

IMPORTÂNCIA DO ESTADIAMENTO CIRÚRGICO-PATOLÓGICO DO CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA EXTRA-UTERINA

Importance of surgicopathologic staging of endometrial carcinoma in the diagnosis of extra-uterine disease

AUREA AKEMI ABE CAIRO¹ AARÃO MENDES PINTO NETO¹ KAZUE PANETTA¹ LILIANA A. LUCCI DE ÂNGELO ANDRADE²

O objetivo deste estudo foi avaliar a acuracidade do estadiamento clínico para o carcinoma do endométrio quanto ao diagnóstico da doença extra-uterina, comparado com a laparotomia de estadiamento cirúrgico-patológico. Foi um estudo clínico e retrospectivo em 116 pacientes portadoras de carcinoma do endométrio submetidas ao estadiamento cirúrgico-patológico de acordo com a FIGO, 1988, de janeiro de 1990 a junho de 1996. O estadiamento clínico considerava o exame ginecológico, US do abdômen e da pélvis, RX do tórax e anatomopatológico da curetagem ou de material de biópsia obtido por histeroscopia. Realizaram-se testes de acuracidade dos métodos incluindo o teste de concordância Kappa. Nossos resultados demonstraram que a mudança do estágio ocorreu em cerca de 40% das pacientes, sendo mais de 30% subestadiadas. O diagnóstico da doença extra-uterina ocorreu em 19%. O teste Kappa demonstrou significativa baixa concordância para os estádios em geral ($p=0,038$), estágio I ($p=0,034$) e III ($p=0,001$). O estágio clínico teve baixa sensibilidade (26,8%) quanto ao diagnóstico da doença extra-uterina; entretanto, a especificidade quanto ao diagnóstico da doença restrita ao útero foi de 86,5%. Os valores preditivos positivos e negativos foram de 52,4% e 68,1%, respectivamente; a acurácia 65,2% e a taxa de falso-negativo para a doença extra-uterina foi de 73%. Este estudo demonstrou que o estadiamento clínico para o carcinoma do endométrio é falho no diagnóstico da real extensão da doença, em especial da doença extra-uterina.

Palavras-chave: Carcinoma endométrio. Doença extra-uterina. Estadiamento cirúrgico-patológico.

Key words: Endometrial carcinoma. Extra-uterine disease. Surgicopathologic staging.

Setor de Oncologia do Depto de Tocoginecologia e Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

1 - Professores Doutores do Depto de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp - SP.

2 - Professora Doutora do Depto de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp - SP.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto - A/C - Unicamp - Assessoria Técnica e Científica do CAISM - Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - CEP 13083-970 - Campinas - SP - Fone (019) 788-7325 - Fax (019) 287-5935.

Introdução

O estadiamento é definido pela extensão da doença no momento do diagnóstico, determinado pelos exames clínicos e complementares. Em 1988, o Grupo de Oncologia Ginecológica da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), sugeriu um novo conceito de estadiamento cirúrgico e anatomopatológico (ECP), realizados através de abordagem terapêutica cirúrgica inicial, levando-se em conta os achados intra-operatórios e anatomopatológicos observados (2). Até então data essa classificação não considerava os achados cirúrgicos e anatomopatológicos, porque um grande número de pacientes era de alto risco cirúrgico e não operado ou fazia tratamento actínico exclusivo ou recebia radioterapia pré-operatória e o útero era esterilizado. Esse tipo de estadiamento era sujeito a muitos erros porque não avaliava a extensão completa da doença (7, 16).

Diversos autores correlacionaram o estágio clínico com os resultados de cirurgia envolvendo linfadenectomia retro-

peritoneal e dados anatomopatológicos, e puderam demonstrar então uma margem de erro por subestadiamento que variou de 5,2% a 23% para os estádios iniciais (9, 11, 12, 14, 16, 17, 18).

Importante citar que o estudo multicêntrico do Grupo de Oncologia Ginecológica da FIGO, iniciado em 1977, demonstrou que um número significativo de pacientes com estágio I apresentava doença extra-uterina e que a presença de tumores pouco diferenciados, invasão miometrial profunda e invasão anexial seriam fatores de alto risco para metástase linfonodal (4).

