com adenocarcinoma endometrióide	22
Figura 4	Correlação de Invasão miometrial <50% entre a RM e o anatomopatológico em paciente com adenocarcinoma endometrióide	22
Figura 5	Avaliação da concordância entre o tamanho do tumor pelo anatomopatológico e pela RM	31
Figura 6	Curva de Sobrevida por Tamanho do Tumor	46
Figura 7	Curva de Sobrevida por Relação T2	46
Figura 8	Curva de Sobrevida por Relação T1	46
Figura 9	Curva de Sobrevida por ADC	46

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Correlação do estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio (FIGO 2009) com estadiamento pela RM.....	23
Tabela 1	Fatores associados ao câncer de Endométrio	27
Tabela 2	Achados da RM	28
Tabela 3	Achados histopatológicos e IHQ das peças cirúrgicas.....	30
Tabela 4	Concordância entre o grau de invasão miometrial pelas diferentes sequências da RM com o anatomopatológico.....	32
Tabela 5	Acurácia das sequências de RM para predizer invasão e invasão profunda do miométrio	33
Tabela 6	Concordância entre o grau de invasão miometrial entre o protocolo completo da RM e o protocolo reduzido da RM com o anatomopatológico	34
Tabela 7	Acurácia das combinações das sequências de RM para predizer invasão e invasão profunda do miométrio.....	35
Tabela 8	Concordância do estadiamento pela RM com o anatomopatológico	36
Tabela 9	Concordância entre o comprometimento do estroma cervical pela RM com o anatomopatológico	37
Tabela 10	Concordância entre o comprometimento do istmo pela RM com o anatomopatológico.....	37

Tabela 11	Concordância entre o comprometimento dos paramétrios pela RM com o anatomopatológico	37
Tabela 12	Acurácia da RM para predizer comprometimento do estroma cervical, do istmo e paramétrios	38
Tabela 13	Resumo das relações dos biomarcadores da RM com os fatores de agressividade do anatomopatológico: p-valor para as associações significativas	39
Tabela 14	Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento cervical	39
Tabela 15	Associação dos biomarcadores da RM com o grau de invasão miometrial	40
Tabela 16	Associação dos biomarcadores da RM com invasão sanguínea	40
Tabela 17	Associação dos biomarcadores da RM com invasão Linfática	41
Tabela 18	Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento do istmo	41
Tabela 19	Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento dos paramétrios	42
Tabela 20	Associação dos biomarcadores da RM com status de estabilidade de microssatélite	42
Tabela 21	Associação dos biomarcadores da RM com o grau histológico	43

Tabela 22	Comparação entre os grupos de recidiva.....	44
Tabela 23	Regressão de Cox para avaliar a Influência do tamanho do tumor, relação T2, relação T1 e ADC no tempo para recidiva das pacientes.....	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
ADC	Coeficiente Aparente de Difusão (<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>)
DP	Desvio Padrão
DWI	RM ponderada em Difusão (<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>)
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FN	Falso Negativo
FOV	<i>Field of view</i>
FP	Falso Positivo
HR	Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>)
IHQ	Imunohistoquímica
PACS	Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens (<i>Picture Archiving Communication System</i>)
RIS	Sistema de Informações de Radiologia (<i>Radiology Information System</i>)
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de Interesse (<i>Region of Interest</i>)
RSR	Relação sinal-ruído (<i>Signal-to-Noise Ratio</i>)
T1 FAT-SAT	Imagens rápidas em gradiente eco ponderadas em T1 com saturação de gordura
T2 FSE	T2 “fast” SE
US	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
ZJ	Zona Juncional

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Justificativa	9
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Principal.....	12
2.2	Objetivos Secundários.....	12
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1	Desenho do Estudo	13
3.2	Aspectos Éticos	13
3.3	População.....	14
3.3.1	Critérios de Inclusão	14
3.3.2	Critérios de Exclusão	14
3.4	Coleta de dados	15
3.5	Técnica da Ressonância Magnética	18
3.6	Avaliação Anatomopatológica	21
3.7	Análise Estatística	24
4	RESULTADOS	26
4.1	Caracterização da Casuística.....	26
4.2	Acurácia da Ressonância Magnética	31
4.3	Correlação com Fatores Prognósticos	38
4.4	Análise de Recidiva e Sobrevida	43
5	DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÃO	57
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice 2 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a sexta neoplasia mais frequente no mundo, excluindo os tumores de pele não melanoma (LIN et al. 2009; BRAY et al. 2018). BRAY et al. (2018) estimaram 382.069 casos novos e 89.929 mortes por câncer de endométrio no mundo para o ano de 2018. As taxas de incidência variam de 20 a 30 vezes entre os países, com dois terços dos casos novos estimados ocorrendo em países com níveis altos de desenvolvimento humano. Nos Estados Unidos, a incidência em mulheres brancas é duas vezes superior às mulheres negras, mas com sobrevida em cinco anos menor nestas, independente do estágio da doença ao diagnóstico (ZAMANI et al. 2012; American Cancer Society-ACS 2019). Para o Brasil, estimam-se 6.600 casos novos para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a sétima posição dentre as neoplasias (Ministério da Saúde 2018). Em 2015, ocorreram 1.454 óbitos por este tipo de câncer no Brasil (Ministério da Saúde 2017).

Estima-se um aumento da prevalência nas próximas décadas em decorrência do envelhecimento populacional, visto que a idade avançada é o principal fator predisponente para a ocorrência desta patologia (PESSINI et al. 2007). Outros fatores de risco incluem (SMITH et al. 2003): obesidade (IMC > 40), uso do tamoxifeno, tumores ovarianos produtores de estrogênio (BULL et al. 2005), uso do estrogênio sem associação com a progestagênio, infertilidade, ovários policísticos ou ciclos anovulatórios, síndromes de

cânceres hereditários (Lynch II e doença de Cowden), história familiar de câncer de endométrio, ovário e cólon, nulíparas, hiperplasia endometrial e *Diabetes mellitus*. Contudo, não há evidências que o rastreamento seja capaz de reduzir a mortalidade, mesmo nas pacientes com alto risco (FLEISHER et al. 2001). Assim, a prevenção primária do câncer de endométrio parece ser efetiva no combate a esta neoplasia, principalmente através da redução do peso corporal e do uso de anticoncepcionais orais (Anonymus 1987; GRADY et al. 1995).

A manifestação clínica mais comum é o sangramento vaginal pós-menopausa e ocorre em 90% dos casos. Após a suspeita clínica, o diagnóstico é feito a partir da avaliação histológica do endométrio e a avaliação por imagem. Na avaliação diagnóstica, a biópsia do endométrio é o padrão-ouro (BRANDY et al. 2000). A investigação endometrial é indicada mesmo quando não há sangramento evidente, pois a intensidade e a duração do sangramento não estão correlacionadas com o risco de câncer (LIDOR et al. 1986). Cerca de 5 a 20% das mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino poderão ter câncer de endométrio, sendo que a probabilidade aumenta com o número de anos após a menopausa. A espessura endometrial média em pacientes com câncer é de 20 mm (KARLSSON et al. 1995), mas o risco de câncer de endométrio nas mulheres na pós-menopausa com sangramento é de 7,3% se o endométrio for maior que 5 mm e de 0,07% se menor que 5 mm (SMITH-BINDMAN et al. 2004).

Há duas formas de câncer de endométrio, o estrogênio dependente e o não dependente de estrogênio (BOKHAMAN 1983). O carcinoma endometrial tipo I, mais comum (80% dos casos), é o estrogênio dependente, com tipo histológico de baixo grau e associado a hiperplasia endometrial atípica. Nestas pacientes, os principais fatores de risco são: obesidade, nuliparidade, excesso de estrogênio endógeno ou exógeno, *Diabetes mellitus* e hipertensão arterial. O carcinoma endometrial tipo II, menos comum (20% dos casos), não dependente de estrogênio, não associado a hiperplasia endometrial, apresenta-se como tumor de alto grau com células típicas de mau prognóstico, tais como serosas papilares ou células claras. Estas pacientes são muitas vezes multíparas e tendem a ser mais velhas que as mulheres com tumores endometrióides.

O fator prognóstico mais importante é o grau de invasão miometrial juntamente com o grau histológico tumoral, o comprometimento linfonodal e a expectativa de vida da paciente (BORONOW 1990; DAS et al. 2014). Inclui-se nestes fatores prognósticos o status de estabilidade de microssatélite (MACKAY et al. 2010). A instabilidade de microssatélites é definida como qualquer alteração no tamanho da seqüência repetitiva de DNA por inserções e deleções, que pode ser avaliada por marcadores imunohistoquímicos (IHQ) associados à perda da expressão de proteínas de reparo do DNA. Esta alteração molecular já avaliada de rotina em pacientes com câncer colorretal, vem sendo utilizada recentemente em pacientes com câncer de endométrio, pois uma vez presente, tais pacientes tendem a ter invasão do espaço linfovascular, que está associado a metástase linfonodal

(AHMED et al. 2018) e invasão do miométrio profundo (BERMAN et al. 1980; LARSON et al. 1996; DAS et al. 2014).

O estadiamento clínico não é adequado para avaliar a profundidade da invasão miometrial ou a presença de linfadenopatia. O estadiamento e tratamento são cirúrgicos. Portanto, o completo estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) requer uma histerectomia total abdominal e salpingooforectomia, lavagem peritoneal, avaliação e amostragem de linfonodos pélvicos e para-aórticos (BEDDY et al. 2012b). Apesar das diretrizes nacionais e internacionais do câncer de endométrio indicarem a cirurgia como padrão-ouro para o estadiamento desta doença, métodos de imagem tem sido cada vez mais empregados. O estadiamento radiológico é independente do sistema de estadiamento cirúrgico patológico e retrata a invasão de planos profundos, a presença de linfadenopatia e a extensão do tumor antes do tratamento (WOLFF et al. 2010; TIRUMANI et al. 2013).

A ultrassonografia transvaginal (US) é o método de imagem de primeira escolha para avaliar principalmente a espessura do endométrio através do eco endometrial. Consideram-se como achados normais eco de até 5 mm para mulheres menopausadas sem uso de terapia hormonal, e de até 10 mm para menopausadas com uso de terapia hormonal (WOODFIELD 2018). As limitações da US parecem estar na resolução do contraste de tecidos moles (o tumor e o miométrio adjacente freqüentemente tem uma ecogenicidade similar) e ser operador dependente. A acurácia deste método varia entre 75-90% (SALA et al. 2007; SAHDEY e REZNEK 2008; WOLFF et

al. 2010), mas quando associada à histeroscopia com biópsia torna a avaliação miometrial mais precisa (SYMONDS 2001).

Quando disponível, a Ressonância Magnética (RM) é preferível. A RM é o método mais sensível e específico para estadiamento e avaliação pré-operatória, devido a sua alta resolução de contraste entre os tecidos moles e, quando combinada com os achados histológicos, pode ser feita uma avaliação mais precisa e determinar prognóstico. A precisão geral do estadiamento com RM está entre 85% e 92% e a sua eficácia aumenta com uso de meio de contraste. Normalmente, para se avaliar o endométrio usam-se imagens ponderadas em T2, que retratam o endométrio com alto sinal de intensidade rodeado pela zona juncional (ZJ) de baixa intensidade de sinal. Essa diferença de sinal entre o endométrio propriamente dito e a ZJ foi importante na revisão do sistema de estadiamento FIGO 2009, pois dá margem para a diferenciação entre tumores confinados ao endométrio daqueles que invadem a camada interna do miométrio (BEDDY et al. 2012b; HALDORSEN e SALVESEN 2012).

A RM ponderada em difusão (DWI) é uma técnica de avaliação funcional que exhibe informações sobre a mobilidade da água e da celularidade dos tecidos e a integridade das membranas, cujo contraste deriva das diferenças de restrição do movimento das moléculas de água. As imagens em DWI devem ser sempre revistas com seus Coeficientes Aparente de Difusão (ADC) correspondentes (com dois valores de b no mínimo) e outras imagens anatômicas para evitar avaliações equivocadas como efeito T2 (SALA et al. 2007; SAHDEY e REZNEK 2008; WOLFF et al.

2010; BEDDY et al. 2012b). Imagens em DWI podem analisar qualitativamente a profundidade de invasão miometrial do câncer endometrial (GALLEGO et al. 2014; DAS et al. 2014). Por sua vez, os valores de ADC permitem que o endométrio normal e as lesões benignas sejam diferenciadas do câncer de endométrio (RECHICHI et al. 2011). O efeito dessa técnica é particularmente evidente na presença de um tumor que é isoíntenso em relação ao miométrio em imagens de RM dinâmicas com contraste e quando o material de contraste intravenoso não pode ser usado. O câncer do endométrio tem um valor do mapa de ADC significativamente baixo ($0,86-0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) em relação ao endométrio normal ($1,28-1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (MEDINA e ZURAKOWSKI 2003; LU 2009; RAUCH et al. 2014; NOUGARET et al. 2019) e tem sido relatado como uma ferramenta promissora para detectar a recorrência do tumor e estimar a agressividade em estudos de doenças pélvicas (ITATANI et al. 2014; SHEN et al. 2019), sendo, portanto, considerado o valor quantitativo de ADC valioso para a estimativa da estratificação de risco de câncer de endométrio antes da cirurgia.

Com exceção de alguns relatos divergentes, é amplamente aceito que a RM com contraste dinâmico melhora a precisão do estadiamento do tumor em pacientes com câncer de endométrio (RAUCH et al. 2014). Essa precisão aprimorada é, essencialmente, resultado do melhor contraste tumor-miométrio visto nas imagens tardias (2-4 minutos após a administração de contraste), com a maioria dos tumores endometriais apresentando-se hipointensos em relação ao miométrio. Um benefício

adicional da aquisição de imagens com contraste é que tumores pequenos difíceis de serem definidos em imagens ponderadas em T2 podem se apresentar hipervascularizados na fase arterial e em pacientes com perda da zona juncional ou em adenomiose. Imagens contrastadas também podem representar a profundidade da invasão miometrial, e a presença de uma mucosa cervical intencionalmente intacta exclui a invasão do estroma cervical (SALA et al. 2010, 2013). Uma limitação da RM com contraste dinâmico é que alguns tumores podem ser isointensos em relação ao miométrio na fase de equilíbrio (2 minutos após a administração de material de contraste), o que nega os benefícios dessa sequência.

