



# **A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**QUALIDADE DE VIDA E MAPEAMENTO DE COMPLICAÇÕES:**

**AValiação DO LINFONODO SENTINELA NO CâNCER DE**

**ENDOMÉTRIO**

**BRUNA TIRAPPELLI GONÇALVES**

Tese apresentada à Fundação Antonio Prudente para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

São Paulo

2023

#### FICHA CATALOGRÁFICA

**Tirapelli Gonçalves, Bruna.**

**Qualidade de vida e mapeamento de complicações: avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio . / Bruna Tirapelli Gonçalves. São Paulo, 2023.**

**88f.**

**Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Glauco Baiocchi Neto.**

**1. Câncer de endométrio, 2. Linfonodo Sentinela, 3. Qualidade de vida**

**CDU 616**

**Nome:** Bruna Tirapelli Gonçalves

**Título:** Qualidade de vida e mapeamento de complicações: avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio

Aprovado em: 24 / 03 / 2023

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

Membro da banca: Dra. Edvane Birelo Lopes de Domenico

Instituição: Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP

Membro da banca: Dr. João Pedreira Duprat Neto

Instituição: A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dr. Levon Badiglian Filho

Instituição: A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dr. Renato Moretti Marques

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

## DEDICATÓRIA

A Deus, que tudo sabe, e que nos dá força e coragem.

Às mulheres que consentiram com sua participação no projeto e que me possibilitaram aprender muito ao longo deste estudo.

À minha filha Laís, a luz que conduz meus dias, que traz cor, amor e alegria para a minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Minha família que está comigo sempre, não importando a hora e o lugar.

Meu marido Robson, meu amor e parceiro, um exemplo de força e disciplina que me faz ser melhor a cada dia.

Meu orientador, Dr. Glauco Baiocchi, que acreditou que eu poderia conduzir este projeto, sempre presente e dedicado na orientação e condução do estudo, incentivando e descomplicando os momentos difíceis e desafiadores.

Meus professores e colegas enfermeiras(os), que estão sempre ao meu lado me apoiando e encorajando.

Minhas parceiras da Associação Brasileira de Enfermagem (ABEn-SP), exemplos de profissionais que advogam pela educação e pesquisa e me incentivam a cada dia na busca do meu propósito profissional.

À doutora Elza Mieko Fukazawa e Taís de Almeida Gonçalves, do Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C.Camargo Cancer Center, sempre presentes e preocupadas com meu desenvolvimento, zelando pelo meu bem-estar.

À Janaína Germano, com seu apoio nas análises estatísticas, me fazendo sentir segura e confiante nesse processo.

À Suely Francisco, que dedica seu tempo, talento e expertise na área da biblioteconomia biomédica, por nos ajudar sempre, sem nem mesmo precisarmos pedir.

## RESUMO

Gonçalves BT. **Qualidade de vida e mapeamento de complicações: avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio.** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2023.

**Objetivo:** Avaliar a incidência das complicações pós-operatórias do estadiamento cirúrgico e qualidade de vida relacionada ao protocolo do linfonodo sentinela associado ou não à linfadenectomia sistemática no tratamento do câncer do endométrio. **Métodos:** Foi conduzida uma coorte prospectiva entre dezembro de 2017 e abril de 2022, incluindo mulheres com carcinoma de endométrio em estágio inicial presumido (doença restrita ao útero) e com estadiamento linfonodal, agrupadas em: Grupo LNS (somente pesquisa do linfonodo sentinela) e Grupo LNS+LND (linfonodo sentinela com adição de linfadenectomia sistemática). Foram incluídas pacientes com baixo e alto risco para metástase linfonodal. As pacientes de alto risco fazem parte do estudo ALICE (NCT03366051), um estudo prospectivo randomizado de não inferioridade. As pacientes foram avaliadas no pré-operatório, 1 mês, 6 e 12 meses, com aplicação de questionário de qualidade de vida (QQV) pelo EORTC QLQ-C30 e Cx24, avaliação clínica e perimetria para avaliar linfedema. **Resultados:** Foram incluídas 152 mulheres, sendo 113 (74,3%) no grupo LNS e 39 (25,7%) no grupo LNS+LND. Complicações cirúrgicas intraoperatórias ocorreram em 2 (1,3%) casos todas pertencentes ao grupo LNS+LND. Complicações cirúrgicas até 30 dias foram encontradas em 29 (19,1%) casos. As pacientes submetidas a LNS+LND apresentaram taxas gerais de complicações cirúrgicas mais altas em comparação com aquelas submetidas apenas a LNS (33,3% vs. 14,2%;  $p=0,011$ ). O grupo LNS+LND apresentou maior tempo de cirurgia ( $p=0,001$ ) e necessidade de UTI ( $p=0,001$ ). A incidência de linfocele foi encontrada em 8 casos, apenas no grupo LNS+LND (0 vs. 20,5%;  $p<0,001$ ). Para o linfedema de membros inferiores, não foi encontrada diferença entre os grupos pela avaliação perimétrica do grupo LNS comparado ao LNS+LND (23,2% vs. 13,3%;  $p=0,25$ ). O mesmo ocorreu para a avaliação clínica do linfedema, encontrado em 21,2% do grupo LNS e 33,3% do grupo LNS+LND ( $p=0,14$ ). Entretanto, na avaliação de presença de linfedema pelo score de sintomas do EORTC, houve maior relato de linfedema no grupo LNS+LND (score 23,52) comparado ao grupo LNS (score 12,45) na avaliação de 12 meses ( $p=0,02$ ). Além disso, encontramos associação entre

avaliação clínica e linfedema relatado pelo paciente. O score médio de linfedema foi maior quando este foi detectado por exame clínico em 6 meses (30,10 vs. 7,8;  $p < 0,001$ ) e 12 meses (36,4 vs. 6,0;  $p < 0,001$ ), no entanto sem associação entre perimetria e avaliações clínicas ( $p = 0,76$ ). Em relação à avaliação global de qualidade de vida, não houve diferença entre os grupos aos 12 meses ( $p = 0,21$ ). **Conclusões:** Houve maior taxa geral de complicações para o grupo submetido a linfadenectomia sistemática, assim como maiores taxas de linfocele e linfedema pelo score de sintomas. Nenhuma diferença foi encontrada em relação à qualidade de vida entre os grupos LNS e LNS+LND.

**Descritores:** Câncer de Endométrio, Linfonodo Sentinela, Qualidade de vida.

## ABSTRACT

Gonçalves BT. **Quality of life and complications: evaluation of the sentinel lymph node in endometrial cancer.** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2023.

**Objectives:** To evaluate the incidence of postoperative complications of surgical lymph node staging procedures and quality of life related to the sentinel lymph node protocol associated or not with systemic lymphadenectomy in the treatment of endometrial cancer. **Methods:** A prospective cohort was conducted between December 2017 and April 2022. Women with presumed early-stage endometrial carcinoma (disease restricted to the uterus) and with lymph node staging were included, grouped as follows: SLN group (sentinel lymph node only) and SLN+LND Group (sentinel lymph node with addition of systematic lymphadenectomy). Patients with low and high risk for lymph node metastasis were included, and high-risk patients were part of the ALICE study (NCT03366051), a prospective randomized non-inferiority study. The patients were assessed preoperatively, 1 month, 6 and 12 months with the application of a quality-of-life questionnaire (QQL) using the EORTC QLQ-C30 and Cx24, clinical evaluation and perimetry to assess lymphedema. **Results:** 152 women were included, 113 (74.3%) women in the SLN group and 39 (25.7%) in the SLN+LND group. Intraoperative surgical complications occurred in 2 (1.3%) cases, all of them in the SLN+LND group. Surgical complications within 30 days were found in 29 (19.1%) cases. Patients undergoing SLN+LND had higher overall rates of surgical complications compared to women undergoing SLN alone (33.3% vs. 14.2%;  $p=0.011$ ). The SLN+LND group had longer surgery time ( $p=0.001$ ) and need for ICU ( $p=0.001$ ). The incidence of lymphocele was found in 8 cases and only in the SLN+LND group (0 vs. 20.5%;  $p<0.001$ ). For lower limbs lymphedema, no difference was found between the groups by the perimetric evaluation of the SLN group compared to the SLN+LND (23.2% vs. 13.3%;  $p=0.25$ ). The same occurred for the clinical evaluation of lymphedema, being found in 21.2% for the SLN group and 33.3% for the SLN+LND group ( $p=0.14$ ). However, when evaluating the presence of lymphedema using the EORTC symptom score, there was a higher number of lymphedema reports in the SLN+LND group (score 23.52) compared to the SLN group (score 12.45) at the 12-month evaluation ( $p=0.02$ ). In addition, we found an association between clinical evaluation and



lymphedema reported by the patient. The lymphedema score had a higher mean score when lymphedema was detected by clinical examination at 6 months (30.10 vs. 7.8;  $p<0.001$ ) and 12 months (36.4 vs. 6.0;  $p<0.001$ ), however with no association between perimetry and clinical evaluations ( $p=0.76$ ). Regarding the overall assessment of quality of life, there was no difference between the groups at 12 months ( $p=0.21$ ). **Conclusions:** There was a higher overall rate of complications for the group undergoing systematic lymphadenectomy, as well as higher rates of lymphocele and lymphedema according to the symptom score. No difference was found regarding quality of life between the LNS and LNS+LND groups.