Na Unicamp, desde 1989, após a mudança do estadiamento pela FIGO, adotou-se um novo protocolo com a realização do estadiamento cirúrgico patológico. Este trabalho pretende demonstrar as vantagens dessa abordagem cirúrgica em um grupo selecionado de pacientes brasileiras, quanto ao diagnóstico da doença extra-uterina, através da correlação entre o estágio clínico e o pós-cirúrgico e realização de testes de validação diagnóstica.

Material e métodos

Este estudo foi clínico, retrospectivo e comparativo em 116 pacientes submetidas ao estadiamento cirúrgico-patológico para carcinoma do endométrio, atendidas no Setor de Oncologia Ginecológica do Depto de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no período de janeiro de 1990 a junho de 1996.

Foram incluídas as pacientes com diagnóstico de carcinoma do endométrio através de curetagem uterina e/ou de histeroscopia e/ou de cirurgia. Todas tinham sido submetidas a uma laparotomia realizada através de uma incisão ampla, histerectomia total abdominal e salpingooforectomia bilateral, colheita do líquido peritoneal para citologia, biópsia do omento e linfonodal seletiva ilíaca e paraórtica. Abriu-se o retro-peritônio de rotina e retirou-se uma amostra tecidual que recobre os vasos ilíacos acima e abaixo das suas bifurcações, e os paraórticos até pouco acima da artéria mesentérica inferior, conforme descrito por muitos autores (4, 12, 13, 14).

Foram excluídas as mulheres portadoras de outras neoplasias malignas invasoras abdominopélvicas, concomitantes ou progressas, ou que foram submetidas a tratamento cirúrgico fora da Unicamp.

A extensão clínica da doença foi avaliada através do exame clínico-ginecológico, do exame radiográfico do tórax e da ultrasonografia abdominal e pélvica. As cirurgias foram realizadas pela equipe médica composta de docentes, médicos assistentes e residentes do Setor de Oncologia Ginecológica, respeitando-se o Protocolo de Tratamento do Câncer do Endométrio da nossa instituição.

A coleta de dados foi realizada através do preenchimento

de uma ficha criada especialmente para este estudo. Realizou-se o teste de concordância de Kappa para determinar a concordância entre os estádios clínico e pós-cirúrgico, onde $kappa < 0,40$ = baixa concordância, $0,40 \geq kappa \geq 0,75$ = boa concordância, e $kappa > 0,75$ = excelente concordância (15). Calculou-se ainda a sensibilidade, a especificidade, a acurácia, os valores preditivos positivos e negativos e respectivos intervalos de confiança relativos ao estágio clínico quanto ao diagnóstico da doença extra-uterina, considerando-se como padrão-ouro o estágio pós-cirúrgico. O nível de significância considerado foi de 5% (6).

Resultados

A mudança do estágio após a cirurgia ocorreu em 39,8% das pacientes, sendo 8,7% superestadiadas e 31,1% subestadiadas. O diagnóstico da doença extra-uterina ocorreu em 19%. O teste Kappa demonstrou significativa baixa concordância para os estádios em geral, I e III (Tabela 1).

Tabela 1 - Concordância entre o estágio clínico e o pós-cirúrgico nas pacientes submetidas ao estadiamento cirúrgico-patológico

	Estadiamento clínico				N
	I	II	III	IV	
I	55,2	12,1	10,3	3,5	94
II	7,8	1,7	4,3	0,9	17
III	0,9	0,0	2,6	0,0	4
Ignorado	0,0	0,0	0,0	0,9	1
Total (n)	74	16	20	6	116

Concordância: Geral: $kappa=0,12$
 $p=0,0380^*$

Estádio I: $kappa=0,16$ $p=0,0344^*$
 Estádio II: $kappa=0,03$ $p=0,4009$
 Estádio III: $kappa=0,20$ $p=0,0013^*$
 Estádio IV: $kappa=0$

Considerando-se como padrão-ouro o estágio pós-cirúrgico, o estágio clínico teve baixa sensibilidade no diagnóstico da doença extra-uterina, aproximadamente 30%. Quanto ao diagnóstico da

Tabela 2 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivos (VP+) e negativos (VP-), seus respectivos intervalos de confiança e cálculo da acurácia nas pacientes submetidas ao ECP

Testes Diagnósticos				
S	E	VP+	VP-	Acurácia (%)
26,8	86,5	52,4	68,1	65,2
(14,8;43,2)	(76,1;93,0)	(40,3;73,6)	(57,6;77,1)	

doença restrita ao útero, a especificidade foi maior, acima de 85%. O valor preditivo positivo foi baixo, pouco acima de 50% e os valores preditivos negativos e a acurácia foram pouco acima de 65% (Tabela 2).