A combinação de imagens de RM ponderadas em T2 e estudos dinâmicos com contraste oferece alta acurácia para estadiamento do câncer de endométrio na faixa de 83%-91% (MANFREDI et al. 2005; SALA et al. 2007; CHUNG et al. 2007; ROCKALL et al. 2007; SALA et al. 2009; BHOSALE et al. 2010). Estudos mais recentes relataram que a união de imagens ponderadas T2 com sequências ponderadas em DWI tem alta precisão na avaliação da profundidade da invasão do miométrio, com alguns trabalhos relatando uma precisão superior em comparação com contraste dinâmico (LIN et al. 2009; SALA et al. 2010; BEDDY et al. 2012a). A combinação de todas as três sequências representa a abordagem mais abrangente para estadiamento pré-operatório de câncer de endométrio (FREEMAN et al. 2012; SALA et al. 2013). Além disso, alguns autores têm demonstrado o potencial uso de dados funcionais obtidos na RM como biomarcadores de agressividade tumoral (AHMED et al. 2018; GALLEGO et

al. 2014).

O papel da imagem no estadiamento do câncer de endométrio recebeu uma grande contribuição com a modificação do sistema de estadiamento FIGO em 2009 (LEWIN 2011). O novo sistema de estadiamento combina a invasão superficial (< 50% da espessura do miométrio) e a doença limitada à cavidade endometrial como fase IA, enquanto que os tumores que invadem a metade exterior do miométrio (> 50% de espessura) são classificados como fase IB. Além disso, a nova definição da fase II com a retirada do envolvimento da mucosa cervical, como determinado anteriormente, para apenas invasão do estroma cervical (BEDDY et al. 2012b). Quando a avaliação da extensão da doença na RM é combinada com o grau e o subtipo histológico, determinado na biópsia do endométrio, uma avaliação precisa da estratificação e prognóstico do risco pode ser feita. Considerando estes fatores, as pacientes do estadio I são estratificadas como baixo, intermediário e alto grau (KANG et al. 2017). Os tumores de médio e alto grau são mais propensos a apresentar metástases linfonodais do que tumores de baixo grau, beneficiando expressivamente o primeiro subtipo da linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática do que ao segundo. Atualmente, existe uma tendência de que a linfadenectomia de rotina pode ser suprimida em tumores de baixo grau (KIM et al. 2012; SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group et al. 2014; COLOMBO et al. 2016). Assim, a estratificação pré-operatória do câncer de endométrio por RM é essencial para otimizar a terapia cirúrgica.

A RM pode auxiliar na avaliação pré-operatória e no planejamento

cirúrgico ao prever a profundidade da invasão miometrial e cervical, o comportamento biológico tumoral, o comprometimento linfonodal e de metástases, bem como na análise de sobrevida das pacientes com câncer de endométrio. A RM também pode fornecer informações úteis adicionais, como o tamanho do útero, o volume do tumor e a presença de ascite, e pode revelar anormalidade anexiais que, por sua vez, podem determinar a abordagem cirúrgica (transabdominal *versus* transvaginal *versus* laparoscópica). Em pacientes de alto risco cirúrgico, devido à presença de comorbidade, a RM é útil no planejamento de opções de tratamento não cirúrgico como a terapia de radiação ou terapia hormonal (MORICE et al. 2016). Assim, uma melhor avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de endométrio contribui para uma melhor abordagem do tratamento cirúrgico inicial com base nos achados histopatológicos e de RM, muitas vezes definidos de acordo com os grupos de risco presumidos de recorrência tumoral e sobrevida longe de doença.

1.1 JUSTIFICATIVA

O Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center possui atualmente três equipamentos de RM, que realizam cerca de 2500 exames por mês. Destes, cerca de 4% (n= 140) são RM de pelve feminina após levantamento realizado no período de Janeiro de 2013 a junho de 2014 para o artigo intitulado "Evaluation of the indications for performing magnetic resonance imaging of the female pelvis at a referral center for cancer,

according to the *American College of Radiology* criteria” (BOAVENTURA et al. 2017). Aproximadamente 80 casos por ano de câncer de endométrio são submetidos à cirurgia na instituição. Não havia até o presente, estudos que avaliassem o impacto desta modalidade de imagem na indicação terapêutica da Instituição. Deste modo, é fundamental descrever a experiência de um centro de referência oncológico nacional no uso da RM no manejo das pacientes com câncer de endométrio. Este levantamento será fundamental ainda para o desenvolvimento de projetos de pesquisa futuros e elaboração de fluxogramas e protocolos de estudo mais focados para as indicações específicas.

Além disso, a avaliação pré-operatória precisa do câncer de endométrio por RM será essencial para estratificar adequadamente a paciente quanto ao risco de doença, poder otimizar a terapia cirúrgica e selecionar o tratamento ideal para cada caso, uma vez que existe um consenso crescente de que a linfadenectomia de rotina pode ser omitida com segurança em pacientes com câncer de endométrio de baixo risco (SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group et al. 2014; COLOMBO et al. 2016), pois estas apresentam baixa incidência de metástase linfonodal e não apresentam vantagem de sobrevida da linfadenectomia (KANG et al. 2017). Em adição, a análise complementar dos biomarcadores de agressividade tumoral pela RM poderá explorar, por exemplo, o poder preditivo dos valores de ADC para estimar o risco de recorrência de doença e melhorará a abordagem cirúrgica, sobretudo nas

pacientes de baixo risco submetidas à linfadenectomia desnecessária, bem como pode reduzir a subjetividade na avaliação de cânceres endometriais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a acurácia da RM no estadiamento locorregional do câncer de endométrio, correlacionando com o anatomopatológico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar o desempenho do protocolo reduzido da RM (sequências T2 e DWI) com o protocolo completo (sequências T2, DWI e pós-contraste) para avaliação da invasão miometrial.
- Correlacionar biomarcadores da RM com fatores histológicos e imunohistoquímicos relacionados à agressividade tumoral, presença de recidiva e sobrevida em pacientes com câncer de endométrio.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, observacional, unicêntrico, com coleta prospectiva dos dados, realizado no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, antes do início da coleta dos dados, sob número do CAAE: 4541015.8.000.5432, versão 3 do dia 05/10/2015. (Anexo 1)

As informações coletadas foram utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão e somente serão divulgadas de forma anônima, sendo preservada a privacidade dos sujeitos de pesquisa cujos dados foram coletados.

Todas as pacientes que participaram do estudo concordaram com o mesmo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Apêndice 1)

3.3 POPULAÇÃO

Foram estudadas 80 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de endométrio, submetidas à RM para o estadiamento locorregional pré-cirúrgico e acompanhadas no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2015 a setembro de 2017. Avaliamos o tempo de seguimento até o momento recidiva e sobrevida.

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com câncer de endométrio, que realizaram RM de outubro de 2015 a setembro de 2017 no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, conforme indicação clínica do Departamento de Ginecologia;
- Concordância em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

3.3.2 Critérios de Exclusão

- RM de outro serviço;
- Exames de imagem indisponíveis ou fora do protocolo padrão;
- Ausência de cirurgia ou acompanhamento na Instituição.

3.4 COLETA DE DADOS

Uma ficha de coleta de dados (Apêndice 2) foi preenchida eletronicamente para as pacientes incluídas no estudo, contendo dados demográficos, história pessoal e familiar de câncer de endométrio, exame físico, dados do US e da RM, resultado histológico e IHQ da biópsia. Os dados foram coletados a partir do prontuário eletrônico e de laudos médicos disponíveis no Sistema de Informações de Radiologia (RIS) utilizado no Departamento de Imagem.

Um médico radiologista (C.S.B), com cerca de 8 anos de prática, sendo 3 anos em radiologia geral e 5 anos de experiência em RM Genitourinária Oncológica, realizou a revisão das imagens dos exames arquivados no PACS (Sistema de Comunicação e Arquivamento de Imagens). O avaliador não teve qualquer informação sobre dados clínicos das voluntárias ou estágio da doença ao analisar as imagens. As imagens de RM foram anonimizadas para impedir a identificação do indivíduo (nome e número de prontuário) e a identificação do nome das sequências ou informações que pudessem identificar quais séries estavam sendo avaliadas. O avaliador permaneceu cego aos relatos histopatológicos e avaliou as sequências anatômicas padrão (sequências ponderadas em T1 e T2), as funcionais (DWI e mapa de ADC) e pós-contraste aleatoriamente para cada caso. Posteriormente, foram avaliados os achados do desempenho das sequências T2 e DWI com o exame completo da RM (nas sequências T2, DWI e T1 pós-contraste). Os achados de interesse no

protocolo de estadiamento foram: profundidade da invasão miometrial, invasão do estroma cervical, extensão anexial, invasão da vagina ou de outros órgãos pélvicos, linfomegalias pélvicas e a presença de doença metastática.

A profundidade da invasão miometrial foi definida como a distância entre a interface do miométrio e o ponto mais profundo de invasão do miométrio, sendo classificada como superficial se o tumor invadiu até 50% da espessura miometrial e profunda se invadiu acima de 50%. A taxa de invasão do miométrio foi definida como profundidade de invasão dividida pela espessura do miométrio (LIN et al. 2009). Fatores de confusão relacionados à estimativa precisa da profundidade da invasão miometrial foram observados para cada caso pelo avaliador, incluindo a presença de leiomioma, adenomiose, perda da definição da zona juncional e extensão do tumor para o colo uterino.

O acometimento linfonodal pela RM incluiu a avaliação anatômica dos linfonodos, combinando critérios morfológicos e atividades fisiológicas obtidas através da sequência de DWI (PAÑO et al. 2015) para prever disseminação da doença. Tais imagens foram avaliadas conjuntamente com seus mapas de ADC e com outras imagens anatômicas (sequência ponderadas em T2 e T1) para evitar possíveis erros de interpretação devido ao seu significado prognóstico e terapêutico. A avaliação morfológica dos linfonodos incluiu o tamanho nodal, definido como o menor diâmetro no plano axial de pelo menos 8 mm para linfonodos pélvicos e acima de 10 mm para linfonodos retroperitoneais (KINKEL et al. 2009), seguindo as diretrizes

da Sociedade Européia de Radiologia Urogenital. Foram incluídas também nesta avaliação outras características suspeitas para malignidades como a morfologia arredondada, a presença de bordas irregulares, a localização ao longo da via de disseminação e a arquitetura interna do linfonodo (PAÑO et al. 2011, 2015). Na arquitetura interna linfonodal destacam-se os seguintes achados de imagem: presença de calcificações, necrose, realce heterogêneo ou periférico ao meio de contraste (LAI e ROCKALL 2010).

Foram considerados como biomarcadores na RM os seguintes parâmetros:

- Tamanho do tumor (mm), avaliado na sequência DWI;
- Valor de ADC mínimo, medido através do posicionamento manual de região de interesse (ROI) na área de maior restrição à DWI da lesão, excluindo áreas de necrose;
- Relação da intensidade de sinal tumoral na sequência ponderada em T1 antes e após administração do contraste (Relação T1), medida através de análise quantitativa, com posicionamento de ROI de 2 cm² no plano sagital (T1 pós-contraste/T1 pré-contraste) (AHMED et al. 2018);
- Relação da intensidade de sinal tumor-miometrial na sequência ponderada em T2 (Relação T2), medida através de análise quantitativa, com posicionamento de ROI de 2 cm² no tumor e no miométrio (T2 tumor/T2 miométrio) (AHMED et al. 2018).

Para avaliação da presença de recidiva e sobrevida foram considerados dados obtidos do prontuário eletrônico das pacientes na

Instituição. Para curva de sobrevida foi utilizada a data da última consulta na Instituição ou do óbito.

3.5 TÉCNICA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de RM foram realizados em aparelhos de 1,5T (GE e Philips), com as imagens adquiridas através de uma bobina de superfície à pele adequadamente centrada sobre o útero para garantir uma boa resolução espacial e relação sinal-ruído (RSR). Foi necessário o jejum das pacientes de 4-6 horas e esvaziamento da bexiga antes do exame. Antiperistálticos, como o brometo de hioscina, 20 mg, foram administrados por via endovenosa para reduzir os artefatos de movimento peristáltico intestinal. As instruções de fase e frequência também puderam ser ajustadas para evitar artefatos de movimento de alças intestinais ou da parede da bexiga.

Utilizou-se o protocolo de técnicas convencionais para avaliação da pelve feminina, acrescida das sequências em DWI e dinâmicas pós-contraste paramagnético, assim descrito:

- Imagens de alta resolução em T2 “fast” SE (T2 *FSE*) em dois planos: sagital e coronal oblíquo (paralelo à cavidade endometrial) ou axial oblíquo (perpendicular ao endométrio), a depender do aparelho utilizado, usando a espessura de corte de 3 mm e FOV (*field of view*) de 20-22 cm (plano sagital) sobre a área demarcada (**Figura 1**). O FOV foi ajustado de acordo com a necessidade para garantir uma

RSR apropriada. A obtenção de sequências adicionais (coronal ou axial oblíquo) é útil quando o útero estava inclinado para a esquerda ou para a direita da linha média (RAUCH et al. 2014; NOUGARET et al. 2019), pois pôde proporcionar uma verdadeira visão ortogonal do útero para evitar o volume médio e melhorar a avaliação de invasão do miométrio.

- Imagens ponderadas em DWI e mapa de ADC nos planos axial e sagital, utilizando-se valores de b_0 (sagital) e b_{1000} (axial oblíquo) sec/mm^2 (**Figura 2**). Os valores do mapa de ADC das lesões e dos linfonodos acometidos foram obtidos posicionando um ROI manual na área de maior restrição à DWI da lesão, excluindo áreas de necrose.
- Imagens gradiente eco em T1 com saturação de gordura (T1 *FAT-SAT*) nos planos axial oblíquo e sagital, antes e após a administração dinâmica do contraste endovenoso. O contraste utilizado foi o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA) na dose de 0.1 mmol/ kg de peso corporal. As imagens do estudo dinâmico foram adquiridas no plano sagital nos tempos de 0, 30, 60, 90 e 120 segundos. A fase tardia (180 segundos) foi adquirida após a administração do contraste no plano axial oblíquo (BEDDY et al. 2012b; RAUCH et al. 2014; BRAY et al. 2018).
- As imagens ponderadas em DWI com um valor b alto foram combinadas as imagens em T2 *FSE* no mesmo plano e FOV para retratar com precisão a invasão do miométrio (LIN et al. 2009). Associou-se imagens do estudo dinâmico no plano axial oblíquo e, em

seguida, fundidos. As imagens que não puderem ser fundidas, tiveram os locais de secção referenciados em todas as três sequências para permitir a correlação adequada. Durante a interpretação da imagem, as imagens em DWI foram lidas em conjunto com os valores do ADC para evitar erros de interpretação relacionadas com o efeito T2.