**Keywords:** Endometrial cancer, Sentinel Lymph node, Quality of life.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Representação gráfica do Linfedema de membros inferiores .....	18
<b>Figura 2</b>	Etapas do estudo .....	24
<b>Figura 3</b>	Roteiro para avaliação clínica de linfedema de membros inferiores: rastreamento de sinais e sintomas e inquérito sobre sintomas do linfedema de membros inferiores .....	29
<b>Figura 4</b>	Fluxograma de inclusão e seguimento .....	32
<b>Figura 5</b>	Relação do score de Global Health Status (GHS) na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND.....	48
<b>Figura 6</b>	Relação do score de social functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos LNS e LNS+LND.....	49
<b>Figura 7</b>	Relação do score de physical functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND).....	50
<b>Figura 8</b>	Relação do score de role functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND).....	51
<b>Figura 9</b>	Relação do score de linfedema nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND) .....	53
<b>Figura 10</b>	Relação do score de experiência de sintomas nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND).....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Estadiamento do câncer de endométrio segundo FIGO 2021 .....	2
<b>Tabela 2</b>	Grupos de risco prognóstico de pacientes com câncer de endométrio de acordo com as diretrizes ESGO/ESTRO/ESP .....	3
<b>Tabela 3</b>	Classificação de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas até 30 dias .....	15
<b>Tabela 4</b>	Graduação do linfedema de membros inferiores (ISL).....	19
<b>Tabela 5</b>	Características clínicas e patológicas das mulheres submetidas a cirurgia primária para câncer de endométrio .....	34
<b>Tabela 6</b>	Panorama de perda de avaliação das pacientes nos momentos de aplicação de questionário de QV e avaliação de perimetria .....	36
<b>Tabela 7</b>	Classificação de grau segundo Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas até 30 dias.....	37
<b>Tabela 8</b>	Tipos de complicações decorrentes da cirurgia em até 30 dias nos grupos de acordo com o tipo de estadiamento linfonodal realizado .....	38
<b>Tabela 9</b>	GHS reportados no EORTC QLQ-C30 entre os grupos ao longo do tempo .....	40
<b>Tabela 10</b>	Análises de scores do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 ao longo do tempo de acordo com o grupo de linfadenectomia.....	41
<b>Tabela 11</b>	Análises de scores do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-CX-24 ao longo do tempo de acordo com grupo de linfadenectomia.....	43
<b>Tabela 12</b>	Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença	46

entre os grupos na avaliação de 1 mês .....

**Tabela 13** Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença entre os grupos na avaliação de 6 meses..... 46

**Tabela 14** Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença entre os grupos na avaliação de 12 meses..... 47

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>BQt</b>	Braquiterapia
<b>Cm</b>	Centímetro
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>FACT</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy
<b>GCIG</b>	<i>Gynecologic Cancer InterGroup</i>
<b>GHS</b>	Global Health Status
<b>Gy</b>	Greys
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IGCS</b>	<i>International Gynecological Cancer Society</i>
<b>IHQ</b>	Imuno-histoquímica
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>ISL</b>	<i>International Society of Lymphology</i>
<b>LLL</b>	Linfedema de membros inferiores
<b>LND</b>	Linfadenectomia
<b>LNS</b>	Linfonodo sentinela
<b>MMII</b>	Membros inferiores
<b>NPIQ</b>	Neuropatia periférica induzida por quimioterapia
<b>PRO</b>	Patient Reported Outcome
<b>PROM</b>	Patient Reported Outcome Measures
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>RTx</b>	Radioterapia
<b>SGNO</b>	Sociedade de Enfermeiras Oncoginecológicas
<b>Tc99</b>	Tecnício 99
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VPFN</b>	Valor preditivo falso negativo
<b>VPN</b>	Valor preditivo negativo

## LISTA DE SIGLAS

<b>ALICE</b>	Avaliação Linfadenectomia no Câncer de Endométrio
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncologic Group
<b>ESGO</b>	European Society of Gynaecological Oncology
<b>ESP</b>	European Society of Pathology
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy and Oncology
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>G1</b>	Grau 1
<b>G2</b>	Grau 2
<b>G3</b>	Grau 3
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>L1CAM</b>	L1 cell adhesion molecule
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PORTEC-3</b>	Randomized Trial of Radiation Therapy with or Without Chemotherapy for Endometrial Cancer
<b>QLQ- CX24</b>	Cervical Cancer-specific Quality of Life questionnaire (24 items)
<b>QLQ- EN24</b>	Endometrial Cancer-specific Quality of Life questionnaire (24 items)
<b>QLQ-C30</b>	Core Quality of Life Questionnaire (30 items)
<b>QQV</b>	Questionário de Qualidade de vida
<b>REDCap</b>	Research Electronic Data Capture
<b>SF-36</b>	Short Form Health Survey (36 items)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	O câncer de endométrio .....	1
1.2	Metástase linfonodal .....	4
1.3	Linfonodo sentinela no câncer de endométrio .....	7
1.4	Qualidade de vida .....	11
1.4.1	Instrumentos.....	13
1.5	Avaliações de complicações .....	15
1.5.1	Complicações até 30 dias.....	15
1.5.2	Complicações após 30 dias .....	16
1.6	Linfocele.....	16
1.7	Linfedema .....	17
1.7.1	Escalas usadas para classificação do linfedema .....	19
1.7.2	Métodos de avaliação de linfedema .....	20
1.7.3	Grupo de risco para linfedema .....	20
1.8	Justificativa .....	21
1.8.1	Hipótese do estudo.....	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
2.1	Objetivo geral .....	23
2.2	Objetivos secundários.....	23
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
3.1	Tipo de estudo .....	24
3.2	Amostra.....	24
3.3	Critérios de inclusão .....	25
3.4	Critérios de exclusão.....	25
3.5	Avaliação pré-cirúrgica .....	26
3.6	Coleta de dados cirúrgicos e complicações .....	26
3.7	Seguimento das pacientes .....	27

3.7.1	Questionário de qualidade de vida.....	27
3.7.2	Avaliação do linfedema dos membros inferiores.....	28
3.7.2.1	Perimetria .....	28
3.7.2.2	Exame físico e inquérito sobre sintomas.....	29
3.8	Tratamento adjuvante .....	29
3.9	Análise estatística .....	30
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
5.1	Panorama de perda de seguimentos.....	35
5.2	Complicações operatórias .....	37
5.2.1	Complicações intraoperatórias.....	37
5.2.2	Complicações precoces (até 30 dias).....	37
5.3	Linfocele.....	38
5.4	Linfedema .....	39
5.5	Análises dos questionários EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24.....	39
5.5.1	Avaliação de 1 mês .....	45
5.5.2	Avaliação de 6 meses.....	46
5.5.3	Avaliação de 12 meses.....	47
5.5.4	Análise dos scores de função entre os grupos .....	47
5.5.4.1	<i>Global Health Status</i> .....	48
5.5.4.2	<i>Social Functioning</i> .....	49
5.5.4.3	<i>Physical Functioning</i> .....	50
5.5.4.4	<i>Score Role Functioning</i> .....	51
5.5.5	Análise dos scores de sintomas entre os grupos.....	52
5.5.5.1	Linfedema .....	52
5.5.5.2	<i>Symptom Experience</i> .....	53
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
6.1	Complicações precoces.....	55
6.2	Avaliação do linfedema .....	56



6.3	<i>PRO e GHS</i> .....	59
6.4	Limitações e forças do estudo .....	61
6.5	Implicações para a prática clínica .....	61
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>63</b>

### **ANEXOS**

- Anexo 1** Autorização do European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) para uso com fins acadêmicos
- Anexo 2** EORTC QLQ-C30/ QLQ- CX24
- Anexo 3** Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center
- Anexo 4** E-mail sobre a tradução do Questionário de Qualidade de Vida EN24 do EORTC para a Língua Portuguesa (Brasil)

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

A incidência de câncer de endométrio vem demonstrando um acréscimo de 75% dos casos e cerca de 300% de aumento nas mortes nos últimos 30 anos (Hamilton et al., 2021). No Brasil, a estimativa de casos novos do câncer de endométrio para o triênio de 2023-2025 é de 7840 casos, com incidência de 7,08 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar o câncer de pele não melanoma, constitui o sétimo tipo de câncer mais incidente nas brasileiras, cuja incidência é maior na Região Sudeste (Santos et al., 2023).

No mundo todo, o aumento de número de casos é diretamente proporcional ao índice de desenvolvimento humano, com as maiores taxas de incidência na Europa e América do Norte (Ferlay et al., 2021). Nos Estados Unidos, o câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais comum entre as mulheres, com estimativa de 66.200 novos casos no ano de 2023 e número de mortes estimado em 13.030 mulheres (Siegel et al., 2023).

O câncer de endométrio usualmente ocorre em mulheres na pós-menopausa (média de idade de 60 anos). O risco de desenvolver câncer de endométrio está diretamente relacionado a fatores como obesidade e mudanças hormonais da faixa etária mais incidente, sendo duas vezes mais frequente em mulheres com índice de massa corpórea (IMC) entre 25-29.9 e três vezes maior em IMC >30 (American Cancer Society-ACS, 2023). Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito em estágio inicial segundo classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (Tabela 1). A distribuição da frequência dos estádios ao diagnóstico é: estágio I - 72%; estágio II - 12%; estágio III - 13%; estágio IV - 3%. As taxas de sobrevivência em 5 anos da doença localizada, doença regional e com metástase à distância é de 96%, 71% e 20%, respectivamente (Siegel et al., 2023).