Discussão

A maioria das pacientes deste estudo apresentou doença em estágio inicial após a cirurgia. Entretanto, observamos que 17,3% das pacientes estavam no estágio pós-cirúrgico (ECp) III e 5,2% no IV. Na literatura, descrevem 78,2% de ECp I, 5,8% de Ecp II, 7,7% de Ecp III e 8,3% de Ecp IV (18). Os resultados indicam que as pacientes atendidas no CAISM/Unicamp são diagnosticadas em estágios mais avançados do que os descritos na literatura, e isto se deve, provavelmente, à dificuldade de acesso aos sistemas de saúde da nossa população e à falta de informação e do hábito, entre as mulheres, quanto a necessidade de se realizar exames rotineiros de controle.

A mudança do estágio após a cirurgia foi considerável, aproximadamente 40%, havendo em 30% das pacientes subdiagnóstico pré-operatório da real extensão da doença. Nossas pacientes apresentaram mudanças no estágio numa frequência acima dos relatos da literatura, sugerindo que o diagnóstico clínico, mesmo com o auxílio da propedêutica subsidiária, pode não estar sendo muito eficiente.

O diagnóstico da doença extra-uterina após a cirurgia ocorreu em quase 20% das pacientes, fato este confirmado pela significativa baixa concordância entre os estágios clínico e pós-cirúrgico para os estágios I e III.

Ayhan et al. (1990) (3) descreveram uma mudança de estadiamento em 26,9% das pacientes. Para alguns, as pacientes do estágio I foram subestadiadas em 12,4% e as do Ec II em 59%, sendo 27,3% superestadiadas (20). Outros referiram aproximadamente 20% das pacientes subestadiadas, 7% e 3,5% de mudanças para um estágio inferior (17).

Quanto aos testes de validação diagnóstica, observamos que o estadiamento clínico pode prever, com uma boa chance de acerto, se a doença está restrita ao útero (> 85%). Entretanto, é bastante ineficaz quanto ao diagnóstico da doença extra-uterina, sendo a taxa de falso-negativo para a doença extra-uterina de 73%.

Quanto à possibilidade de o estágio clínico ser concordante com o pós-cirúrgico quando a doença está restrita ao útero (VP-), foi cerca de 70%. Entretanto, foi baixa a possibilidade de o estágio clínico ser concordante com o pós-cirúrgico quando existe doença extra-uterina (VP+), aproximadamente 50%.

Este estudo demonstrou baixa acurácia no diagnóstico da doença extra-uterina, e este fato deve estar relacionado à

baixa sensibilidade do estágio clínico quanto à doença extra-uterina e aos valores preditivos encontrados. Estes resultados confirmam a importância da realização da cirurgia no diagnóstico da real extensão da doença.

Na atualidade, um grande número de autores, incluindo o estadiamento adotado pela FIGO, consideram importante realizar o estadiamento cirúrgico-patológico com o objetivo de iniciar o tratamento através da cirurgia, facilitando assim o estadiamento correto da doença (1, 5, 13, 17, 18). Um dos poucos estudos revisados que reconhecem benefícios terapêuticos significativos com a realização de biópsias linfonodais nas pacientes portadoras de carcinomas do endométrio foi o de Kilgore et al. (1995) (8). Segundo alguns autores, pacientes com doença intraperitoneal e invasão miometrial profunda apresentaram linfonodos pélvicos positivos em 61% e aórticos em 30%. Concluíram que o retroperitônio deve ser aberto rotineiramente e os linfonodos retirados mesmo quando não se observarem nódulos palpáveis, porque a maioria é micrometástase e menos de 10% dos casos positivos apresentam linfonodos grosseiramente palpáveis (4).

Neste estudo, as vantagens observadas no estadiamento cirúrgico-patológico foram o diagnóstico da invasão miometrial e linfonodal, sendo que aproximadamente 10% das pacientes submetidas a este tipo de cirurgia obtiveram benefício imediato com a realização da linfadenectomia retroperitoneal e o diagnóstico de metástases linfonodais. Acreditamos que esta cirurgia pode demonstrar a real extensão da doença nas pacientes sem a interferência das alterações actínicas causadas pela radioterapia pré-operatória e, desta maneira, proporcionar uma melhor avaliação dos fatores prognósticos.