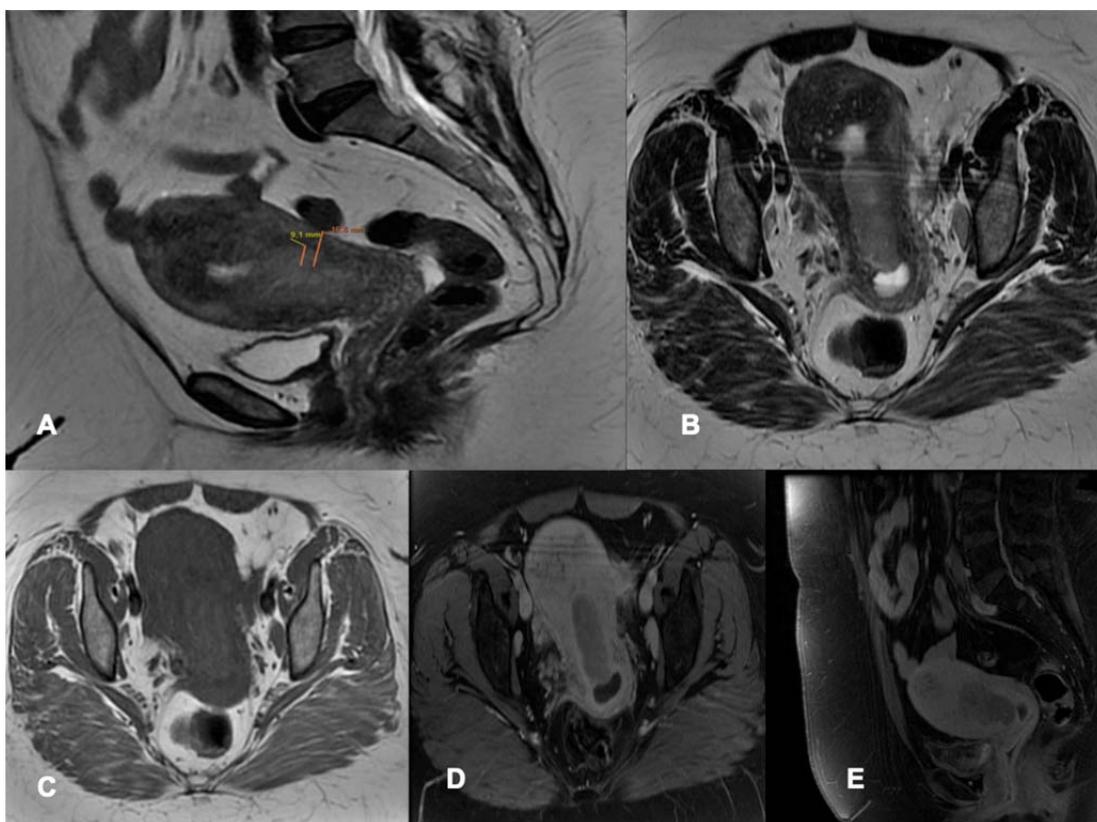


Figura 1 - Imagens da RM em paciente com adenocarcinoma endometrióide com invasão miometrial >50% e comprometimento cervical. A e B) Imagens ponderadas em T2 nos cortes sagital e axial oblíquo, respectivamente. C) Imagem ponderada em T1 pré-contraste no corte axial. D e E) Imagens ponderadas em T1 pós-contraste nos cortes axial e sagital, respectivamente.

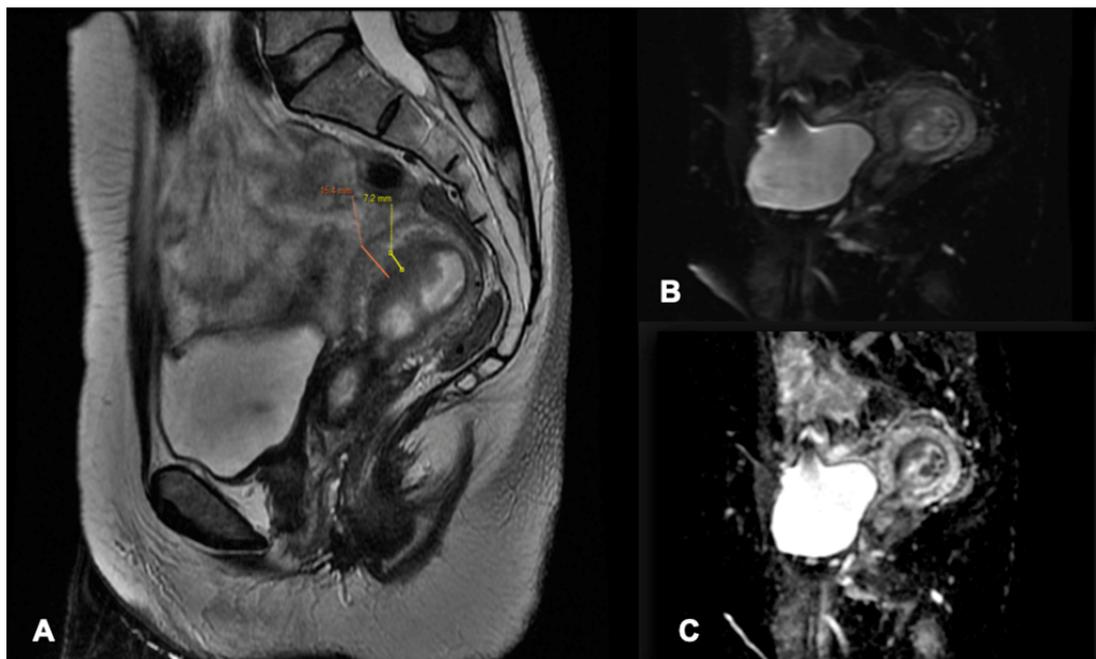


Figura 2 - Imagens da RM em paciente com adenocarcinoma endometrióide com invasão miometrial <50%. A) Corte sagital na sequência T2. B e C) Corte sagital, nas sequências DWI e mapa de ADC respectivamente.

3.6 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

As peças cirúrgicas de todas as pacientes submetidas à cirurgia padrão sob recomendação do sistema atual de estadiamento cirúrgico-patológico da FIGO (lavagens pélvicas para análise citológica, histerectomia abdominal total, salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica com ou sem linfadenectomia paraortica) foram avaliadas por um patologista experiente em doença ginecológica.

Microscopicamente, o grau da invasão do miométrio foi confirmado pelo patologista sem referência à RM (**Figuras 3 e 4**). Nesta avaliação incluiu-se também outros fatores de agressividade como grau histológico,

invasão vasculolinfática e perineural, comprometimento do canal endocervical, do istmo e dos paramétrios. O **Quadro 1** demonstra a correlação do estadiamento cirúrgico com achados da RM.

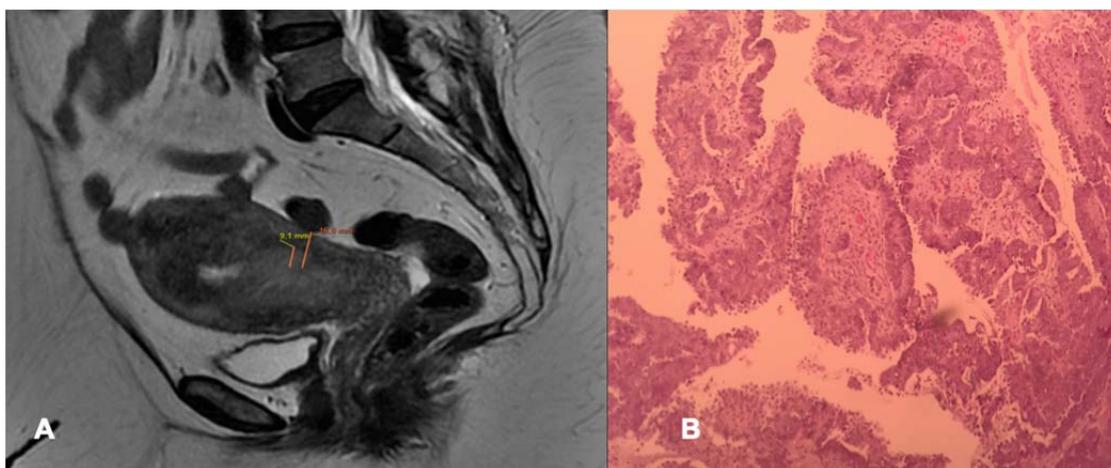


Figura 3 - Correlação de invasão miometrial $>50\%$ entre a RM e o anatomopatológico em paciente com adenocarcinoma endometrióide. A) Imagem ponderada em T2 no corte sagital. B) Coloração do corte histológico da peça cirúrgica em hematoxilina-eosina; aumento 400x.

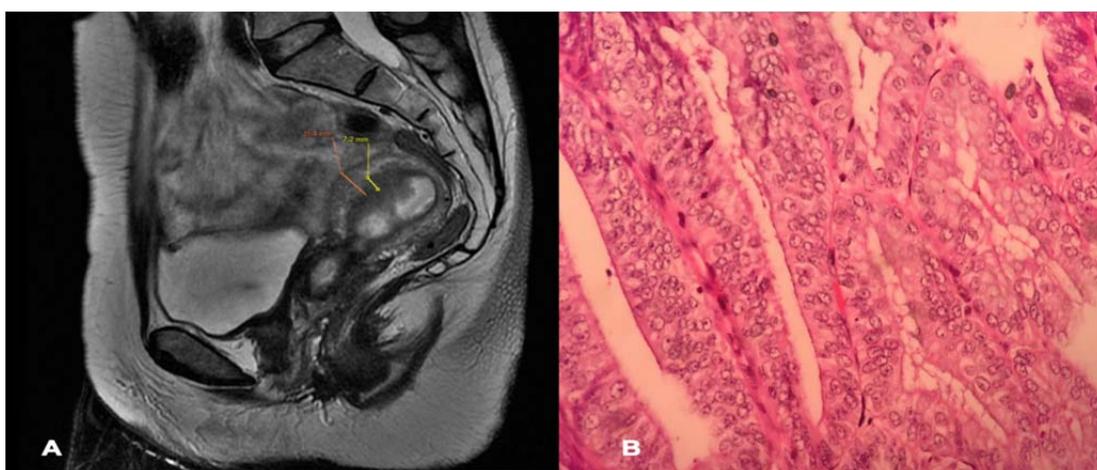


Figura 4 - Correlação de invasão miometrial $<50\%$ entre a RM e o anatomopatológico em paciente com adenocarcinoma Endometrióide. A) Imagem ponderada em T2 no corte sagital. B) Coloração do corte histológico da peça cirúrgica em hematoxilina-eosina; aumento 400x.

Quadro 1 - Correlação do estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio (FIGO 2009) com estadiamento pela RM.

FIGO	Achados Anatomopatológicos	Achados da RM
IA	Tumor confinado ao útero, <50% de invasão miometrial	Lesão confinada ao endométrio ou invade <50% a parede miometrial sem romper a ZJ.
IB	Tumor confinado ao útero, >50% de invasão miometrial	Lesão invade >50% do miométrio.
II	Invasão do estroma cervical	Invade o estroma cervical de baixo sinal (T2). Invade o epitélio cervical com realce (T1 com contraste).
IIIA	Tumor invade a serosa ou anexos	Rompimento do miométrio exterior ou presença de nódulos da superfície peritoneal ou anexos.
IIIB	Invasão da vagina ou paramétrios	Extensão tumoral para o interior da porção superior da vagina e/ou paramétrios.
IIIC1	Envolvimento de linfonodos pélvicos	Linfonodomegalia pélvica.
IIIC2	Envolvimentos de linfonodos para-aórticos.	Linfonodomegalia para-aórtica.
IVA	Invasão da bexiga ou mucosa intestinal	Extensão do tumor para a bexiga/ reto com rompimento da parede vesical ou retal com baixo sinal.
IVB	Metástases à distância, incluindo abdominal, ou envolvimento de linfonodos inguinais.	Metástases intraperitoneais ou no omento. Metástases à distância para pulmão, fígado ou ossos. Metástases para linfonodos distantes.