**Tabela 1** - Estadiamento do câncer de endométrio segundo a FIGO (2021)

Estádio FIGO	
Ia	Tumor confinado no útero
IA <sup>a</sup>	Invasão miometrial menor que 50%
IB <sup>a</sup>	Invasão miometrial maior ou igual que 50%
II <sup>a</sup>	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero <sup>b</sup>
III <sup>a</sup>	Disseminação local e/ou regional do tumor
IIIA <sup>a</sup>	Tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou anexos <sup>c</sup>
IIIB <sup>a</sup>	Envolvimento vaginal e/ou parametrial <sup>c</sup>
IIIC <sup>a</sup>	Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos <sup>c</sup>
IIIC1 <sup>a</sup>	Linfonodos pélvicos positivos
IIIC2 <sup>a</sup>	Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos
IV <sup>a</sup>	Tumor invade mucosa da bexiga e/ou intestino e/ou metástases à distância
IVA <sup>a</sup>	Invasão tumoral da bexiga e/ou mucosa intestinal
IVB <sup>a</sup>	Metástase à distância, incluindo intra-abdominal e/ou linfonodos inguinais

a Nos graus 1, 2 e 3

b O envolvimento glandular endocervical deve ser considerado apenas como estágio I e não mais como estágio II

c Citologia reportada separadamente sem mudar estágio

Tradicionalmente, os fatores determinantes do prognóstico e do tratamento complementar são: grau, histologia (endometrioides e não endometrioides), localização, profundidade de invasão, presença de doença extrauterina e metástase linfonodal (Bokhman, 1983). Porém, a estratificação de risco na avaliação da doença pré-operatória para o tratamento cirúrgico ainda é desafiadora. Recentemente, as sociedades internacionais *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO), *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) e *European Society of Pathology* (ESP) propuseram uma classificação de risco para pacientes com câncer de endométrio e condutas baseadas nessa classificação. Um resumo da classificação é mostrado na Tabela 2 (Concin et al., 2021; Kasius et al., 2021).

**Tabela 2** - Grupos de risco prognóstico de pacientes com câncer de endométrio de acordo com as diretrizes ESGO/ESTRO/ESP

<b>Grupo de risco</b>	<b>Característica do tumor</b>
Baixo	Estádio IA CEE grau 1/2 sem IVL
Intermediário	Estádio IB CEE grau 1/2 sem IVL ou Estádio IA CEE grau 3 IVL ou Estádio IA CENE sem invasão miometrial
Alto-Intermediário	Estádio I EEC com IVL, independentemente do grau e profundidade da invasão, ou estágio IB CEE grau 3, independentemente do status IVL, ou estágio II
Alto	Estádio III-IVA sem doença residual ou estágio I-IVA CENE com invasão miometrial e sem doença residual
Avançado-Metastático	Estádio III-IVA com doença residual ou estágio IVB

CEE: câncer endometriode do endométrio; CENE: câncer de endométrio não endometriode; IVL: invasão vascular linfática

**Fonte:** Concin et al. (2021)

Uma revisão recente da FIGO também descreve critérios para a classificação de risco e destaca quatro principais critérios histopatológicos para determinar a doença de alto risco (histologia de alto grau endometriode ou histologia não endometriode, presença de invasão angiolinfática e envolvimento do estroma cervical) (Kasius et al., 2021). Além disso, a incorporação da análise molecular na prática clínica para estratificação de risco prognóstico vem sendo considerada promissora no câncer de endométrio. Do ponto de vista molecular, o câncer de endométrio é classificado em quatro grupos com prognósticos diferentes, sendo o grupo *POLE* (ultramutado) com melhor prognóstico, o grupo com alto número de cópias (p53 mutado ou “*serous -like*”) com pior prognóstico e dois grupos com prognóstico intermediário [grupo MSI (instabilidade microssatélite, hipermutado) e grupo com baixo número de cópias (NSMP)] (Levine, 2013). Outros fatores anatomopatológicos de mau prognóstico vêm sendo sugeridos, como a superexpressão da molécula de adesão celular L1 (L1CAM) e receptores negativos de estrogênio/progesterona (ER/PR) que podem contribuir para informações prognósticas e perfis de risco integrados para a clínica (León-Castillo et al., 2020; Vrede et al., 2021).

O estadiamento do câncer de endométrio há mais de 30 anos é realizado com cirurgia, a qual constitui a melhor maneira para definição de acometimento tumoral no corpo do útero e avaliação de estruturas adjacentes, bem como suas histologias e perfis moleculares (Koskas et al., 2021). O tratamento do câncer de endométrio também é fundamentalmente cirúrgico, sendo a histerectomia total associada a salpingo-ooforectomia bilateral o procedimento básico inicial. A associação da linfadenectomia pélvica e retroperitoneal para o tratamento dos casos iniciais (I-II) ainda é motivo de controvérsia, especialmente em pacientes de baixo risco, em razão do questionamento quanto ao real benefício frente à morbidade desse procedimento (Panici et al., 2008; Barton et al., 2009; Koskas et al., 2015; Bogani et al., 2020).

A via de acesso para a realização de cirurgia também pode ser um fator para agregar morbidade à técnica cirúrgica. A laparotomia está associada a maior morbidade e foi progressivamente substituída pela via minimamente invasiva (MIS, *minimally invasive surgery*) no estadiamento da doença inicial. Após estudos prospectivos e randomizados, podemos afirmar que a MIS deve ser considerada padrão ouro no estadiamento do câncer de endométrio, por reduzir o risco de complicações e não ser inferior em relação a sobrevidas livre de doença e global (Walker et al., 2012; Janda et al., 2017; Galaal et al., 2018). Além disso, a via minimamente invasiva robótica assistida está associada a resultados cirúrgicos e oncológicos favoráveis, particularmente para grupos de maior risco cirúrgico, como idosas e mulheres obesas, permitindo assim uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva de baixa morbidade para a maioria das pacientes em centros especializados (Kakkos et al., 2021).

## **1.2 METÁSTASE LINFONODAL**

O comprometimento linfonodal determina mudança no estadiamento (estádio III), podendo ocasionar importante impacto em sobrevida global e decisão de tratamento. Apesar do papel no estadiamento ser pouco questionado, o impacto em sobrevida ainda é motivo de grande controvérsia. Entretanto, é importante ressaltar que cerca de um terço dos óbitos de pacientes com câncer de endométrio ocorrem em pacientes inicialmente rotuladas como estágio I e com doença aparentemente restrita ao corpo uterino. O subestadiamento pode levar ao tratamento inicial inadequado. O estadiamento cirúrgico

completo incluindo a linfadenectomia poderia: 1) identificar pacientes com doença extrauterina e alto risco de recidiva; 2) adequar o melhor tratamento adjuvante; 3) potencialmente reduzir a adição de tratamento adjuvante inadequado (Mariani et al., 2010).

Em estudo retrospectivo realizado com 281 pacientes com câncer de endométrio submetidos a linfadenectomia pélvica e retroperitoneal sistemáticas, Mariani et al. (2008) demonstraram que a prevalência de metástase linfonodal entre os tipos endometrioides e não endometrioides foi respectivamente de 16% (34/209) e 40% (29/72). Dos pacientes com metástase linfonodal, 44% apresentaram localização pélvica e retroperitoneal e 19% apenas retroperitoneal. Dentre as pacientes com metástase linfonodal retroperitoneal, 77% estavam localizadas acima da artéria mesentérica inferior. Os autores preconizaram a realização de linfadenectomia pélvica e retroperitoneal até o nível dos vasos renais para os tipos histológicos não endometrioides e, nos endometrioides, com indicação de não realização somente em caso de ausência de doença extrauterina, ausência de invasão miometrial, ou invasão miometrial de até 50% da espessura caso G1 ou G2 e maior diâmetro até 2cm (Mariani et al., 2008).

A ocorrência de doença linfonodal também é maior quando há invasão do colo uterino. No estudo do GOG 33 em que foram avaliadas cirurgicamente 148 pacientes consideradas inicialmente como estágio clínico II, 66 apresentavam envolvimento cervical. Apenas 3 (17%) pacientes que apresentavam somente envolvimento glandular endocervical apresentavam linfonodo pélvico comprometido, em comparação com 35% das que apresentavam envolvimento do estroma cervical. Nenhuma das que apresentavam apenas envolvimento glandular cervical apresentou linfonodo para-aórtico comprometido, em comparação com 23% de positividade das que apresentavam envolvimento do estroma cervical (Creasman et al., 1987).

Classicamente, propõe-se a não realização da linfadenectomia em pacientes com estágio inicial e neoplasias de baixo grau, ao passo que o procedimento é recomendado em neoplasias uterinas de alto grau e invasão profunda do miométrio. Na decisão, é importante lembrar a acurácia da congelação transoperatória de cerca de 85% para avaliar invasão profunda do miométrio e que 15-20% dos graus são subavaliados no pré-operatório (Franchi et al., 2000).