Considerando-se nossos resultados, sugerimos realização do tratamento cirúrgico sempre que possível, já que a cirurgia permite mudança do estágio em um número considerável de pacientes. É importante que sejam realizadas a histerectomia total abdominal e salpingooforectomia bilateral associadas a um inventário da cavidade abdominal e biópsias de todas as nodulações suspeitas. Este tipo de procedimento pode ser realizado em serviços com preparo para tratamento oncológico, sem a necessidade de treinamento especial para a realização de linfadenectomia retroperitoneal. Também acreditamos que a linfadenectomia retroperitoneal deva ser realizada em casos selecionados, valorizando-se os fatores prognósticos, em especial tipos histológicos não-endometrióides, presença de tumores pouco diferenciados e da invasão miometrial profunda. Estudos posteriores devem ainda ser realizados para definir os benefícios deste tipo de cirurgia, avaliando-se sobretudo a sobrevida das pacientes.

Summary

The objective of this study was to evaluate the accuracy of clinical staging for endometrial carcinoma as to the diagnosis of extra-uterine disease, compared with laparotomy of surgicopathologic staging. It was a retrospective clinical study in 116 patients with endometrial carcinoma that underwent surgicopathologic staging according to FIGO (1988), from January, 1990 through June, 1996. The clinical staging considered the gynecological exam, the abdominal and pelvic US, thorax x-ray, and the histopathologic exam of the material obtained by curettage or by hysteroscopy. We tested the accuracy of the methods including the Kappa concordance test. Our results showed that change of stage occurred in about 40% of the patients, and that more than 30% were substaging. The diagnosis of extra-uterine disease occurred in 19%. The Kappa test showed significant low concurrence for the stages in general (p=0.038), stage I (p=0.034) and III (p=0.001). The clinical stage had low sensibility (26.8%) with regards to the extra-uterine disease diagnosis. However, specificity regarding to the diagnosis of the disease restricted to the uterus was 86.5%. The positive and negative predictive values were 52.4% and 68.1%, respectively, the accuracy 65.2% and the false negative rate for extra-uterine disease was 73%. Therefore, this study showed that clinical staging for endometrial carcinoma is a failure in the diagnosis of the real extension of the disease, especially of the extra-uterine disease.

Referências bibliográficas

1. Abrão FS. Câncer do endométrio: tratamento cirúrgico e prognóstico. In: Abrão FA. Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo: Roca; 1994. p. 364-73.
2. Announcements Figo Stages - 1988: revision. Gynecol Oncol 1989;35:125-7.
3. Ayhan A, Yarali H, Urman B, et al. Comparison of clinical and surgical-pathologic staging in patients with endometrial carcinoma. J Surg Oncol 1990;43:33-5.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987;60:2035-41.
5. Faught W, Krepart GV, Lotocki R, et al. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer? Gynecol Oncol 1994;55:51-5.
6. Hennekens CH. Epidemiology in medicine. Boston: Little Brown; 1987.
7. Javert CT, Douglas G. Treatment of endometrial adenocarcinoma: a study of 381 cases at the New York Hospital - a preliminary report. AJR Am J Roentgenol 1956;75:508-14.
8. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol Oncol 1995;56:29-33.
9. Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, et al. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. Radiother Oncol 1993;28:189-96.
10. Lotocki RJ, Copeland LJ, DePetrillo AD, et al. Stage I endometrial adenocarcinoma: treatment results in 835 patients. Am J Obstet Gynecol, 1983;146:141-5.
11. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. Obstet Gynecol 1991;78:63-9.
12. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991;40:55-65.
13. Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. Cancer 1990;66:1133-8.
14. Rosner B. Fundamental of biostatistics. Boston: Prindle-Weber; 1986.
15. Tiitinen A, Forss M, Aho I, et al. Endometrial adenocarcinoma: clinical outcome in 881 patients and analysis of 146 patients whose deaths were due to endometrial cancer. Gynecol Oncol 1986;25:11-9.
16. Vardi JR, Tadros GH, Anselmo MT, et al. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. Obstet Gynecol 1992;80:204-8.
17. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1992;45:142-6.