Fonte: Adaptado de ZAMANI et al. (2012)

O patologista realizou IHQ destas peças quando houve dúvida diagnóstica e/ou suspeita de tumor misto para precisão diagnóstica, pois a detecção deste tumor poderia implicar em terapêutica complementar ou mudança na estratégia da terapêutica. A coloração IHQ negativa para qualquer um dos seguintes marcadores, MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 indicou instabilidade de microssatélite, e quando positiva para todos os

marcadores acima foi considerado sem instabilidade de microssatélite (AHMED et al. 2018). A expressão de marcadores moleculares de receptores de estrogênio e progesterona também foram avaliados pelo patologista a fim de ajudar na identificação das pacientes de risco e, quando possível, indicar tratamento adjuvante (LU 2009). Tais avaliações não apresentaram interferências dos pesquisadores do estudo, sendo os dados coletados do sistema de laudos disponibilizado pelo Departamento de Anatomia Patológica.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem) e construção de gráficos. A concordância entre o estadiamento pela RM e o anatomopatológico foi avaliada através do coeficiente Kappa. Esse mesmo coeficiente foi usado para avaliar a concordância do grau de invasão miometrial entre as sequências de RM e com o padrão ouro. Foi comparado o protocolo completo da RM, que consiste na combinação das três sequências (T2, DWI e T1 pós-contraste), com o protocolo reduzido, que consiste na combinação das sequências T2 e DWI, para avaliação do grau de invasão miometrial. Para avaliar a associação entre o estadiamento anatomopatológico e as sequências de RM foi usado o teste exato de Fisher. O método de Bland e Altman e o coeficiente de concordância de Lin (CC) foram usados para avaliar a

concordância entre o tamanho pelo anatomopatológico e pela DWI. Para avaliar a associação dos biomarcadores da RM com os fatores de agressividade do anatomopatológico foram usados os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ou exato de Fisher. Os testes de Mann-Whitney e exato de Fisher foram usados para comparar os grupos com e sem recidiva. Para análise da sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Para comparação da curva de sobrevida em diferentes grupos foi utilizado o teste de LogRank e a regressão de Cox para estimativa da razão de risco (HR – Hazard Ratio), com intervalo de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Do período de outubro/2015 a setembro/2017, existiam 98 pacientes aptas a participar do estudo e que realizaram RM da pelve antes do estabelecimento da terapêutica apropriada. Destas, 18 pacientes foram excluídas do estudo, porque não realizaram seguimento na instituição. Oitenta pacientes foram incluídas no estudo e seus dados analisados. A idade destas pacientes variou entre 34 e 85 anos, com média de 62,7 anos (DP: 9,8 anos, mediana: 63 anos). Setenta e quatro pacientes (92,5%) encontravam-se no período peri ou pós-menopausa, 5 pacientes no menacne (6,3%) e 1 paciente (1,3%) em amenorréia secundária. Em 71 mulheres (94,7%) a principal queixa clínica foi o sangramento anormal, seguido do corrimento purulento em 4 delas (5,3%). Sessenta e seis pacientes (82,5%) apresentavam em prontuário eletrônico o laudo do exame de US antes do encaminhamento para a realização da RM. A medida do eco endometrial ao US variou entre 2 e 58 mm, com média de 14,3 mm (DP: 10,4 mm, mediana: 12 mm).

A história familiar de câncer de endométrio ocorreu em apenas 5 pacientes (6,3%) e a história pessoal de câncer ginecológico prévio em apenas 3 pacientes (3,8%). Os principais fatores de risco (**Tabela 1**) relacionados ao câncer de endométrio foram hipertensão arterial (33),

antecedente de pólipo ou hiperplasia endometrial (25), obesidade (21), *Diabetes Mellitus* (19), uso de estrógenos contínuos (19), síndromes de cânceres hereditários (13), nuliparidade (10), uso de tamoxifeno (7). Outros fatores de risco menos frequente foram infertilidade, dislipidemia e hipotireoidismo.

Tabela 1 - Fatores associados ao câncer de endométrio

Variável	Total de pacientes (N=80)
História de Câncer Familiar	
Endométrio	5 (6,3%)
Ovário	2 (2,5%)
Cólon	11 (13,8%)
História Pessoal de Câncer	
Ginecológico	3 (3,8%)
Não Ginecológico	9 (11,3%)
Fatores de Risco	
Outros	6 (45%)
Hipertensão Arterial	33 (41,3%)
Pólipo/ hiperplasia endometrial	5 (31,3%)
Obesidade	21 (26,6%)
<i>Diabetes Mellitus</i>	19 (23,8%)
Uso de Estrógenos	19 (23,8%)
Síndromes Hereditárias	13 (16,3%)
Nuliparidade	10 (12,5%)
Tamoxifeno	7 (8,8%)
Infertilidade	2 (2,5%)

Na avaliação pela RM, a medida do maior diâmetro do tumor variou de 0 a 120 mm, com tamanho médio de 30,5 mm (DP: 21,6 mm, mediana: 26 mm). O valor de ADC destes tumores variou de 0,1 a 1,3, com média de 0,7 (DP: 0,2, mediana: 0,7). Os demais achados nos exames de RM estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Achados da RM.

Variável		Total de pacientes (N=80)
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))		30,5 ± 21,6
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))		26,0 (0,0-102,0)
ADC (Média ± DP (N))		0,7 ± 0,2 (N=77)
ADC (Mediana (mín-máx))		0,7 (0,1-1,3)
Relação T2 (Média ± DP (N))		1,3 ± 0,4 (N=75)
Relação T2 (Mediana (mín-máx))		1,3 (0,6-2,6)
Relação T1 (Média ± DP (N))		2,2 ± 1,3 (N=69)
Relação T1 (Mediana (mín-máx))		2,3 (0,3-5,4)
Comprometimento		
Cervical		5 (6,3%)
Istmo		17 (21,3%)
Paramétrios		3 (3,8%)
Linfonodos comprometidos pela RM	Não	60 (75,0%)
	Sim	20 (25,0%)
Estadiamento pela RM	IA	49 (61,3%)
	IB	15 (18,8%)
	II	1 (1,3%)
	IIIC1	13 (16,3%)
	IIIC2	2 (2,5%)
T2	Não	17 (21,3%)
	<50%	38 (47,5%)
	>50%	25 (21,3%)
T1 pós-contraste	Não	15 (18,8%)
	<50%	40 (50,0%)
	>50%	25 (33,8%)
DWI	Não	8 (10,0%)
	<50%	45 (56,3%)
	>50%	27 (33,8%)
Restrição à DWI	Não	11 (13,8%)
	Sim	69 (86,2%)

Estadiamento pela RM. IA - Lesão confinada ao endométrio ou invade <50% a parede miometrial sem romper a ZJ; IB- Lesão invade >50% do miométrio; II - Invasão do estroma cervical; IIIC1- Linfonodomegalia pélvica; IIIC2- Linfonodomegalia para-aórtica.

Todas as pacientes da amostra (100%) foram submetidas à histerectomia, com 65 delas (81,2%) também submetidas à linfadenectomia, conforme protocolo do Departamento de Ginecologia Oncológica da Instituição. Das quais, 33 pacientes (41,2%) realizaram linfadenectomia pélvica, 29 pacientes (36,2%) realizaram linfadenectomia pélvica e retroperitoneal e 3 pacientes (3,8%) realizaram linfadenectomia retroperitoneal. A ressecção dos linfonodos satélites ocorreu em 15 casos (18,8%). Dos linfonodos ressecados, apenas em 22 casos (33,8%) estavam comprometidos, com 20 deles (90,9%) localizados nas cadeias pélvicas (N1) e 2 linfonodos (9,1%) localizados nas cadeias para-aórticas (N2). Das 27 pacientes (33,8%) que apresentaram invasão miometrial profunda à RM na sequência de DWI, 25 delas (92,6%) foram submetidas à linfadenectomia com 14 (56%) linfonodos comprometidos pelo anatomopatológico. Enquanto que, dos 45 casos (56,3%) de invasão miometrial superficial (<50%) pela sequência de DWI na RM, 36 (80,0%) foram submetidas à linfadenectomia e com apenas 8 (22,2%) linfonodos comprometidos pela patologia.

A medida do maior diâmetro do tumor da peça cirúrgica variou de 0 a 126 mm, com média de 30,9 mm (DP: 23,4 mm, mediana: 27 mm). Os tipos histológicos de câncer de endométrio encontrados na amostra e demais achados histopatológicos e IHQ estão descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Achados histopatológicos e IHQ das peças cirúrgicas.

Variável	Total de pacientes (N=80)
Tipos histológicos	
Adenocarcinoma endometrióide	60 (75,0%)
Carcinossarcomas	9 (11,3%)
Adenocarcinoma seroso papilífero	5 (6,3%)
Adenocarcinoma misto do endométrio	5 (6,3%)
Carcinoma escamoso	1 (1,3%)
Grau histológico (Adenocarcinoma endometrióide)	
(N=63)	
Grau I	29 (46,0%)
Grau II	24 (38,1%)
Grau III	10 (15,9%)
Comprometimento	
Cervical	6 (7,5%)
Istmo	21 (26,6%)
Paramétrios	5 (6,3%)
Invasão	
Linfática	23 (28,8%)
Vascular	15 (18,8%)
Perineural	3 (3,8%)
Status Microssatélite	
(N=54)	
Estável	33 (61,1%)
Instável	21 (38,9%)

4.2 ACURÁCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A avaliação do câncer de endométrio pela RM incluiu a caracterização do tumor quanto ao tamanho, ao grau de invasão miometrial entre as diferentes sequências de RM e o estadiamento. Estas avaliações foram correlacionadas com os resultados anatomopatológicos das peças cirúrgicas.

O tamanho do tumor avaliado pela RM teve boa concordância com o tamanho avaliado pelo anatomopatológico de acordo com o coeficiente de concordância de Lin (CC = 0,953) e método de Bland e Altman (**Figura 5**).

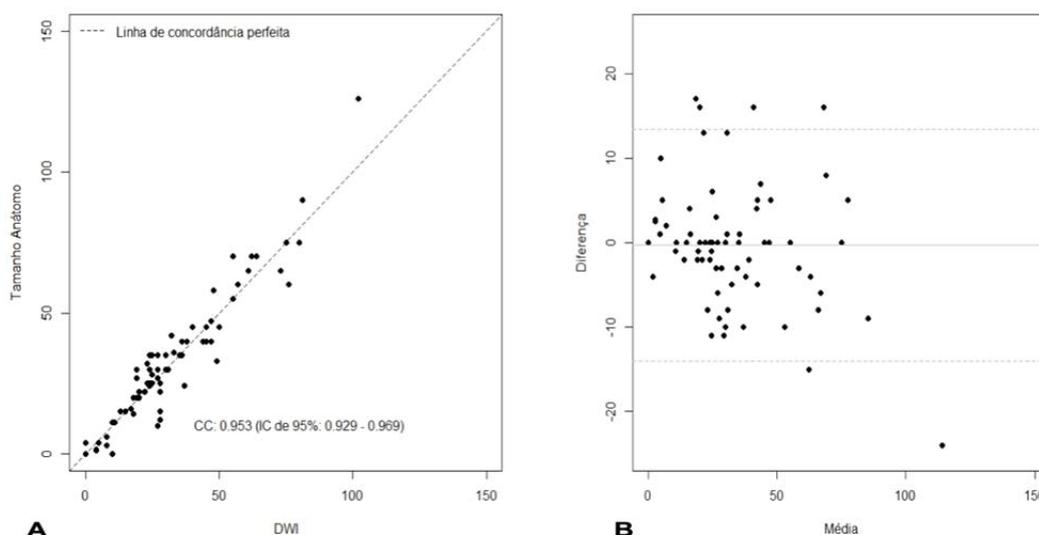


Figura 5 - Avaliação da concordância entre o tamanho do tumor pelo anatomopatológico e pela RM. A) Gráfico de Dispersão do Tamanho do Tumor pelo Anatomopatológico e pela RM e Coeficiente de Concordância de Lin. B) Gráfico de Bland e Altman para avaliar a concordância do Tamanho do Tumor da RM em relação ao Anatomopatológico.

A **Tabela 4** avalia a concordância entre o grau de invasão miometrial entre as sequências de RM e destas sequências com o padrão-ouro. Já a **Tabela 5** avalia a acurácia das sequências de RM para predizer invasão ou invasão profunda do miométrio. A partir desta tabela é possível ler os resultados de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada sequência e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Tabela 4 - Concordância entre o grau de invasão miometrial pelas diferentes sequências da RM com o anatomopatológico.

		Anatomopatológico				Kappa	IC _{95%}
RM/ Invasão		Não	<50%	>50%	Total		
T2	Não	5 6,2%	11 13,8%	1 1,3%	17	0,567	(0,420, 0,714)
	<50%	2 2,5%	32 40,0%	4 5,0%	38		
	>50%	0 0,0%	5 6,3%	20 25,0%	25		
DWI	Não	6 7,5%	1 1,3%	1 1,3%	8	0,772	(0,638, 0,910)
	<50%	1 1,3%	42 52,5%	2 2,5%	45		
	>50%	0 0,0%	5 6,3%	22 27,5%	27		
T1 pós- contraste	Não	5 6,3%	9 11,3%	1 1,3%	15	0,628	(0,483, 0,772)
	<50%	2 2,5%	35 43,8%	3 3,8%	40		
	>50%	0 0,0%	4 5,0%	21 26,3%	25		

Tabela 5 - Acurácia das seqüências de RM para predizer Invasão e Invasão Profunda do Miométrio.

RM	VN	FN	FP	VP	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Invasão									
T2	5	12	2	61	83,6%	71,4%	82,5%	96,8%	29,4%
					73,4-91,2	29,0-96,3	72,4-90,0	89,0-99,6	10,3-56,0
T1 pós-contraste	5	10	2	63	86,3%	60,0%	89,2%	96,9%	33,3%
					76,2-93,2	29,0-96,3	75,3-92,0	89,3-99,6	11,8-61,6
DWI	6	2	1	71	97,3%	85,7%	97,5%	98,6%	100%
					90,4-99,7	42,1-99,6	89,4-99,2	92,5-100	36,8-100
Invasão Profunda (>50%)									
T2	50	5	5	20	80,0%	90,9%	87,5%	76,9%	90,7%
					59,3-93,2	80,0-97,0	78,2-93,8	57,9-88,9	80,0-95,9
T1 pós-contraste	51	4	4	21	87,5%	92,0%	90,5%	84,0%	92,7%
					63,9-95,5	82,4-98,0	81,2-95,6	65,3-93,5	82,7-97,1
DWI	50	3	5	22	91,7%	90,9%	91,1%	81,5%	96,2%
					68,8-97,4	80,0-97,0	81,2-95,6	61,9-93,7	84,3-98,8

VN: verdadeiro negativo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VP: verdadeiro positivo, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo.

A **Tabela 6** mostra a relação do protocolo completo da RM com o protocolo reduzido da RM e destes com o padrão-ouro na predição do grau de invasão miometrial.

Tabela 6 - Concordância entre o grau de invasão miometrial entre o protocolo completo da RM e o protocolo reduzido da RM com o anatomopatológico.

RM/ Invasão		Anatomopatológico			Total	Kappa	IC _{95%}
		Não	<50%	>50%			
Estudo completo	Não	5 6,3%	7 8,9%	1 1,3%	13	0,670	(0,527, 0,813)
	<50%	2 2,5%	37 46,8%	2 2,5%	41		
	>50%	0 0,0%	4 5,1%	21 26,6%	25		
Estudo reduzido	Não	6 7,5%	1 1,3%	1 1,3%	8	0,772	(0,638, 0,910)
	<50%	1 1,3%	42 52,5%	2 2,5%	45		
	>50%	0 0,0%	5 6,3%	22 27,5%	27		

Protocolo completo: Combinação das sequências T2, DWI e T1 pós-contraste. Protocolo reduzido: Combinação das sequências T2 e DWI.