Alguns antigos estudos retrospectivos uni-institucionais sugeriram o papel terapêutico em que a extensão da linfadenectomia teria impacto positivo na sobrevida. A

linfadenectomia extensa tem impacto na sobrevida câncer-específica nos estádios IB, grau 3; estágio IC e II-IV, considerando todos os graus. Nos pacientes estádios IIIC-IV com linfadenectomia extensa com número de linfonodos maior que 20, houve um ganho na sobrevida de 51% (considerando 1 linfonodo) a 72% (considerando 20 linfonodos). Em pacientes com doença de baixo risco (estádio IA, considerando todos os graus; estágio IB, graus 1 e 2), a linfadenectomia não melhorou a sobrevida (Chan e Kapp, 2007).

Em relação à adição da linfadenectomia retroperitoneal à pélvica, autores do estudo SEPAL publicaram estudo retrospectivo que incluiu 671 pacientes e sugeriram que houve benefício na sobrevida para o grupo de pacientes com risco intermediário e alto, submetidas a linfadenectomia pélvica e retroperitoneal, em comparação com o grupo submetido a apenas linfadenectomia pélvica (Todo et al., 2010).

De qualquer forma, há dois estudos fase III na literatura que tiveram o objetivo de avaliar o papel da linfadenectomia pélvica no câncer de endométrio. O estudo ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer, 2009) incluiu 1400 mulheres com adenocarcinoma endometrial e que foram randomizadas em “cirurgia padrão” (histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral, lavado peritoneal e palpação linfonodal) versus “cirurgia padrão” associada a linfadenectomia pélvica. Os autores não encontraram benefício em relação à sobrevida global e sobrevida livre de doença com a adição da linfadenectomia (ASTEC Study Group et al., 2009). Os resultados desses estudos, porém, são muito criticados. Houve nova randomização para radioterapia adjuvante que também incluiu pacientes com linfonodos positivos. Somente foi considerado para segunda randomização o achado da peça do útero e apenas um terço dos casos entraram da segunda randomização (IAG3, IBG3, IC, IIA). Contudo, grande parte dos dois terços restantes também receberam adjuvância, porém sem critérios bem definidos. Um terço das pacientes randomizadas para não receber radioterapia externa receberam braquiterapia vaginal. Os grupos do estudo não foram homogêneos; o grupo submetido a linfadenectomia teve 3% mais histologias desfavoráveis, 3% mais G3, 3% mais invasão linfática e 10% mais invasão profunda. Houve ainda violações importantes do protocolo. Primeiro, pacientes registradas no grupo da linfadenectomia e que não tinham performance para linfadenectomia foram passadas para o outro grupo e não excluídas. Segundo, mesmo a população alvo sendo de doença confinada ao útero, os casos com diagnóstico pré-operatório de metástase linfonodal por TC/RNM não foram excluídos. Terceiro, 5% das pacientes do grupo de não linfadenectomia receberam

linfadenectomia e com 30% de metástase linfonodal, tornando obscura a comparação. Quarto, a dissecação linfonodal do grupo com linfadenectomia foi inadequada, já que 8% na verdade não foram submetidas a linfadenectomia e cerca de um terço dos casos tiveram somente até 9 linfonodos ressecados.

Por outro lado, outro estudo fase III teve delineamento adequado e avaliou pacientes com câncer de endométrio em estágio inicial tratadas com histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral associada a linfadenectomia pélvica sistemática (n=264) ou sem linfadenectomia pélvica sistemática (n=250). O estudo mostrou que a linfadenectomia pélvica sistemática não teve impacto em relação à sobrevida livre de doença ou sobrevida global. A principal crítica foi a inclusão de pacientes com baixo risco de doença linfonodal (67% G1, G2; 35% IC) e a adjuvância ter sido feita a critério do médico assistente, em que as pacientes do grupo não submetido à linfadenectomia receberam mais radioterapia adjuvante (Benedetti Panici et al., 2008).

O emprego de exames de imagem para estadiamento pré-operatório, como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, apesar de ter grande importância, apresenta baixa especificidade e acurácia em detectar doença metastática. A realização de linfadenectomia pélvica e retroperitoneal permite avaliação completa dos linfonodos ressecados e, conseqüentemente, refinamento diagnóstico (Koskas et al., 2021).

No entanto, a linfadenectomia sistemática não é isenta de morbidade, como lesões vasculares, nervosas, aumento do tempo operatório, linfocele e linfedema. Nesse cenário, surge a necessidade de alternativas que poderiam ser empregadas para avaliação linfonodal com eficácia e menos morbidade. A adoção da técnica do linfonodo sentinela como forma de estadiamento linfonodal na cirurgia do câncer de endométrio vem sendo estudada a fim de demonstrar não ser inferior à linfadenectomia sistemática do ponto de vista de segurança de recidiva tumoral, tanto em pacientes de baixo risco quanto de alto risco, além de conferir menores complicações cirúrgicas perioperatórias e morbidades em longo prazo (Alhilli e Arend, 2022; Baiocchi et al., 2022).

### **1.3 LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

O uso do procedimento de pesquisa do linfonodo sentinela (LNS) já é bem estabelecido no tratamento do câncer de mama e melanoma (Baas et al., 1992). A hipótese



propõe que o LNS seria o primeiro linfonodo em uma base linfonodal regional que receberia a drenagem da neoplasia primária. O status histológico do LNS teria a capacidade de prever o status da base linfonodal e, portanto, caso não haja metástase para o LNS, não seria necessária a realização da linfadenectomia completa (Baiocchi et al., 2017; Multinu et al., 2019).

A taxa de detecção do LNS no câncer de endométrio correlaciona-se a fatores anatômicos e técnicos, como método de injeção, local da injeção, substância para marcação utilizada e técnica adotada na avaliação patológica do LNS. Há três locais de injeção descritos na literatura: 1) serosa-miométrio do corpo uterino; 2) colo do útero; e 3) endométrio via histeroscópica (Persson et al., 2019).

Não há dúvida de que o método mais fácil e conveniente de injeção do marcador é no colo uterino. A maior preocupação teórica quanto à injeção do marcador exclusivamente no colo uterino realmente corresponderia à drenagem linfática do câncer de endométrio, tendo em vista que há teórica diferença no padrão de disseminação das neoplasias primárias de endométrio e colo uterino. Entretanto, Abu-Rustum et al. (2009a) demonstraram que a adição da injeção em fundo e concomitante do Tc99 não melhorou a taxa de detecção do LNS após injeção satisfatória do azul patente no colo uterino. Seu estudo corrobora a hipótese de que a rota de drenagem linfática uterina principal é realizada através dos linfáticos paracervicais e pode ser obtida com a injeção profunda do marcador no colo do útero. Além disso, o risco de disseminação retroperitoneal (para-aórtica) no câncer de endométrio sem que haja concomitante doença linfonodal pélvica é de cerca de 1% (Abu-Rustum et al. 2009b). Nosso grupo publicou uma série de 255 pacientes em que encontramos a taxa de metástase linfonodal retroperitoneal sem linfonodo pélvico comprometido de 2,7%. Porém, em pacientes sem suspeita de comprometimento linfonodal e com ausência de invasão miometrial profunda, o risco de metástase retroperitoneal isolada foi de 0,8% (Baiocchi et al., 2017). Apesar da controvérsia em relação ao local da injeção do marcador, atualmente o colo do útero é o local mais aceito e descrito nos estudos (Soliman et al., 2017).

Dois importantes artigos sobre o assunto foram publicados no início desta década. Estudo multi-institucional (Ballester et al., 2011) analisou 125 pacientes submetidas a pesquisa de LNS com injeção de azul patente e Tc99 no colo uterino, seguida de linfadenectomia sistemática. Não houve reação adversa ao uso dos marcadores. Ao menos 1

LNS foi detectado em 111/125 (88,8%) das pacientes e 19/111 (17%) apresentavam metástase linfonodal pélvica. Em 5/111 (5%) também havia metástase linfonodal retroperitoneal. Ao analisar por hemipelve, o valor preditivo negativo (VPN) foi 100%; considerando por paciente, o VPN foi 97%. Três pacientes apresentaram falsos negativos (2 com metástase contralateral e 1 retroperitoneal). Todos os três casos tinham tumores de histologia não endometriode. A realização de imuno-histoquímica e cortes seriados do LNS fizeram a detecção de 9/111 (8%) das pacientes, representando 9/19 (47%) dos casos com metástase linfonodal.

Barlin et al. publicaram, em 2012, a maior experiência mundial e uni-institucional. Foram incluídas 498 pacientes com injeção cervical, nas quais o LNS foi identificado em 81% dos casos. O LNS foi detectado em 40/47 pacientes com metástase linfonodal, resultando em uma taxa de falsos negativos de 15%. Porém, os autores propõem a utilização de algoritmo que inclui: 1) avaliação do peritônio e serosa uterina; 2) avaliação retroperitoneal com ressecção de todos os LNS e de outros linfonodos suspeitos; 3) caso não haja mapeamento em uma hemipelve, a linfadenectomia deve ser realizada. Após a aplicação do algoritmo, o falso negativo encontrado foi de apenas 2%, sendo esse algoritmo incorporado a importantes diretrizes.