A **Tabela 7** avalia a acurácia das combinações das sequências de RM para prever invasão ou invasão profunda do miométrio. A partir desta tabela é possível ler as sensibilidades, especificidades, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada combinação das sequências e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Tabela 7 - Acurácia das combinações das sequências de RM para prever invasão e invasão profunda do miométrio.

RM	VN	FN	FP	VP	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Invasão									
Protocolo completo	3	0	2	69	100,0%	60,0%	97,3%	97,2%	100,0%
					95,7-100,0	14,6-94,7	90,6-99,7	90,1-99,7	36,8-100
Protocolo reduzido	5	1	2	71	98,6%	71,4%	96,2%	97,3%	83,3%
					92,5-100,0	29,0-96,3	89,3-99,2	90,4-99,7	35,9-99,6
Invasão Profunda (>50%)									
Protocolo completo	44	2	6	22	91,7%	88,0%	89,2%	78,6%	95,7%
					73,0-99,0	75,7-95,5	79,8-95,2	59,0-91,7	85,1-99,5
Protocolo reduzido	49	2	6	22	91,7%	89,1%	89,9%	78,6%	96,1%
					73,0-99,0	77,8-95,9	81,0-95,5	59,0-91,7	86,5-99,5

Protocolo completo: Combinação das sequências T2, DWI e T1 pós-contraste. Protocolo reduzido: Combinação das sequências T2 e DWI. VN: verdadeiro negativo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VP: verdadeiro positivo, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo.

A **Tabela 8** apresenta a relação entre o estadiamento da RM e do anatomopatológico, sendo observada concordância entre os dois métodos para 86,9% dos 80 casos, com 11 casos discordantes. O coeficiente Kappa de 0,822 indica forte concordância entre os dois métodos. Dos casos discordantes, dois foram classificados como IIIC1 e três IIIC2 pelo anatomopatológico, por não ter sido evidenciado o acometimento dos linfonodos pélvicos e para-aórticos, respectivamente. Nesta última classificação, provavelmente decorrente da ausência de estudos do abdome superior. Três tiveram a classificação superestimada pela RM como IB, ao invés de IA pelo anatomopatológico. A superestimação do grau de invasão miometrial relacionaram-se com a presença de patologias que geraram fatores de confusão, como a presença de leiomioma, adenomiose e perda da definição da zona juncional. Dois outros casos foram superestimados pela RM quanto ao comprometimento linfonodal, classificados como IIIC1,

contudo ao estudo anatomopatológico não se observou tal comprometimento, talvez por se tratar de linfonodo reacional. Finalmente um caso foi subestimado pela RM, categorizado como IA ao invés de IB, pois apresentava também patologias que geraram fatores de confusão para a estimativa adequada do grau de invasão miometrial, como a presença de leiomiomas.

Tabela 8 - Concordância do estadiamento pela RM com o anatomopatológico (Kappa = 0,822; IC_{95%} = [0,699;0,946]).

RM	Anatomopatológico					Total
	IA	IB	II	IIIC1	IIIC2	
IA	47	1	0	1	0	49
	58,8	1,3	0,0	1,3	0,0	61,3
IB	3	11	0	1	0	15
	3,8	13,8	0,0	1,3	0,0	18,8
II	0	0	1	0	0	1
	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	1,3
IIIC1	1	1	0	8	3	13
	1,3	1,3	0,0	10,0	3,8	16,3
IIIC2	0	0	0	0	2	2
	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	2,5
Total	51	13	1	10	5	80
	63,75	16,25	1,25	12,5	6,25	100,0

Estadiamento pela RM. IA - Lesão confinada ao endométrio ou invade <50% a parede miometrial sem romper da ZJ; IB- Lesão invade >50% do miométrio; II - Invasão do estroma cervical; IIIC1- Linfonodomegalia pélvica; IIIC2- Linfonodomegalia para-aórtica.

As **Tabelas de 9 a 11** avaliam, respectivamente, a concordância entre os comprometimentos do estroma cervical, istmo e paramétrios pela RM com o padrão-ouro. A **Tabela 12** avalia a acurácia da RM para predizer comprometimento do estroma cervical, istmo e paramétrios. A partir desta

tabela é possível ler as sensibilidades, especificidades, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada combinação das seqüências e seus respectivos intervalores de 95% de confiança.

Tabela 9 - Concordância entre o comprometimento do estroma cervical pela RM com o anatomopatológico.

RM/ Comprometimento Cervical	Anatomopatológico			p
	Não	Sim	Total	
Não	74 (98,7%)	1 (1,3%)	80	<0,001 ¹
Sim	0 (0,0%)	5 (100%)		

¹ Teste exato de Fisher

Tabela 10 - Concordância entre o comprometimento do istmo pela RM com o anatomopatológico.

RM/ Comprometimento do Istmo	Anatomopatológico			p
	Não	Sim	Total	
Não	58 (92,1%)	5 (7,9%)	80	<0,001 ¹
Sim	0 (0,0%)	17 (100%)		

¹ Teste exato de Fisher

Tabela 11 - Concordância entre o comprometimento dos paramétrios pela RM com o anatomopatológico.

RM/ Comprometimento dos Paramétrios	Anatomopatológico			p
	Não	Sim	Total	
Não	75 (97,4%)	2 (2,6%)	80	<0,001 ¹
Sim	0 (0,0%)	3 (100%)		

¹ Teste exato de Fisher

Tabela 12 - Acurácia da RM para prever o comprometimento do estroma cervical, do istmo e paramétrios.

RM	VN	FN	FP	VP	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN
Comprometimento									
Cervical	74	1	0	5	83,3%	100%	94,08%	100%	98,6%
					35,8-99,5	96,0-100	93,2-99,9	56,5-100	92,8-99,7
Istmo	58	5	0	17	77,2%	100%	82,3%	100%	92,06%
					83,4-100	82,4-97,3	86,0-97,9	93,7-100	56,5-89,8
Paramétrio	75	2	0	3	60%	100%	96,07%	100%	97,4%
					14,6-94,7	96,0-100	91,2-99,6	43,8-99,9	91,0-99,2

VN: verdadeiro negativo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VP: verdadeiro positivo, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo.

4.3 CORRELAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS

As **Tabelas de 13 a 20** apresentam as associações dos biomarcadores da RM com os fatores de agressividade do tumor das peças cirúrgicas. A **Tabela 21** a seguir apresenta um resumo das **Tabelas de 13 a 20**. Por essa tabela nota-se que o tamanho do tumor e o valor do ADC estão associados com o grau histológico; o tamanho do tumor está associado ainda com comprometimento cervical, grau de invasão miometrial, invasão sanguínea e comprometimento do istmo.

Tabela 13 - Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento Cervical.

Variável	Comprometimento cervical			p
	Não	Sim	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,4 (N=69)	1,4 ± 0,4 (N=6)	75	0,570 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,2 (0,6-2,6)	1,4 (0,8-1,9)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,3 ± 1,2 (N=64)	1,5 ± 1,3 (N=5)	69	0,168 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,5 (0,3-5,4)	0,8 (0,3-3,7)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,3 (N=71)	0,8 ± 0,1 (N=6)	77	0,653 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,8 (0,6-1,0)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	28,3 ± 20,4 (N=74)	57,8 ± 18,0 (N=6)	80	0,002¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	25,0 (0,0-102,0)	56,0 (35,0-81,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney**Tabela 14** - Associação dos biomarcadores da RM com o grau de invasão miometrial.

Variável	Grau de invasão miometrial			Total	p
	Não	<50%	>50%		
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,1 ± 0,2 (N=4)	1,3 ± 0,4 (N=46)	1,4 ± 0,4 (N=25)	75	0,269 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,2 (0,8-1,3)	1,2 (0,6-2,4)	1,3 (0,8-2,6)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	1,8 ± 1,1 (N=2)	2,1 ± 1,2 (N=43)	2,5 ± 1,4 (N=24)	69	0,420 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	1,8 (1,0-2,5)	2,0 (0,3-5,4)	2,7 (0,3-5,2)		
ADC (Média ± DP (N))	0,9 ± 0,1 (N=4)	0,7 ± 0,3 (N=48)	0,7 ± 0,2 (N=25)	77	0,147 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,9 (0,8-1,1)	0,7 (0,1-1,3)	0,7 (0,5-1,1)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	5,0 ± 9,6 (N=7)	27,0 ± 18,9 (N=48)	44,4 ± 19,9 (N=25)	80	<0,001¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	0,0 (0,0-25,0)	24,0 (0,0-102,0)	44,0 (13,0-81,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney

Tabela 15 - Associação dos biomarcadores da RM com invasão sanguínea.

Variável	Invasão sanguínea			p
	Não	Sim	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,4 (N=60)	1,3 ± 0,3 (N=15)	75	1,000 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,3 (0,6-2,6)	1,2 (0,8-2,2)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,1 ± 1,3 (N=55)	2,6 ± 1,2 (N=14)	69	0,174 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,0 (0,3-5,4)	2,9 (0,3-4,5)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,3 (N=62)	0,7 ± 0,2 (N=15)	77	0,703 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,7 (0,5-1,0)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	26,5 ± 18,2 (N=65)	48,1 ± 26,5 (N=15)	80	0,001¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	24,0 (0,0-80,0)	40,0 (8,0-102,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney**Tabela 16** - Associação dos biomarcadores da RM com invasão linfática.

Variável	Invasão linfática			p
	Não	Sim	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,5 (N=52)	1,4 ± 0,3 (N=23)	75	0,213 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,2 (0,6-2,6)	1,3 (0,8-2,2)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,1 ± 1,3 (N=47)	2,5 ± 1,2 (N=22)	69	0,251 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,0 (0,3-5,4)	2,7 (0,3-4,5)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,3 (N=54)	0,7 ± 0,2 (N=23)	77	0,801 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,7 (0,5-1,0)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	24,2 ± 17,2 (N=57)	46,2 ± 23,6 (N=23)	80	<0,001¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	24,0 (0,0-80,0)	44,0 (8,0-102,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney

Tabela 17 - Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento do istmo.

Variável	Comprometimento do Istmo			p
	Não	Sim	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,5 (N=53)	1,4 ± 0,3 (N=21)	74	0,117 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,2 (0,6-2,6)	1,4 (0,9-2,1)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,3 ± 1,3 (N=47)	2,0 ± 1,2 (N=21)	68	0,402 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,5 (0,7-5,4)	2,0 (0,3-3,8)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,3 (N=55)	0,8 ± 0,2 (N=21)	76	0,986 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,7 (0,5-1,3)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	26,7 ± 21,5 (N=58)	41,3 ± 18,9 (N=21)	79	0,001¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	23,5 (0,0-102,0)	36,0 (10,0-81,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney

Tabela 18 - Associação dos biomarcadores da RM com comprometimento dos parâmetros.

Variável	Comprometimento dos parâmetros			p
	Não	Sim	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,4 (N=70)	1,4 ± 0,3 (N=5)	75	0,388 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,3 (0,6-2,6)	1,4 (1,1-1,9)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,3 ± 1,2 (N=64)	1,4 ± 1,1 (N=5)	69	0,110 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,4 (0,3-5,4)	0,8 (0,3-2,7)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,2 (N=72)	0,7 ± 0,1 (N=5)	77	0,795 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,8 (0,5-0,8)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	30,3 ± 22,0 (N=75)	34,2 ± 13,3 (N=5)	80	0,480 ¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	25,0 (0,0-102,0)	35,0 (19,0-50,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney

Tabela 19 - Associação dos biomarcadores da RM com status de estabilidade Microssatélite.

Variável	Status de Estabilidade de Microssatélite			p
	Estável	Instável	Total	
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,3 (N=31)	1,3 ± 0,3 (N=20)	51	0,969 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,3 (0,6-2,1)	1,3 (0,8-1,9)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,2 ± 1,3 (N=28)	2,2 ± 1,5 (N=18)	46	0,718 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,0 (0,7-5,2)	1,7 (0,7-5,4)		
ADC (Média ± DP (N))	0,8 ± 0,2 (N=31)	0,7 ± 0,2 (N=20)	51	0,547 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,2-1,3)	0,7 (0,5-1,1)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	26,9 ± 19,7 (N=33)	31,6 ± 21,8 (N=21)	54	0,393 ¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	25,0 (0,0-80,0)	30,0 (0,0-76,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney**Tabela 20** - Associação dos biomarcadores da RM com o grau histológico.

Variável	Grau Histológico			Total	p
	1	2	3		
Relação T2 (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,5 (N=27)	1,3 ± 0,5 (N=22)	1,3 ± 0,3 (N=10)	59	0,890 ¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,3 (0,6-2,4)	1,2 (0,8-2,6)	1,3 (0,8-1,9)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,2 ± 1,0 (N=25)	2,4 ± 1,5 (N=20)	2,3 ± 1,5 (N=10)	55	0,995 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,0 (0,7-4,5)	2,6 (0,7-5,4)	2,2 (0,7-4,5)		
ADC (Média ± DP (N))	0,8 ± 0,3 (N=28)	0,6 ± 0,2 (N=23)	0,7 ± 0,2 (N=10)	61	0,020¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,8 (0,2-1,3)	0,6 (0,1-1,0)	0,7 (0,5-1,0)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	23,2 ± 14,1 (N=29)	29,5 ± 17,8 (N=24)	45,6 ± 24,5 (N=10)	63	0,029¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	24,0 (0,0-55,0)	27,5 (0,0-80,0)	48,5 (0,0-76,0)		

¹ Teste de Mann-Whitney

Tabela 21 - Resumo das relações dos biomarcadores da RM com os fatores de agressividade do anatomopatológico: p-valor para as associações significativas.