A pesquisa do LNS no endométrio surge então como estratégia aceitável entre a linfadenectomia sistemática e o não estadiamento linfonodal. Desde 2014, a diretriz do NCCN sugere o uso de linfonodo sentinela como alternativa à linfadenectomia no câncer de endométrio. Em 2017, foi publicada uma meta-análise com 55 estudos (4915 pacientes), na qual a taxa de detecção foi de 81% (95% IC; 77-84%) e de detecção do LNS bilateral de 50% (95% IC; 44-56%). Em relação ao marcador, o verde de indocianina mostrou-se melhor que o azul patente na detecção bilateral do LNS (74,6% vs. 50,5%). A sensibilidade encontrada do método foi de 96% (95% IC; 91-98%) e a taxa de falso negativo <5% (Bodurtha Smith et al., 2017). Outro benefício da pesquisa do linfonodo sentinela é a detecção de micrometástase. Estima-se o aumento da detecção em cerca 7-9% (Holloway et al., 2017).

Outro potencial benefício da pesquisa do LNS é a avaliação adicional realizada pelo patologista com cortes seriados do linfonodo a cada 2mm e, caso negativo pela hematoxilina-eosina, é realizada a avaliação por imuno-histoquímica com citoceratina. Essa técnica (“ultrastaging”) permite o diagnóstico de micrometástases e células isoladas tumorais que não seriam vistas na avaliação linfonodal habitual. Em 2017, nosso serviço

publicou uma série de 75 pacientes de alto risco submetidas a pesquisa do linfonodo sentinela com série histórica de 236 pacientes que tinham sido submetidas somente a linfadenectomia sistemática. A taxa de linfonodo pélvico positivo foi maior no grupo com LNS (26,7% vs. 14,3%;  $p=0,02$ ) e o “ultrastaging” aumentou a taxa de linfonodo positivo em 12,5% (Baiocchi et al., 2017). Esse dado foi confirmado por uma recente meta-análise de Bogani et al. (2019) em que a biópsia do LNS leva a aumento da taxa de detecção de linfonodo positivo em duas vezes.

Apesar das evidências atuais da literatura a favor do uso do protocolo LNS, apenas cinco estudos prospectivos abordaram o desempenho da pesquisa do LNS no estadiamento do câncer de endométrio por meio da realização da biópsia do LNS seguida por linfadenectomia completa (Ballester et al., 2011 (SENTI-ENDO); Cusimano, 2021). Três desses estudos incluíram, principal ou exclusivamente, tumores de alto risco (Soliman et al., 2017; Persson et al., 2019; Cusimano, 2021). Soliman et al. (2017) incluíram apenas tumores de alto grau ou invasão miometrial profunda para os quais as pacientes foram submetidas ao protocolo de LNS, seguido de linfadenectomia pélvica e para-aórtica até o nível de vasos renais ( $n=101$ ). Linfonodos positivos foram encontrados em 23% dos pacientes e em 40% dos linfonodos positivos; o LNS foi o único positivo. Uma taxa de detecção de 89% foi relatada, sugerindo que o mapeamento do LNS identifica com precisão as metástases linfonodais, com valor preditivo negativo de 98%. Em segundo lugar, o estudo sueco SHREC (Persson et al., 2019) incluiu 257 mulheres com padrões de alto risco (endometrióide G3, não endometrióide ou invasão profunda do miométrio) e encontrou 21% de linfonodos pélvicos positivos, um mapeamento bilateral de 95% e sensibilidade e valor preditivo negativo de 98% e 99,5%, respectivamente. Adicionalmente, o estudo canadense SENTOR (Cusimano, 2021) incluiu 156 casos (126 de alto grau de histologias) e relatou taxa de detecção geral de 97% e 78% bilateralmente, 17% de metástase linfonodal, sensibilidade de 96% e valor preditivo negativo de 99%.

Embora o cenário do estadiamento linfonodal no câncer de endométrio esteja mudando no que se refere ao protocolo de LNS isoladamente em substituição à linfadenectomia sistemática (Matsuo et al., 2022), os dados que comparam o perfil de complicações dos dois métodos ainda são escassos. Caso o estadiamento fosse realizado somente com a biópsia do LNS, a morbidade relacionada à linfadenectomia como adição de tempo cirúrgico, linfedema e linfoceles teoricamente seria evitada (Bodurtha Smith et al.,

2017).

Dioun et al. (2022) analisaram retrospectivamente um grande banco de dados (n=45.381) e o protocolo de LNS foi associado a um risco reduzido de complicações em comparação com a linfadenectomia (5,9% vs. 7,3%; RR 0,85, IC 95%: 0,77-0,95) após ajuste para fatores de confusão. Accorsi et al. (2020) registraram taxas de complicações intraoperatórias (RR 14,25, IC 95%: 1,85-19,63) e de 30 dias mais altas (RR 3,11, IC 95%: 1,62-5,98) para mulheres submetidas à linfadenectomia em comparação ao protocolo de LNS. Dados de outro estudo desenvolvido por Casarin et al. (2020) observaram que mulheres as quais realizaram somente o protocolo de LNS (n=188) tiveram tempo operatório médio mais curto e menos perda de sangue em comparação com a linfadenectomia (n=198), embora sem diferença nas taxas de complicações. Notavelmente, os estudos encontraram que o mapeamento LNS não piorou a morbidade em comparação com nenhum estadiamento linfonodal.

Em 2020, Accorsi et al. publicaram um estudo brasileiro que avaliou complicações cirúrgicas em 250 pacientes divididas em quatro grupos: grupo I, histerectomia (HT); grupo II, histerectomia com protocolo de linfonodo sentinela (HT+LNS); grupo III, histerectomia com linfadenectomia pélvica, com ou sem linfadenectomia para-aórtica (HT+LND); e grupo IV, histerectomia com protocolo de linfonodo sentinela e linfadenectomia (HT+LNS+LND). Em comparação com o grupo HT, o grupo HT+LNS não apresentou risco aumentado de complicações intraoperatórias (0 vs 1%; p=1,0) e complicações em 30 dias (8% vs 7%; p=0,78), sendo o tempo cirúrgico 20 minutos maior (p=0,016). A realização de LND foi associada a maior risco de complicações em 30 dias – taxa de risco (HR: 3,11; IC de 95%: 1,62-5,98), complicações intraoperatórias (HR: 14,25; IC de 95%: 1,85-19,63) e linfedema de membros inferiores (HR: 8,14; IC 95%: 1,01-65,27). Conclui-se que o protocolo de LNS não aumenta a morbidade no tratamento cirúrgico e apresenta menor risco de complicações comparado com a linfadenectomia (Accorsi et al., 2020).

A incorporação da pesquisa do LNS previne potencialmente a morbidade precoce associada a uma linfadenectomia sistemática, como lesão neurovascular e formação de linfocele (Soliman, 2017). Além disso, morbidades tardias, como o linfedema de membros inferiores, também podem ser evitadas, propiciando melhor experiência de tratamento e qualidade de vida (Rossi et al., 2017).

## 1.4 QUALIDADE DE VIDA

Historicamente, a qualidade de vida (QV) tem sido estudada como forma de avaliação do impacto físico e psicossocial de doenças crônicas e seus tratamentos nas atividades de vida (Cella e Tulsky, 1993). A princípio, os estudos utilizavam questionários inespecíficos, como o SF-36, para o delineamento da QV dos pacientes oncológicos. A partir da necessidade de estudos específicos sobre QV direcionados à oncologia, pesquisadores desenvolveram instrumentos para estudo dessa prática. Os questionários da EORTC e FACT foram desenvolvidos e traduzidos em diversos idiomas e culturas, sendo utilizados na atualidade para a avaliação de QV de pacientes oncológicos (Joly et al., 2014).

A QV tem sido alvo das pesquisas pela contribuição na detecção, seguimento e tratamento das morbidades do tratamento oncológico e seu impacto na vida dos indivíduos acometidos por neoplasias malignas. Joly et al. (2014) sugerem que ocorra um déficit na QV das pacientes com câncer expostas a tratamentos mais agressivos e em estádios mais avançados. Com as novas propostas de tratamento, menor invasão e radicalidades, o estudo da QV nesse grupo de pacientes torna-se importante para que a real contribuição dos novos tipos de tratamentos seja quantificada.

O tratamento cirúrgico e/ou sistêmico das neoplasias oncoginecológicas pode gerar impactos que influenciem a QV das mulheres, pois impactam diretamente as atividades de vida diária e requerem, com isso, uma adaptação de vida dessas mulheres (Ferrandina et al., 2014). A QV é considerada, na maioria dos estudos, um objetivo secundário à sobrevida, porém a *International Gynecological Cancer Society* (IGCS) tem mostrado a necessidade de ensaios clínicos que tenham como objetivo principal o estudo de QV (McAlpine et al., 2014).

A cirurgia ginecológica pode ter significativo impacto sobre a QV nas mulheres, sobretudo nos domínios funcionais e físicos. As cirurgias minimamente invasivas e com menor radicalidade, quando associadas à QV, tendem a ter menor impacto, mas com benefícios ainda não estabelecidos. Por outro lado, a linfadenectomia ainda é ferramenta usual no estadiamento do câncer ginecológico e descrita como importante fator de risco para morbidades tardias, como o linfedema (Hayes et al., 2017; Sanjida et al., 2020).