	CC	GIM	IS	IL	CI	CP	SEM	GH
Relação T2								
Relação T1								
ADC								0,020
Tamanho do Tumor	0,002	<0,001	0,001	<0,001	0,001			0,029

CC-comprometimento cervical; GIM- Grau de Invasão Miometrial; IS- Invasão sanguínea; IL- Invasão linfática; CI- comprometimento do istmo; CP- comprometimento dos paramétrios; SEM- Status de Estabilidade de Microsatélite; GH- Grau histológico.

4.4 ANÁLISE DE RECIDIVA E SOBREVIDA

As pacientes foram acompanhadas na Instituição, cujo tempo variou de 1 mês e meio até 40 meses, com média de quase 2 anos (DP: 8,6 meses, mediana: 24,6 meses). Durante este período de seguimento, apenas 8 mulheres (10%) tiveram recidiva de doença e três morreram (3,8%).

A **Tabela 22** apresenta a comparação entre os grupos com e sem recidiva. Foi observada diferença significativa entre os grupos para relação T2 entre a intensidade de sinal do tumor com o miométrio ($p= 0,024$), o grupo com recidiva apresentou maiores valores dessa relação. Também foi observada diferença significativa entre os grupos em relação ao tamanho do tumor ($p= 0,040$), o grupo com recidiva também apresentou maiores valores dessa variável. A invasão linfática também foi maior no grupo com recidiva ($p= 0,040$). A invasão linfática e comprometimento do istmo também foram maiores no grupo com recidiva (**Tabela 22**). Para as demais variáveis que

estão na **Tabela 22** não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com e sem recidiva.

Tabela 22 - Comparação entre os grupos de recidiva

Variável	Recidiva		Total	p
	Não	Sim		
Relação T2 tumor-miométrio (Média ± DP (N))	1,3 ± 0,4 (N=67)	1,6 ± 0,3 (N=8)	75	0,024¹
Relação T2 (Mediana (mín-máx))	1,2 (0,6-2,6)	1,5 (1,2-2,1)		
Relação T1 (Média ± DP (N))	2,2 ± 1,3 (N=61)	2,4 ± 1,2 (N=8)	69	0,749 ¹
Relação T1 (Mediana (mín-máx))	2,0 (0,3-5,4)	2,7 (0,7-3,8)		
ADC (Média ± DP (N))	0,7 ± 0,2 (N=69)	0,7 ± 0,3 (N=8)	77	0,237 ¹
ADC (Mediana (mín-máx))	0,7 (0,1-1,3)	0,5 (0,5-1,3)		
Tamanho do tumor (Média ± DP (N))	28,6 ± 19,9 (N=72)	47,9 ± 28,9 (N=8)	80	0,040¹
Tamanho do tumor (Mediana (mín-máx))	25,0 (0,0-80,0)	38,0 (23,0-102,0)		
Comprometimento cervical				
	Não	67 (93,1%)	7 (87,5%)	0,480 ²
	Sim	5 (6,9%)	1 (12,5%)	
Total		72	8	80
Grau de invasão miometrial				
	Não	7 (9,7%)	0 (0,0%)	0,505 ²
	<50%	44 (61,1%)	4 (50,0%)	
	>50%	21 (29,2%)	4 (50,0%)	
Total		72	8	80
Invasão sanguínea				
Não		60 (83,3%)	5 (62,5%)	0,166 ²
Sim		12 (16,7%)	3 (37,5%)	
Total		72	8	80
Invasão linfática				
Não		54 (75,0%)	3 (37,5%)	0,040²
Sim		18 (25,0%)	5 (62,5%)	
Total		72	8	80
Invasão perineural				
Não		70 (97,2%)	7 (87,5%)	0,274 ²
Sim		2 (2,8%)	1 (12,5%)	
Total		72	8	80
Comprometimento Istmo				
Não		55 (76,4%)	3 (37,5%)	0,033²
Sim		17 (23,6%)	4 (62,5%)	
Total		72	8	80

¹ Teste de Mann-Whitney ² Teste exato de Fisher

Cont/Tabela 22

Variável	Recidiva		Total	p
	Não	Sim		
Comprometimento paramétrios				
Não	68 (94,4%)	7 (87,5%)		0,418 ²
Sim	4 (5,6%)	1 (12,5%)		
Total	72	8	80	
Status de Estabilidade de Microssatélite				
Não	29 (59,2%)	4 (80,0%)		0,637 ²
Sim	20 (40,8%)	1 (20,0%)		
Total	49	5	54	
Grau histológico				
	I	27 (46,6%)	2 (40,0%)	0,290 ²
	II	23 (39,7%)	1 (20,0%)	
	III	8 (13,8%)	2 (40,0%)	
Total		58	5	63
Tipo Histológico*				
	1	55 (76,4%)	5 (62,5%)	0,132 ²
	3	5 (6,9%)	0 (0,0%)	
	5	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
	6	5 (6,9%)	0 (0,0%)	
	7	6 (8,3%)	3 (37,5%)	
Total		72	8	80
Estadiamento Anatomopatológico ^{b**}				
	IA	47 (65,3%)	4 (50,0%)	0,165 ²
	IB	12 (16,7%)	1 (12,5%)	
	II	1 (1,4%)	0 (0,0%)	
	IIIC1	9 (12,5%)	1 (12,5%)	
	IIIC2	3 (4,2%)	2 (25,0%)	
Total		72	8	80

¹ Teste de Mann-Whitney ² Teste exato de Fisher

*Tipo histológico – 1: Adenocarcinoma endométrioide, 3: Adenocarcinoma seroso papilífero, 5: Carcinoma escamoso, 6: Adenocarcinoma misto do endométrio, 7: Carcinossarcoma.

** IA - Lesão confinada ao endométrio ou invade <50% a parede miometrial sem romper da ZJ; IB- Lesão invade >50% do miométrio; II - Invasão do estroma cervical; IIIC1- Linfonodomegalia pélvica; IIIC2- Linfonodomegalia para-aórtica.

A **Tabela 23** mostra a razão de riscos (HR), estimada por modelos de regressão de Cox, do tamanho do tumor, Relação T2, Relação T1 e ADC no tempo de recidiva. A única variável que mostrou influência significativa foi o

tamanho do tumor, sendo que o aumento de 1 mm no tamanho aumenta em 5,7% o risco de recidiva. Para construir as curvas das **Figuras 6 a 9** foi usada a mediana de cada variável.

Tabela 23 - Regressão de Cox para avaliar a Influência dos biomarcadores da RM no tempo para recidiva das pacientes.

Variável	HR	IC95%(HR)	p-valor
Tamanho do tumor	1,057	1,018 - 1,099	0,004
Relação T2	2,594	0,6254 - 10,76	0,198
Relação T1	1,222	0,7001 - 2,134	0,485
ADC	0,897	1,1150 - 0,0619	0,937

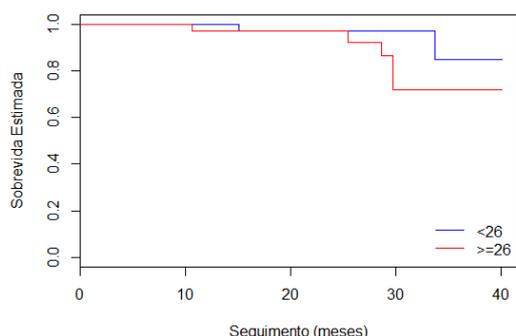


Figura 6 - Curva de sobrevivência por tamanho do tumor

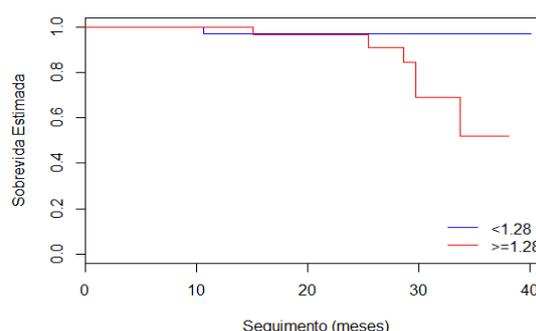


Figura 7 - Curva de sobrevivência por relação T2

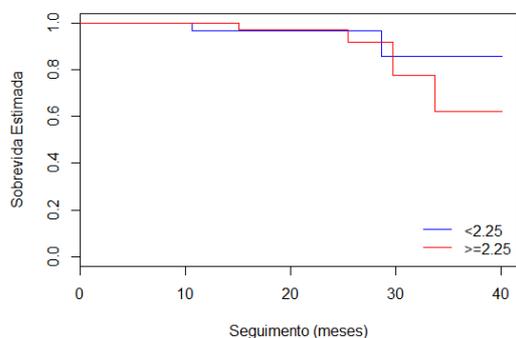


Figura 8 - Curva de sobrevivência por relação T1

HR: Razão de riscos.

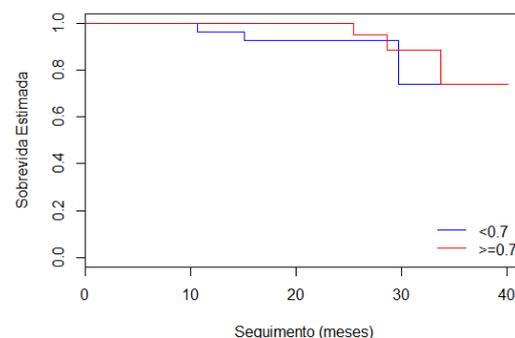


Figura 9 - Curva de sobrevivência por ADC

6 DISCUSSÃO

A RM é uma valiosa modalidade de imagem para o estadiamento pré-cirúrgico do câncer de endométrio, pois permite informações sobre a invasão miometrial pelo tumor e uma estimativa muito aproximada do tamanho do tumor, obtidas através de diversas técnicas de imagem. No presente estudo, dentre as sequências da RM, a DWI demonstrou melhor acurácia diagnóstica na previsão de invasão miometrial e invasão miometrial profunda. A RM também demonstrou boa acurácia para estadiamento locorregional das pacientes com câncer de endométrio e houve boa concordância do grau de invasão miometrial dos protocolos completo e reduzido com o anatomopatológico. Os principais guidelines internacionais recomendam a realização de RM para estadiamento locorregional em pacientes com câncer de endométrio, principalmente para avaliação da extensão da invasão miometrial, do colo uterino ou anexos (LALWANI et al. 2014; COLOMBO et al. 2016; KOH et al. 2018). A precisão e a sensibilidade da RM no estadiamento pré-operatório do câncer de endométrio foram demonstradas em vários estudos (FUJII et al. 2008; BEDDY et al. 2012a).

A sequência em DWI na RM tem papel bem estabelecido no estadiamento de pacientes com câncer de endométrio, principalmente nas pacientes que apresentem alguma contraindicação ao uso do contraste paramagnético, nos tumores que são iso ou hiperintensos ao miométrio nas sequências pós-contraste, e nos pacientes com adenomiose (NOUGARET et al. 2019). Alguns autores demonstraram que a sequência em DWI tem

acurácia diagnóstica superior à sequência pós-contraste na avaliação de invasão miometrial e estadiamento (RECHICHI et al. 2010; BEDDY et al. 2012a; TAKEUCHI et al. 2018). No entanto, numa metanálise que incluiu 9 estudos e 442 pacientes, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na sensibilidade e especificidade das sequências em DWI e pós-contraste para avaliação de invasão miometrial (ANDREANO et al. 2014). Em uma outra metanálise, DENG et al. (2015) demonstraram que a associação entre as sequências T2 e DWI tem maior acurácia que as sequências em DWI ou pós-contraste avaliadas isoladamente. Por este motivo, os guidelines mais recentes tem sugerido a incorporação da sequência em DWI no protocolo da RM para estadiamento de pacientes com câncer de endométrio (NOUGARET et al. 2019). No presente estudo, observamos que a sequência DWI foi a que apresentou maior precisão para avaliação de invasão miometrial em comparação com as sequências convencionais, principalmente em relação à sequência T2, e com resultados comparáveis ao anatomopatológico (**Tabela 4**). A sensibilidade e o VPN da sequência DWI foram levemente superiores às demais sequências, o que melhora a possibilidade de identificar corretamente as pacientes em estágios iniciais da doença, nos quais não há invasão profunda, que é o objetivo principal dos estudos pré e intraoperatórios. Em trabalhos anteriores, onde sequências de DWI foram usadas para avaliar a invasão miometrial (LIN et 2009; RECHICHI et al. 2010; BEDDY et al. 2012a; HORI et 2013), a sensibilidade variou de 83% a 100%, a especificidade variou de 84% a 100%, o VPP variou de 56% a 100% e o VPN variou de 93% a 100%. No

entanto, como os diagnósticos falso-negativos ainda estão presentes na nossa casuística e na avaliada por LIN et al. (2009), os médicos devem tomar precauções contra o risco de “subdiagnóstico” ao selecionar imagens ponderadas em T2 e DWI em pacientes com câncer de endométrio estadio IA para preservar a fertilidade ou eliminar a linfadenectomia.

Os resultados deste trabalho demonstraram que o protocolo reduzido apresentou acurácia diagnóstica (96,2% x 97,3%), sensibilidade (98,6% x 100%) e especificidade (71,4% x 60%) semelhantes ao protocolo completo em detectar invasão miometrial, inferindo que em situações selecionadas, o uso do contraste pode ser suprimido, não representando qualquer perda na precisão diagnóstica do estadiamento T. Além disso, considerando a atual ênfase em cuidados com a saúde com boa relação custo-benefício, o protocolo reduzido pode ser mais atraente porque pode ser realizado em menor tempo e não requerer a administração intravenosa de meio de contraste, ao contrário do protocolo completo (BEDDY et al. 2012a). Em relação à avaliação da invasão miometrial profunda (>50%), tem havido pesquisas mostrando que a RM com contraste dinâmico melhora a previsão diagnóstica com sensibilidade de 72% a 94% e uma especificidade de 87% a 96% (SIRONI et al. 1992; SAEZ et al. 2000; MANFREDI et al. 2004; ROCKALL et al. 2007). Em nosso estudo, os protocolos completo e reduzidos produziram desempenho comparável em detectar invasão miometrial profunda, com sensibilidade de 91,7% em cada protocolo e especificidade de 88% e 89,1%, respectivamente. No estudo de LIN et al. (2009) tais desempenhos foram comparáveis ao nosso em relação aos

protocolos completos e reduzidos com sensibilidade de 100% e 86% e especificidade de 93% e 100%, respectivamente, contudo usando um sistema de 3T. Um estudo retrospectivo (ROCKALL et al. 2007) não encontrou diferença entre os protocolos completo e o reduzido em relação à predição de invasão miometrial profunda usando um sistema de 1,5T.