Deficiências e lacunas foram identificadas nos estudos já existentes, e novos projetos de estudos clínicos com QV poderão trazer uma nova forma de entender e se antecipar aos efeitos tardios do tratamento. Em geral, temos conhecimentos mínimos de QV em mulheres

com câncer de endométrio. Após a cirurgia para câncer do endométrio, as funções gastrointestinais, urinárias e sexuais são potencialmente afetadas. O conhecimento do período de recuperação se faz importante para que a equipe de profissionais no plano terapêutico da paciente possam acompanhá-la adequadamente (Herling et al., 2016).

Na ginecologia oncológica, há grupos específicos para os estudos relacionados em QV e tumores ginecológicos. O *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIg) reúne algumas recomendações para os estudos clínicos da QV em câncer do endométrio. A Sociedade de Enfermeiras Oncoginecológicas (SGNO) destaca que complicações tardias estão relacionadas com maior impacto na QV dessas mulheres e, com isso, encorajam os enfermeiros especialistas a delinarem estudos para a melhoria dessas toxicidades para a prática profissional.

Em resumo, a qualidade de vida (QV) relacionada à saúde tem sido cada vez mais reconhecida como métrica para garantir a prestação de cuidado de qualidade, centrado nas pacientes. A QV pode ser medida e avaliada de várias maneiras. O uso dos instrumentos de avaliação reportados pelos pacientes (PROs) deve ser sempre considerado e reconhecido para essa avaliação (Sisodia et al., 2020b).

#### **1.4.1 Instrumentos**

Os instrumentos de avaliação em saúde são de grande valia para a parametrização e graduação de sinais, sintomas e funções, especialmente na área de pesquisa.

Os instrumentos avaliam o impacto do tratamento e a experiência do paciente. Os instrumentos que usam a interpretação do paciente e atribuição de valor dado por ele ao sintoma experienciado são chamados de PROs (do inglês *Patient Reported Outcomes*) e podem constituir uma das medidas de valor mais significativas na evolução do tratamento prestado na área da saúde, trazendo de forma quantitativa a evolução dos sintomas do indivíduo, em sua linha de tratamento e cuidado. O questionário/instrumento que é usado para obter informações diretamente dos entrevistados, resultando em um valor de medida relatada pelo paciente, é denominado PROM (do inglês *Patient Reported Outcomes Measures*). Os relatos e informações obtidos diretamente pelos pacientes podem mitigar qualquer discordância potencial entre a equipe de saúde e o paciente quanto à magnitude de seus sintomas (Basch et al., 2009; Baumhauer, 2017).

Um PRO pode ser medido por autorrelato ou por entrevista, desde que o

entrevistador registre apenas a resposta do paciente (FDA, 2009). Devemos ter claramente o entendimento sobre o desenvolvimento, validação, aplicação e terminologias dos PROMs para que se tenha um entendimento de forma assertiva, trazendo resultados seguros apresentados por ele e sua avaliação (Ruseckaite et al., 2019).

Entretanto, surgem alguns questionamentos quanto à forma da interpretação da qualidade de vida por meio de um instrumento de medida. Será que o instrumento de medida foi construído da melhor forma para expressar aquela medida? Será que a equipe de pesquisa avaliou o instrumento a ser usado e ele é o modelo que melhor se aplica à realidade que deve ser estudada, para refutar ou comprovar aquele padrão de sintomas e comportamento? Com o intuito de padronizar possíveis interpretações inadequadas dos instrumentos, o grupo ISOQoL publicou recomendações mínimas para uso dos instrumentos de medidas relatadas pelo paciente (PROM) para avaliação da QV (Reeve et al., 2013).

Dentre eles, temos os instrumentos de avaliação de qualidade de vida reportados pelo paciente do EORTC. Este apresenta um módulo geral para avaliação da qualidade de vida e outro relacionado ao tumor/condição a ser avaliada. Em seus resultados, podemos avaliar a QV pelos sinais/sintomas e função física/social a partir da avaliação dos scores obtidos pelo reporte do paciente a perguntas na escala de Likert (não, pouco, moderadamente, muito). Os domínios podem ser apresentados em função de sinais e sintomas, podendo haver somente um item para reporte dessa situação em um agrupamento de perguntas. Basicamente, apresentam-se em: *Symptom Scales* ou *Single Item*; *Functions Scales* ou *Function Items*, onde *Scale* é um conjunto de perguntas que, juntas, medem uma construção unidimensional e *Item* é uma pergunta em escala única. Os domínios e subdomínios são as áreas do estudo, onde os itens e escalas são agrupados. Toda a interpretação e execução das medidas estão presentes nos manuais e guias para as análises (Fayers et al., 2001).

Para avaliação de QV em nosso estudo utilizamos o questionário da *EORTC group* (Aaronson et al., 1993). O questionário QLQ-C30 foi validado em 43 idiomas, incluindo a língua portuguesa (Brasil). O questionário foi comparado quanto a sua capacidade psicométrica e foi avaliado como desempenho favorável quando aplicado à população brasileira (Fregnani et al., 2013). Para uso e reprodução de estudos com o QLQ-C30 é necessária autorização para *download* a partir de plataforma para uso e aplicabilidade no estudo (Anexo 1). O questionário inclui 30 itens a serem respondidos referentes aos

domínios físicos, funcionais e de saúde global. Utiliza o sistema Likert (não, pouco, moderadamente, muito) para mensuração das respostas. Para cada tipo específico de câncer deve-se complementar o uso do QoL30 com o módulo específico correspondente. O QLQ-C30 nunca deve ser utilizado isoladamente. O uso é de fácil entendimento, com duração média de 11 minutos (Aaronson et al., 1993). Para os módulos em oncoginecologia para câncer de endométrio, utilizamos o questionário QLQ-CX24 (módulo de câncer do colo do útero) por não haver versão validada para língua portuguesa do módulo endométrio (EN24). Outros estudos que tiveram a inviabilidade de uso como limitação também utilizaram o CX24 ( Ferrandina et al., 2014; De Boer et al., 2016).



## 1.5 AVALIAÇÕES DE COMPLICAÇÕES

Por muito tempo, a mortalidade foi o único parâmetro de avaliação dos resultados cirúrgicos. Porém, com o advento de protocolos de segurança do paciente cirúrgico e recuperação precoce, o reconhecimento e prevenção das complicações cirúrgicas tem sido o foco de muitas instituições (Ljungqvist et al., 2017).

### 1.5.1 Complicações até 30 dias

Apesar do crescente esforço no rastreamento das complicações cirúrgicas, há ainda dificuldade na sua definição e classificação. Cirurgiões trazem suas experiências e opiniões sobre o que deveria ser relacionado ao ato cirúrgico como um todo, envolvendo ato anestésico, pré e pós-operatório e as complicações advindas da técnica cirúrgica em si (Gaba et al., 2021; Clavien et al., 2009; Healey, 2002). Em meio a este cenário, Clavien et al. (2009) sugeriram uma classificação das complicações cirúrgicas, sendo seus conceitos e propostas adotados por estudos e pesquisadores. Essa classificação foi traduzida e validada para a língua portuguesa e está descrita na Tabela 3 (Moreira et al., 2016).

**Tabela 3** - Classificação de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas até 30 dias. (Clavien et al., 2009)

Grau de classificação	Definição
Grau 1	<p>Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas e radiológicas</p> <p>Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito</p>
Grau 2	<p>Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau 1</p> <p>Transfusão sanguínea e nutrição parenteral</p>

	total também são incluídas
Grau 3	Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica  IIIa Intervenção sem anestesia geral  IIIb Intervenção sob anestesia geral
Grau 4	Complicação com risco de morte  IVa Disfunção de um único órgão (incluindo diálise)  IVb Disfunção de múltiplos órgãos
Grau 5	Morte do paciente

### 1.5.2 Complicações após 30 dias

Dentre as principais complicações em cirurgias oncológicas, encontramos linfocelos e linfedemas. Estes decorrem de ruptura linfática pelo procedimento da linfadenectomia sistemática.

## 1.6 LINFOCELE

Linfocelos são coleções císticas de conteúdo linfático sem um tecido de revestimento epitelial que geralmente são negligenciadas e ocorrem entre 4 semanas e 1 ano após a cirurgia. Quando sintomáticos, podem ocorrer dor, trombose, hidronefrose e infecção, com impacto na qualidade de vida das mulheres e até mesmo atraso de tratamento adjuvante. Alguns estudos randomizados avaliaram sem sucesso o impacto de intervenções cirúrgicas que visariam reduzir a prevalência de linfocelos, incluindo o uso de colas biológicas, drenagem da cavidade peritoneal, fechamento do peritônio, uso de cliques e energia ultrassônica (Weinberger et al., 2014; Zikan et al., 2015).

As linfocelos são consideradas coleções císticas mensuráveis em três dimensões, independentemente do formato, com ou sem septações internas ao longo dos vasos pélvicos ou retroperitônio e diagnosticados por exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética). Os casos sintomáticos recebem

tratamento que pode variar desde analgesia simples ou drenagem percutânea guiada por imagem a antibióticos, se indicado (Wedin et al., 2020).

Em razão da crescente evidência da pesquisa do LNS em câncer de endométrio, acredita-se que o protocolo de LNS diminuiria o risco de formação de linfocele em comparação com a linfadenectomia. Um dos nossos estudos teve por objetivo avaliar o impacto de outras variáveis clínicas e patológicas no risco de desenvolver linfocele pós-operatória além do LNS. A linfocele foi encontrada em 3,4% (n=6/178) das pacientes submetidas apenas à biópsia do LNS, em comparação com 14,1% (n=24/170) entre as que foram submetidas à biópsia do LNS com linfadenectomia (p=0,009). A linfadenectomia sistemática foi o único fator para a presença de linfocele na análise multivariada (RR 3,68, IC de 95%: 1,39-9,79; p=0,009), sugerindo assim que a biópsia do LNS diminuiu independentemente o risco de formação de linfocele em comparação com linfadenectomia (Diniz et al., 2021).

Uma revisão sistemática e meta-análise recentemente publicada sobre fatores de risco de linfoceles sintomáticas após linfadenectomia em câncer de colo de útero e endométrio demonstrou que a inclusão de linfadenectomia para-aórtica constituiria um fator de risco para linfocele e linfocele sintomática (Jansen et al., 2023).

## **1.7 LINFEDEMA**

O linfedema é uma condição de agravo à saúde, crônica e incurável. Decorre do desequilíbrio no fluxo do sistema linfático, ocasionando aumento de volume nos membros inferiores, pés e genitais. A ocorrência de linfedema está relacionada ao tratamento de neoplasias oncoginecológicas, como a cirurgia com linfadenectomia e radioterapia (Lindqvist et al., 2017; Wedin et al., 2020).

O acometimento do linfedema pode estar relacionado com o tipo de técnica cirúrgica utilizada. Técnicas cirúrgicas menos invasivas podem influenciar um menor número de mulheres acometidas pelo linfedema (Lindqvist et al., 2017). Por outro lado, a quantidade de linfonodos retirados na linfadenectomia sistemática pode estar relacionada ao aumento do risco de linfedema (Hareyama et al., 2015).

Essa morbidade está presente em até cerca de 25% das pacientes e ocorre em um período de 12 a 18 meses para mulheres submetidas a cirurgia oncoginecológica, em que a

linfadenectomia tem ainda papel como tratamento padrão (Watson et al., 2019). Contudo, as taxas são muito variáveis entre os estudos que apontam prevalência de 1% a 49% após cirurgias ginecológicas, nas quais as intervenções com linfadenectomia inguinal têm risco mais elevado (Abu-Rustum et al., 2006).

O linfedema pode manifestar-se com sintomas que acometem somente o dorso do pé ou estender-se até a pelve, provocando uma sensação de peso, eritema e dor. Pode também ser assintomático em uma forma inicial, sendo diagnosticado apenas com exames específicos (Biglia et al., 2015) (Figura 1).



**Fonte** - Mayo Foundation for Medical Education and Research (2023)

**Figura 1** - Representação gráfica do linfedema de membros inferiores

A graduação do linfedema é sugerida pela *International Society of Lymphology* (ISL), considerando-se a avaliação clínica, inspeção de membros inferiores e relatos de sintomas pelos pacientes representados (Tabela 4) (Executive Committee of The International Society of Lymphology, 2020).

No estágio 0 (latente ou subclínico), o edema não é visível ou mesmo evidente nas medidas dos membros, apesar do transporte linfático prejudicado. Este estágio pode durar meses ou anos antes que se note qualquer inchaço. No estágio 1 (leve), o fluido começa a se acumular na área afetada e causa inchaço. É possível notar que a área afetada parece inchada. Elevar o membro parece ajudar o inchaço a desaparecer. O edema é mole e pode deixar uma impressão ao se pressionar a pele, sendo chamado de “edema depressível” (“pitting”). No estágio 2 (moderado), a elevação do membro como evento isolado raramente reduz o inchaço. O membro pode não apresentar depressão, pois forma-se excesso de gordura subcutânea e a fibrose do tecido (endurecimento da pele) se desenvolve. O inchaço aumenta. Em contrapartida, no estágio 3 (grave), há um extenso inchaço. O tecido é fibrótico (duro) e o “edema depressível” não é mais possível. Podem ocorrer alterações na pele, como espessamento, hiperpigmentação, dobras cutâneas aumentadas, depósitos de gordura e crescimentos semelhantes a verrugas. A pele torna-se suscetível a feridas profundas e mal cicatrizadas, e corre o risco de infecção.

**Tabela 4** - Graduação do linfedema de membros inferiores (Executive Committee of The International Society of Lymphology, 2020).

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>
Condição latente ou subclínica	Inchaço ainda não é evidente Sem presença de pitting Sentimento de peso nas pernas Existente meses antes de inchaço ser percebido
Acúmulo precoce de líquido	Inchaço pode ser percebido Resolvido com elevação de membro acometido
Edema aumentado ou crônico	Envolve mais mudanças em estruturas sólidas Elevação do membro raramente reduz o inchaço dos tecidos Ocorrência de pitting
Elefantíase linfostática	Ausência de edema depressível Edema evidente do membro afetado Dureza, espessura e tenacidade de pele Vazamento de linfa através da pele danificada

Além da classificação pela avaliação clínica, o linfedema também é caracterizado como o aumento do volume dos membros inferiores em 10% ou mais, segundo avaliação da perimetria e transformação desses valores em volume direto pela fórmula do cone truncado. Pode, ainda, ser avaliado por sinais clínicos de estase e edema reportados pelos pacientes, como sensação de peso, dor e inchaço dos membros inferiores (Executive Committee of the International Society of Lymphology, 2020).

O linfedema de membros inferiores é a complicação mais importante, em longo prazo, da cirurgia oncoginecológica. Sua ocorrência impõe um desafio ao manejo do paciente com cirurgias oncológicas pélvicas e contribui com um impacto negativo na qualidade de vida (Carter et al., 2019). Os sintomas, portanto, vão desde somente a sensação de peso no estágio inicial até elefantíase no estágio grave, ocasionando distúrbio da autoimagem, isolamento social e ruptura de atividades profissionais e de lazer (Kim et al., 2015).

### **1.7.1 Escalas usadas para classificação do linfedema**

Estudos relatam o uso de escalas para a classificação do linfedema de membros inferiores. Duas escalas aparecem como usadas na avaliação: a escala da ISL, desde sua descrição em 2003 e suas versões atualizadas (International Society of Lymphology, 2003; Committee, 2016; Executive Committee of the International Society of Lymphology, 2020); desde a versão *Common Toxicity Criteria Adverse Events* (CTCAE) 4.0, o linfedema aparece classificado e graduado. A versão 5.0 ainda não tem tradução para o Brasil e traz, além da classificação clínica, a atualização para o impacto das atividades de vida diária. O linfedema é inserido como uma toxicidade vascular e definido como distúrbio caracterizado por inchaço decorrente do acúmulo excessivo de líquido em um local anatômico específico (Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2011).

### **1.7.2 Métodos de avaliação de linfedema**

Conforme já comentado, a perimetria dos membros inferiores através da mensuração do diâmetro com fita métrica é a forma mais simples, reprodutível e descrita para diagnóstico do linfedema. Outro método objetivo utilizado é a bioimpedância elétrica, a qual utiliza a aferição das propriedades elétricas da composição corpórea para verificação do volume e sua diferença entre os membros (Russo et al., 2020).

A avaliação clínica também tem seu papel através da inspeção e palpação, avaliação da pele, rastreando mudanças na textura, coloração e temperatura da pele, sinal de edema e infecções. A avaliação baseada no inquérito sobre sinais e sintomas, como mudanças nas vestimentas (calça/sapato) ou alterações nas atividades de vida diária, quanto à mobilidade e autonomia para vestimenta, devem ser consideradas e adicionadas como método de rastreamento do linfedema (Marrs, 2007).

### **1.7.3 Grupo de risco para linfedema**

São descritos como fatores de risco para desenvolvimento de linfedema: idade, mobilidade física prejudicada, sedentarismo, infecção dos membros, trombose venosa, obesidade, uso de taxanos na quimioterapia adjuvante, presença de seroma e radioterapia (Ridner, 2013; Russo et al., 2020).

Portanto, orientações como estratégia para redução de risco e educação dos pacientes e familiares são relatadas em estudos (Faett et al., 2012; Mahon e Carr, 2021).

Cuidados com pele e unhas, exercício físico leve, controle de peso, educação para o reconhecimento de sinais e sintomas, encorajamento do autocuidado são descritos como formas de ações para mitigar o aparecimento do linfedema e suas complicações (Thomson e Wlaker, 2011).

Um ponto de atenção trazido pelos estudos é a toxicidade financeira causada pelo linfedema por se tratar de doença crônica e incurável (Ryan et al., 2003). O tratamento muitas vezes não é coberto pelo plano de saúde e é pouco disponível pelo Sistema Único de Saúde. Um estudo mostrou o impacto do linfedema na atividade laboral e destacou que 80% dos pacientes estavam fora do trabalho, 9% mudaram seu status de emprego, 2% trocaram de emprego e 8% desistiram completamente do trabalho. Quanto mais cedo for avaliado e diagnosticado, menor será o impacto na vida financeira das pacientes e instituições de saúde (Thomas et al., 2020).

No rastreamento do linfedema, não somente algum método de avaliação deve ser seguido, mas também o inquérito sobre os sintomas, com objetivo de avaliar a funcionalidade de atividades de vida diária reportadas pelos pacientes e qualidade de vida (Bae et al., 2016; Cook et al., 2019). Portanto, o uso de instrumentos de avaliação reportado pelo paciente (PRO), como os questionários do EORTC, nos traz outra forma centrada na paciente de avaliar o impacto dos sintomas do linfedema na sua qualidade de vida (Sisodia et al., 2020a).