Alguns estudos relataram que sensibilidade da RM no diagnóstico de invasão do estroma cervical no câncer de endométrio variou entre 19 e 100% (MANFREDI et al. 2004; SANJUAN et al. 2008; SALA et al. 2009; CUNHA et al. 2011). Uma sensibilidade muito baixa relatada nestes estudos pode ser devido ao envolvimento do estroma cervical indetectável (estágio IIA no sistema antigo). Zamani et al. (2012) relataram uma sensibilidade e especificidade maior em detectar o comprometimento do estroma cervical de 54% e 100%, respectivamente (ZAMANI et al. 2012). No nosso estudo, os achados de comprometimento do estroma cervical pela RM corroboram com este último trabalho, apresentando inclusive uma sensibilidade superior (83,3%), indicando uma maior correlação do novo estadiamento FIGO com a RM para prever comprometimento cervical. Por fim, os autores demonstraram boa correlação da RM em prever comprometimento do istmo e dos paramétrios, contudo tais achados não puderam ser comparados com dados da literatura, pois não foram encontrados relatos que fizeram também esta correlação.

Os fatores associados com diagnósticos falso-negativos ou falso-positivos de invasão miometrial profunda ou invasão cervical por RM descritos na literatura (SANJUAN et al. 2008) são vários: isointensidade do

tumor em relação ao miométrio, tumor polipóide, afilamento ou acentuada irregularidade do miométrio e presença de adenomiose e de leiomiomas. Encontramos na nossa casuística um diagnóstico falso-negativo de comprometimento do estroma cervical em decorrência da presença de leiomiomas. Foi encontrado um diagnóstico falso-negativo de invasão miometrial profunda (>50%) por se tratar de um tumor isoíntenso ao miométrio. Também encontramos três diagnósticos falso-positivos para invasão miometrial profunda (>50%), um pelo aspecto polipóide do tumor, outro devido ao afilamento do miométrio e o último sem fator causal. Assim, quando analisamos nossas armadilhas na determinação da profundidade da invasão miometrial e do estroma cervical, encontramos alguns dos fatores de confusão relatados anteriormente, incluindo tumores polipóides e baixo contraste tumor / miométrio (CHUNG et al. 2007; BARWICK et al. 2006; SANJUAN et al. 2008), ou até mesmo a ausência de fator causal (SANJUAN et al. 2008). Portanto, para evitar avaliações falso-negativas, parece obrigatório co-avaliar diferentes parâmetros antes de tomar uma decisão. Outros fatores, como o tamanho do tumor e o grau histológico tumoral a fim de classificar as pacientes em baixo ou alto risco, podem ser usados na tentativa de diminuir estes resultados (TODO et al. 2003; TODO et al. 2017). Nossos bons resultados em relação à especificidade da invasão miometrial e, ainda melhor, à invasão cervical nos fornecem uma previsão pré-operatória da extensão necessária da cirurgia. Esta informação pode ser especialmente útil ainda para decidir o encaminhamento do paciente para tratamento em uma Instituição de referência oncológica.

Ao analisar nossos resultados das sequências de DWI, observamos que o tamanho do tumor avaliado na RM apresentou boa correlação com diversos fatores histológicos relacionados à agressividade tumoral, como comprometimento cervical, comprometimento do istmo, grau de invasão miometrial, grau histológico e invasão linfovascular, além de apresentar correlação significativa com a sobrevida livre de doença, com HR de 1,057, com IC95% (1,018 - 1,099) e $p= 0,004$. Além disso, os autores reconhecem que o grau de invasão miometrial tem uma relação direta com o envolvimento dos linfonodos e que o achado de invasão miometrial profunda pela RM é importante preditor destas metástases, que, em combinação com a avaliação histológica, poderiam ser úteis na identificação de pacientes com risco de recorrência. Kitchener et al. (2009) sugere que se o envolvimento do miométrio for igual ou superior 50%, o risco de acometimento linfonodal aumenta para mais de 6 a 7 vezes.

AHMED et al. (2018) demonstraram que a intensidade de sinal do câncer de endométrio na RM pode ser utilizado para prever a agressividade do tumor e a presença de instabilidade de microssatélites. Segundo estes autores, tumores com sinal mais alto nas sequências T1 pós-contraste tardias apresentavam menores taxas de instabilidade de microssatélites e maior sobrevida livre de doença. E que, uma menor relação T2 da intensidade de sinal do tumor para o miométrio correlacionava-se com invasão miometrial profunda com *Odds ratio* de 0,81 ($p= 0,040$). Os resultados do presente estudo não demonstraram que a relação T2 tinha correlação com o grau de invasão miometrial ou com os demais fatores

histológicos de agressividade. Contudo, indicam que um valor da relação T2 variando de 1,2 a 2,1, com média de 1,6 (DP: 0,3, mediana: 1,5) em exames de RM pode ser capaz de prever a agressividade do tumor, ao demonstrar associação positiva com a recidiva da doença ($p= 0,024$). No presente estudo não houve correlação entre os biomarcadores da RM e a presença de instabilidade de microssatélite. Estudos recentes sugerem que tumores com instabilidade de microssatélite tendem a ter invasão linfovascular, (STELLOO et al. 2016; MCMEEKIN et al. 2016) que está associado a metástases linfonodais com tumores com isointensos nas fases tardias do estudo dinâmico (JORGE et al. 2016). O efeito da instabilidade de microssatélites nos resultados de sobrevivência é controverso. Alguns estudos sugeriram (BILBAO-SIEYRO et al. 2014; STELLOO et al. 2016) que a presença de instabilidade de microssatélite está associada a um curva de sobrevida mais curta (KANOPIENE et al. 2014); outro estudo com amostra de 167 pacientes com instabilidade de microssatélite, mostrou menor sobrevida livre de doença e pior resposta a terapêutica (BILBAO-SIEYRO et al. 2014).

KISHIMOTO et al. (2016) demonstraram que o valor de ADC é inversamente associado à celularidade em cânceres de endométrio, no entanto, não encontrou associação significativa entre o valor de ADC e o grau histológico do tumor. RECHICHI et al. (2011) também não encontrou associação entre os valores de ADC e grau histológico, presença de invasão miometrial ou metástase linfonodal. Já NOUGARET et al. (2015) demonstraram menores valores de ADC em cânceres de endométrio grau III

quando comparados aos tumores graus I e II. INOUE et al. (2015) demonstraram que o valor de ADC mínimo tem melhor correlação com o grau histológico e grau de invasão miometrial, quando comparado ao valor de ADC médio. Nossos dados demonstraram que os valores de ADC só apresentaram correlação estatisticamente significativa com o grau histológico tumoral ($p= 0,020$). BHOSALE et al. (2017) demonstraram que os pacientes que apresentam câncer de endométrio estágio I com instabilidade de microssatélites apresentam valores de ADC inferiores aos pacientes sem instabilidade de microssatélites. Por fim, FASMER et al. (2018) demonstraram que a presença de baixos valores de ADC e maior volume tumoral na sequência em DWI estão relacionados a pior prognóstico e menor sobrevida livre de progressão ou recidiva. Nós observamos que o tamanho do tumor e o valor do ADC tem uma relação direta com o prognóstico das pacientes deste estudo. Estes resultados são compatíveis com aqueles observados na literatura, apesar de haver uma grande variação entre os estudos.

Os resultados deste estudo demonstram que, os achados da RM são um importante preditor de risco de recorrência e sobrevida livre de doença, que, em combinação com o tamanho do tumor e grau histológico, podem ser úteis na identificação de pacientes com baixo risco de recorrência. É necessário encontrar novos fatores prognósticos envolvidos no câncer de endométrio para melhorar a sobrevida destas pacientes.

É conveniente ressaltar algumas limitações neste estudo. Primeiro, a concordância interobservador entre os radiologistas não foi avaliada neste

estudo, que poderia ter acrescentado algum valor aos resultados. Em segundo lugar, este estudo foi realizado em um único hospital e o número de casos é limitado, embora similar aos trabalhos publicados em outros periódicos. Apenas pacientes submetidos à histerectomia foram incluídos no estudo para que os achados de RM pudessem ser comparados apropriadamente, excluindo-se conseqüentemente os tumores mais avançados. Além disso, muitas pacientes tinham exame externo que não foram utilizados por diferença na técnica da aquisição. Em terceiro lugar, a baixa frequência de pacientes com recidiva dificulta a determinação de fatores/biomarcadores de risco para esta ocorrência. Finalmente, não foi realizada adequada correlação do comprometimento linfonodal na RM e cirurgia pois não houve uma padronização da avaliação linfonodal cirúrgica para o trabalho, visto que a decisão de linfadenectomia foi individualizada de acordo com o protocolo do Departamento de Ginecologia da Instituição.

A despeito destas limitações, os resultados deste trabalho demonstram o potencial da RM na avaliação de pacientes com câncer de endométrio. O estadiamento pela RM auxilia na estratificação de riscos das pacientes, o que permite ao médico assistente escolher o melhor planejamento terapêutico. A avaliação pré-operatória em estágios precoces, especialmente em pacientes jovens, pode ser útil por exemplo na adaptação da abordagem cirúrgica, preservando a fertilidade e até mesmo diminuindo a morbidade. A adição da sequência de DWI aos protocolos padrão de RM deve ser sempre considerada para o estadiamento mais preciso do câncer de endométrio. Estudos futuros com técnicas avançadas de imagem nas

seqüências da RM, como perfusão, avaliação de fluxo sanguíneo e análise textural poderão incrementar ainda mais o papel da RM neste cenário (UENO et al. 2017; FASMER et al. 2018).

7 CONCLUSÃO

- O estadiamento locorregional de pacientes com câncer de endométrio pela RM apresentou boa acurácia com o tamanho do tumor e o grau de invasão miometrial do anatomopatológico.
- O protocolo reduzido da RM (sequências T2 e DWI) apresentou resultados semelhantes ao protocolo completo (sequências T2, DWI e T1 pós-contraste) na avaliação de invasão miometrial.
- Dos biomarcadores avaliados na RM, o tamanho do tumor apresentou melhor correlação com fatores prognósticos anatomopatológicos e com sobrevida livre de doença.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts & figures 2019**. Atlanta, 2019. Available from: <URL:<https://bit.ly/2ME68fv>>. [2019 jan 20].

Ahmed M, Al-Khafaji JF, Class CA, et al. Can MRI help assess aggressiveness of endometrial cancer? **Clin Radiol** 2018; 73:833.e11-833.e18.

Andreano A, Rechichi G, Rebora P, et al. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur Radiol** 2014; 24:1327-38.

[Anonymus] Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. **JAMA** 1987; 256:796-800.

Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. **Clin Radiol** 2006; 61:545-55.

Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. **Radiology** 2012a; 262:530-7.

Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, et al. FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. **Radiographics** 2012b; 32:241-54.

Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, et al. Prognosis and treatment of endometrial cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1980; 136:679-88.

Bhosale P, Peungiesada S, Devine S, et al. Role of magnetic resonance imaging as an adjunct to clinical staging in cervical carcinoma. **J Comput Assist Tomogr** 2010; 34:855-64.

Bhosale P, Ramalingam P, Ma J, et al. Can reduced field-of-view diffusion sequence help assess microsatellite instability in FIGO stage 1 endometrial cancer? **J Magn Reson Imaging** 2017; 45:1216-24.

Bilbao-Sieyro C, Ramirez R, Rodriguez-Gonzalez G, et al. Microsatellite instability and ploidy status define three categories with distinctive prognostic impact in endometrioid endometrial cancer. **Oncotarget** 2014; 5:6206-17.

Boaventura CS, Rodrigues DP, Silva OAC, et al. Evaluation of the indications for performing magnetic resonance imaging of the female pelvis at a referral center for cancer, according to the American College of Radiology criteria. **Radiol Bras** 2017; 50:1-6.

Bokhaman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecol Oncol** 1983; 15:10-7.

Boronow RC. Advances in diagnosis, staging, and management of cervical and endometrial cancer, stages I and II. **Cancer** 1990; 65:648-59.

Brandy A, Dubuc-Lissoir J, Ehlen TJ, et al. Diagnosis of endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding. **J Soc Obstet Gynaecol Can** 2000; 22:102-4. Available from: <URL:<https://bit.ly/2EPIGcB>> [2018 nov 15]

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBALCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394-424.

Bull D, Reeves G, Beral V. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the million women study; million women study collaborators. **Lancet** 2005; 365:1543-51.

Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. **Gynecol Oncol** 2007; 104:654-9.

Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2016; 27:16-41.

Cunha TM, Felix A, Cabral I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross virtual inspection. **Int J Gynecol Cancer** 2011; 11:130-6.

Das SK, Niu XK, Wang JL, et al. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Imaging** 2014; 14:1-11.

Deng L, Wang QP, Chen X, et al. The combination of diffusion- and T2-weighted imaging in predicting deep myometrial invasion of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. **J Comput Assist Tomogr** 2015; 39:661-73.

Fleisher AC, Wheeler JE, Lidsay II, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 184:70-4.

Fasmer KE, Bjørnerud A, Ytre-Hauge S, et al. Preoperative quantitative dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging predict aggressive disease in endometrial cancer. **Acta Radiol** 2018; 59:1010-7.

Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, et al. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. **Radiographics** 2012; 32:1805-27.

Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, et al. Diagnostic accuracy of the apparent diffusion coefficient in differentiating benign from malignant uterine endometrial cavity lesions: initial results. **Eur Radiol** 2008; 18:384-9.

Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernandez C. Evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted magnetic resonance and intraoperative frozen sections. **Abdom Imaging** 2014; 39:1021-6.

Grady D, Nachtigall RD, Davies TC. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a metaanalysis. **Obstet Gynecol** 1995; 85:304-13.

Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. **Clin Radio** 2012; 67:2-12.

Hori M, Kim T, Onishi H, et al. Endometrial cancer: pre-operative staging using three-dimensional T2-weighted turbo spin-echo and diffusion-weighted MR imaging at 3.0 T: a prospective comparative study. **Eur Radiol** 2013; 23:2296-305.

Inoue C, Fujii S, Kaneda S, et al. Correlation of apparent diffusion coefficient value with prognostic parameters of endometrioid carcinoma. **J Magn Reson Imaging** 2015; 41:213-9.

Itatani R, Namimoto T, Yoshimura A, et al. Clinical utility of the normalized apparent diffusion coefficient for preoperative evaluation of the aggressiveness of prostate cancer. **Jpn J Radiol** 2014; 32:685-91.

Jorge S, Hou JY, Tergas AI, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2016; 140:387-93.

Kang S, Nam JH, Bae DS, et al. Preoperative assessment of lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. **Cancer** 2017; 123:263-72.

Kanopiene D, Smailyte G, Vidugiriene J, et al. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. **Medicina (Kaunas)** 2014; 50:216-21.

Karlsson B, Gransberg S, Wilkland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. **Am J Obstet Gynecol** 1995; 172:1488-94.

Kim HS, Suh DH, Kim MK, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. **Jpn J Clin Oncol** 2012; 42:405-12.

Kinkel K, Forstner R, Danza FM, et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. **Eur Radiol** 2009; 19:1565-74.

Kishimoto K, Tajima S, Maeda I, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade. **Acta Radiol** 2016; 57:1021-8.

Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. **Lancet** 2009; 373:125-36.

Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **J Natl Compr Canc Netw**. 2018; 16:170-99.

Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. American College of Radiology. **Ultrasound Q** 2014; 30:21-8.

Larson DM, Connor GP, Boste SK, et al. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. **Obstet Gynecol** 1996, 88:394-8.

Lai G, Rockall AG. Lymph node imaging in gynecologic malignancy. **Semin Ultrasound CT MR** 2010; 31:363-76.

Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. **Clin Obstet Gynecol** 2011; 54:215-8.

Lidor A, Ismajovich B, Confino E, et al. Histopathologic finding in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1986; 65:41-3.

Lin G, Ng K-K, Chang C-J, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging: initial experience. **Radiology** 2009; 250:784-92.

Lu KH. Management of early-stage endometrial cancer. **Semin Oncol** 2009; 36:137-44.

Mackay HJ, Gallinger S, Tsao MS, et al. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). **Eur J Canc** 2010; 46:1365-73.

Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. **Radiology** 2004; 231:372-8.

Manfredi R, Gui B, Maresca G, et al. Endometrial cancer: magnetic resonance imaging. **Abdom Imaging** 2005; 30:626-36.

McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an NRG Oncology/ Gynaecological Oncology Group Study. **J Clin Oncol** 2016; 34:3062-8.

Medina LS, Zurakowski D. Measurement variability and confidence intervals in medicine: why should radiologists care? **Radiology** 2003; 226:297-301.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <URL:<http://datasus.gov.br>>. [2019 fev 27].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, INCA; 2018.

Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. **Lancet** 2016; 387:1094-8.

Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, et al. Endometrial cancer: combined MR volumetry and diffusion-weighted imaging for assessment of myometrial and lymphovascular invasion and tumor grade. **Radiology** 2015; 276:797-808.

Nougaret S, Horta M, Sala E, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Update Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. **Eur Radiol** 2019; 29:792-805.

Paño B, Sebastià C, Buñesch L, et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. **RadioGraphics** 2011; 31:135-60.

Paño B, Sebastià C, Ripoll E, et al. Pathways of lymphatic spread in gynecologic malignancies. **Radiographics** 2015; 35:916-45.

Pessini SA, Zelttler CG, Wender MC, et al. Survival and Prognostic Factors of Patients Treated for Stage I to Stage III Endometrial Carcinoma in a Reference Cancer Center in Southern Brazil. **Eur J Gynaecol Oncol** 2007; 28:48-50.

Rauch MG, Kaur H, Choi H, et al. Optimization of MRI Imaging for pretreatment evaluation of patients with endometrial e cervical cancer. **Radiographics** 2014; 34:1082-98.

Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. **Eur Radiol** 2010; 20:754-62.

Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases. **AJR Am J Roentgenol** 2011; 197:256-62.

Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. **Int J Gynecol Cancer** 2007; 17:188-96.

Saez F, Urresola A, Larena JA, et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. **J Magn Reson Imaging** 2000; 12:460-6.

Sahdey A, Reznick RH. Magnetic resonance imaging of endometrial and cervical cancer. **Ann N Y Acad Sci** 2008; 1138:214-32.

Sala E, Wakely S, Senior E, et al. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1577-87.

Sala E, Crawford R, Senior E, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2009; 19:141-6.

Sala E, Rockall A, Rahgarajan D, et al. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. **Eur J Radiol** 2010; 76:367-85.

Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. **Radiology** 2013; 266:717-40.

Sanjuan A, Escaramis G, Ayuso JR et al. Role of resonance magnetic imaging and cause of pitfalls in detecting myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer. **Arch Gynecol Obstet** 2008; 278: 535-9.

Sironi S, Colombo E, Villa G, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. **Radiology** 1992; 185:207-12.

Shen Y, Lv F, Xiao Z, et al. Utility of the relative apparent diffusion coefficient for preoperative assessment of low risk endometrial carcinoma. **Clin Imaging** 2019; 56:28-32.

Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2004; 24:558-65.

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer, 2003. **CA Cancer J Clin** 2003; 53:27-43.

SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. **Gynecol Oncol** 2014; 134:385-92.

Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. **Clin Cancer Res** 2016; 22:4215e24.

Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2001; 15:381-91.

Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Evaluating myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of reduced field-of-view diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MR imaging. **Magn Reson Med Sci** 2018; 17:28-34.

Tirumani SH, Shanbhigue AKP, Prasad SR. Current concepts in the diagnosis and management of endometrial and cervical carcinomas. **Radiol Clin North Am** 2013, 51:1087-110.

Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastases for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. **Gynecol Oncol** 2007; 104:623–628.

Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of MRI, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. **Am J Obstet Gynecol** 2003; 188:1265-72.

Ueno Y, Forghani B, Forghani R, et al. Endometrial carcinoma: MR imaging-based texture model for preoperative risk stratification—a preliminary analysis. **Radiology** 2017; 284:748-57.

Wolff LPG, Monte AA, Atti ACS, et al. Avaliação de Morfologia e histologia endometrial de mulheres após a Menopausa. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 56:711-4.

Woodfield CA. The usefulness of ultrasound imaging in gynecologic oncology. **PET Clin** 2018; 13:143-63.

Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, et al. Diagnostic Value of Pelvic MRI for assessment of the depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: comparison of New Versus Old FIGO Staging. **Iran J Radiol** 2012; 9:202-8.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo
Cancer Center

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 05 de outubro de 2015.

Ao
Dr. Almir Galvão Vieira Bittencourt.
Aluna: Camila Silva Boaventura (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2062/15
“ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: ACURÁCIA DIAGNÓSTICA
DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.”

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, após analisar as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 04/08/2015, **aprovou “ad referendum”** a realização do projeto em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 3.0 de 26.08.2015) e tomou conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Participantes de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Ginecologia;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N. 466/12 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PARTICIPANTE: _____

Sexo: () feminino

Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____

CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL _____ CEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidada a participar deste estudo por apresentar indicação clínica para realizar Ressonância magnética (RM) da Pelve. Este exame tem como objetivo obter uma melhor avaliação da extensão da doença para auxiliar no planejamento do seu tratamento. O objetivo deste estudo é comparar os dados do seu exame de RM com os resultados da sua cirurgia. A sua participação no estudo não resultará em nenhum procedimento adicional e não implicará custo adicional para você ou seu convênio, por se tratar de um exame que já seria realizado por indicação do seu médico.

PROCEDIMENTOS

Após assinar este termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo), você realizará um exame de RM com contraste endovenoso para avaliar a extensão da doença no útero e estruturas adjacentes. O protocolo do exame a ser realizado será o mesmo, independente da participação na pesquisa ou não. A RM é um exame de imagem preciso e com uma grande vantagem por não empregar radiação,

como o raio X e a tomografia. Por possuir um alto campo magnético para aquisição de imagens, requer cuidados especiais para a sua realização, como a retirada de objetos metálicos (moedas, chaves, brincos, anéis, piercings, grampos de cabelo, etc.). É necessário que a paciente esteja em jejum de 4 a 6 horas. O procedimento pode durar cerca de 30 minutos, a paciente é posicionada em decúbito dorsal na mesa do equipamento e o técnico coloca uma bobina de radiofrequência na pelve. A mesa a seguir desliza para dentro do aparelho e a paciente permanece imóvel durante o exame. A paciente ouve ruídos durante o exame no momento em que as imagens estão sendo adquiridas. Será necessária a injeção de contraste endovenoso durante o procedimento.

BENEFÍCIOS

Os resultados obtidos nos exames de RM serão correlacionados com o resultado histopatológico pós cirúrgico. Os resultados do estudo poderão beneficiar todas as pacientes que serão submetidas a cirurgia e será capaz de auxiliar na conduta clínica para possíveis mudanças no regime terapêutico.

RISCOS

O protocolo do exame a ser realizado será o mesmo, independente da participação na pesquisa ou não, por este motivo não haverá riscos adicionais ao participar da pesquisa. A RM em si é um exame seguro, porém é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos (secundários à injeção de contraste endovenoso): discreta dor, queimação, inchaço e sangramento/hematoma no local da injeção. Reações alérgicas aos agentes de contraste, embora incomuns, incluem coceira/urticária, dificuldade para engolir e/ou respirar. O hospital dispõe de condições para que eventuais reações possam ser prontamente tratadas.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. A identidade dos participantes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica terão acesso aos registros.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os Drs. Camila Boaventura ou Almir Bitencourt, no telefone 2189-5000 ramal 1179. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante
Dúvidas e/ou informações entre em contato com:
CEP do A.C.Camargo Cancer Center
E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br
Telefone: 2189-5000 ramais 2069 ou 5020.

Apêndice 2 - Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE COLETA	
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	
NOME:	
RGH:	
IDADE:	
STATUS DA MENSTRUÇÃO:	1) MENACNE 2) PERI OU PÓS-MENOPAUSA 3) AMENORRÉIA PRIMÁRIA 4) AMENORRÉIA SECUNDÁRIA 5) STATUS PO
HISTÓRIA DE CANCER PRÉVIO:	0) NÃO 1) SIM –GINECOLÓGICO 2) SIM – NÃO GINECOLÓGICO 99) NÃO ENCONTRADO
SE CANCER PRÉVIO ESPECIFICAR:	
HISTÓRIA DE CANCER FAMILIAR:	1) NÃO 2) SIM – ENDOMÉTRIO 3) SIM- OVÁRIO 4) SIM- CÔLON
FATORES DE RISCO:	1) OBESIDADE 2) USO DE TAMOXIFENO 3) TUMORES OVARIANA PRODUTORES DE ESTRÓGENOS 4) NULÍPARA 5) HIPERTENSÃO 6) DIABETES 7) USO DE ESTRÓGENOS ISOLADOS 8) SÍNDROMES HEREDITÁRIAS 9) INFERTILIDADE 10) HIPERPLASIA ENDOMETRIAL/PÓLIP O 11) OUTRAS
QUEIXA CLÍNICA:	1) SANGRAMENTO 2) CORRIMENTO PURULENTO 99) NÃO SE APLICA
DIAGNÓSTICO	
ULTRASSOM	ECO ENDOMETRIAL _____ mm.
BIÓPSIA:	1) ADENOCARCINOMA ENDOMETRIÓIDE 2) ADENOCARCINOMA MUCINOSO 3) ADENOCARCINOMA SEROSO-PAPILÍFERO 4) ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS 5) CARCINOMA ESCAMOSO 6) MISTO 7) CARCINOSSARCOMA
CA 125:	0) NÃO 1) SIM – NORMAL 0) NÃO 1) SIM - ELEVADO
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
ESTÁGIO FIGO 2009	1) IA- Massa confinada ao endométrio ou invade em <50% a parede miometrial sem rompimento da ZJ 2) IB - Massa invade >50% do miométrio com uma linha parede exterior do miométrio 3) II - Rompimento do estroma cervical de baixo sinal (T2) Rompimento do epitélio cervical com realce (T1 com contraste) 4) IIIA - Rompimento do miométrio exterior ou presença de nódulos da superfície peritoneal ou anexos. 5) IIIB - Extensão tumoral para o interior da porção superior da vagina e/ou paramétrios 6) IIIC1 - Linfonomegalia pélvica (ponto de corte: > 10 mm no menor eixo axial) 7) IIIC2 - Linfonomegalia para-aortica. 8) ESTÁGIO IV A - Extensão do tumor para a bexiga/reto com rompimento da parede vesical ou retal com baixo sinal.

- 3) II Invasão do estroma cervical
- 4) IIIA Tumor invade a serosa ou anexos
- 5) IIIB Invasão da vagina ou paramétrios
- 6) IIIC1 Envolvimento de linfonodos pélvicos
- 7) IIIC2 Envolvimentos de linfonodos para-aórticos..
- 8) IVA Invasão da bexiga ou mucosa intestinal
- 9) IVB Metástases à distância, incluindo abdominal, ou envolvimento de linfonodos inguinais.

TAMANHO DA LESÃO:

CRITÉRIOS DE AGRESSIVIDADE:

Grau histológico (FIGO):

Invasão sanguínea:	(0) NAO (1) SIM
Invasão linfática:	(0) NAO (1) SIM
Invasão perineural:	(0) NAO (1) SIM
Comprometimento do Istmo:	(0) NAO (1) SIM
Comprometimento do Canal endocervical:	(0) NAO (1) SIM
Comprometimento dos paramétrios:	

IMUNOHISTOQUÍMICA:

Receptor de estrógeno:	(0) NAO (1) SIM
Receptor de progesterona:	(0) NAO (1) SIM
MSH-2:	(0) NAO (1) SIM
MSH-6:	(0) NAO (1) SIM
MLH-1:	(0) NAO (1) SIM
PMS-2:	(0) NÃO (1) SIM

STATUS (0) INSTÁVEL (1) ESTÁVEL

MICROSSATÉLITE:

SEGUIMENTO:

Data da última consulta: _____

Recidiva: (0) NÃO (1)SIM

Status: (0) MORTO (1) VIVO