## **1.8 JUSTIFICATIVA**

A pesquisa do LNS no câncer de endométrio surgiu como um método prático, reproduzível e confiável para a avaliação do status linfonodal com o objetivo de melhor definir o prognóstico, guiar o tratamento adjuvante e, ao mesmo tempo, minimizar a morbidade do tratamento cirúrgico quando comparado à linfadenectomia sistemática. Entretanto, há uma lacuna na literatura atual em relação a trabalhos prospectivos que avaliem e comparem as diferentes técnicas cirúrgicas no rastreamento da incidência das complicações e scores de qualidade de vida (Accorsi et al., 2020).

Estudos envolvendo qualidade de vida estão, quase sempre, vinculados a sobreviventes e ao seguimento em longo prazo de pacientes que já não estão em tratamento. Estudos prospectivos considerando a linha do tempo durante o tratamento



devem ser explorados para que se tenha conhecimento do impacto do tratamento de maneira prospectiva (Ferrandina et al., 2014).

O tratamento do câncer tem um grande impacto negativo na vida da mulher. Esse cenário de alto nível de estresse psicológico tem profunda repercussão negativa na qualidade de vida para os pacientes, parceiros e familiares, especialmente no primeiro ano de tratamento (Yeh et al., 2021). Portanto, o melhor conhecimento da morbidade cirúrgica do câncer ginecológico, de como as complicações são valorizadas pelas mulheres e seu impacto na saúde global poderia ajudar os agentes de saúde a dar um suporte e tratamento mais customizado para cada caso (Glasspool et al., 2022).

Em resumo, apesar da evidência crescente a favor da pesquisa do LNS no câncer de endométrio, estudos prospectivos que avaliaram morbidade e impacto na qualidade de vida são ainda escassos.

### **1.8.1 Hipótese do estudo**

A pesquisa do linfonodo sentinela está relacionada a menores taxas de complicações cirúrgicas e conseqüente melhor qualidade de vida em comparação com a linfadenectomia sistemática no estadiamento do câncer de endométrio.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência das complicações pós-operatórias do tratamento cirúrgico e qualidade de vida relacionada à pesquisa do linfonodo sentinela associado ou não à linfadenectomia sistemática no tratamento do câncer do endométrio.

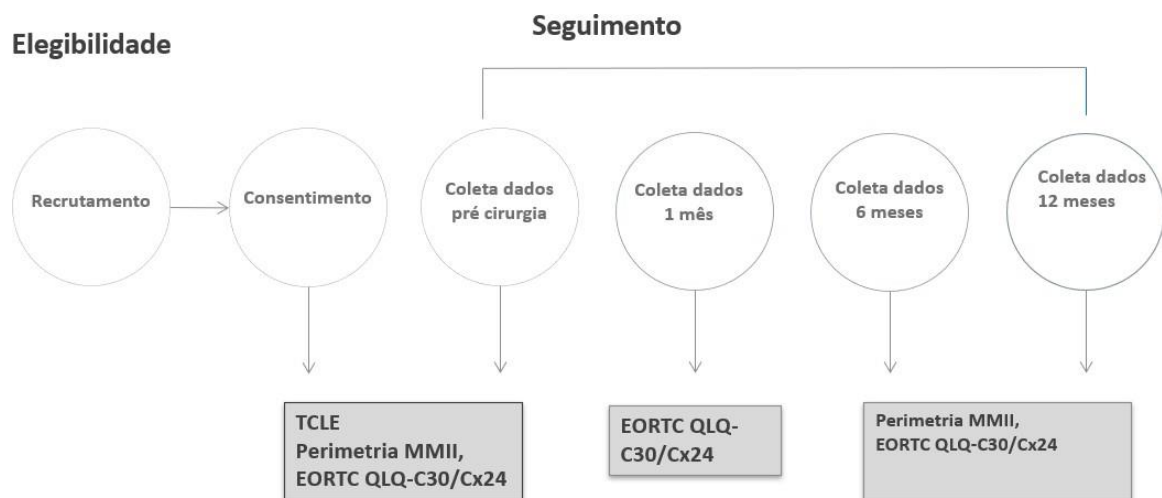
### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Avaliar o impacto da adição da linfadenectomia sistemática quando comparado somente à pesquisa do LNS no risco de desenvolvimento de linfedema de membros inferiores.
- Avaliar o impacto da adição da linfadenectomia sistemática quando comparado somente à pesquisa do LNS na qualidade de vida.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo realizado foi uma coorte prospectiva longitudinal. Na Figura 2 encontra-se um esquema das fases do estudo.



**Figura 2** - Etapas do estudo

#### 3.2 AMOSTRA

Foram incluídas, após assinatura do termo de consentimento, pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio atendidas no Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C.Camargo Cancer Center as quais tiveram indicação de cirurgia primária para estadiamento e tratamento, que incluiu histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral e realização do protocolo de linfonodo sentinela, adicionado ou não de linfadenectomia sistemática. Fizeram parte desse estudo mulheres com câncer de endométrio de baixo e alto risco em estágio inicial presumido (doença restrita ao útero), sendo avaliadas em dois grupos: Grupo LNS (submetida a apenas biópsia do linfonodo sentinela) e Grupo LNS+LND (submetida a biópsia do linfonodo sentinela com adição de linfadenectomia sistemática). Pacientes de alto risco são parte do estudo ALICE (NCT03366051) (Baiocchi et al., 2022), estudo controlado randomizado de não inferioridade

no qual as pacientes estão sendo randomizadas entre LNS e LNS+LND. A amostra conta também com as pacientes de baixo risco que não fecharam critério de elegibilidade final para entrar no estudo ALICE, mas que já haviam sido recrutadas e consentidas no momento do agendamento do procedimento cirúrgico.

Para a amostra, considerou-se uma média amostragem não probabilística por conveniência que compreendia o período de início do estudo até 3 anos para inclusão e mais 12 meses para seguimento.

### **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- a) Pacientes portadoras de adenocarcinoma de endométrio com indicação e condições clínicas de cirurgia primária que incluem histerectomia por via aberta abdominal ou minimamente invasiva (laparoscopia ou robótica assistida);
- b) Pacientes que concordarem em participar do estudo e assinarem o termo de consentimento informado;
- c) Presença de doença restrita ao útero avaliada por exames de imagem pré-operatórios e no transoperatório.

### **3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- a) Pacientes submetidas previamente a histerectomia em outra instituição;
- b) Pacientes com alergias ou outras reações adversas previamente sabidas em relação ao emprego dos corantes/marcadores para pesquisa do LNS;
- c) Pacientes com história de cirurgia prévia que inclui manipulação linfonodal pélvica;
- d) Presença de linfonodo suspeito na avaliação por imagem pré-operatória ou no transoperatório;
- e) Presença de implantes peritoneais, metástase em tubas e ovários ou metástase à distância diagnosticada no pré-operatório ou trans-operatório.

### 3.5 AVALIAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

Foram coletados no momento pré-cirúrgico (Momento 0):

- Dados demográficos: nome, idade, registro hospitalar, peso, altura, comorbidades, performance status classificado pelo *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) e avaliação pré-anestésica classificada pelos critérios da *American Society of Anesthesiologists* (ASA);
- Questionário de qualidade de vida;
- Perimetria dos membros inferiores.

### 3.6 COLETA DE DADOS CIRÚRGICOS E COMPLICAÇÕES

Foram coletados prospectivamente os dados:

Transoperatórios: duração da cirurgia, tipo de cirurgia, tempo de internação, internação em UTI, transfusão de hemocomponentes e hemoderivados, volume de sangramento, complicações intraoperatórias (vascular, urinária e de nervos).

Complicações pós-operatórias: precoces ou tardias (>30 dias), incluindo tromboembolismo, infecção, linfocele e linfedema. As complicações foram classificadas segundo critérios de Clavien-Dindo (Moreira et al., 2016).

A avaliação do linfedema de membros inferiores foi realizada por meio de avaliação clínica e também da avaliação da perimetria de membros inferiores. Uma análise de presença ou não de linfedema também foi realizada a partir da resposta ao questionário de QV onde um dos sintomas referidos é o linfedema e representado por um score. Essa avaliação será pormenorizada no capítulo sobre a análise do questionário de QV.

Como há aumento das medidas e, conseqüentemente, do volume a ser encontrado na perimetria com a mudança do índice de massa corpórea (IMC), foi realizada uma análise ajustada a partir da mudança do IMC. O objetivo foi mitigar o fator de confusão “aumento do peso”, onde pode haver aumento das medidas das pernas diretamente relacionadas ao ganho de peso.

A relação de aumento do IMC versus aumento do volume de membros inferiores que caracteriza o linfedema (aumento de 10% do valor basal) é inversamente proporcional e caracteriza uma relação contrária. Pela análise por correlação de Spearman, temos uma correlação fraca e negativa, ou seja, quando vemos aumento na diferença do volume entre

os momentos, temos uma diminuição do IMC demonstrado na análise entre a diferença de volume de membros inferiores e peso nos momentos 6 e 12 meses, considerando o coeficiente de correlação (-0,320 e -0,223;  $p < 0,001$  e 0,011) entre as pernas direita e esquerda, respectivamente. Com isso, certificamos que o aumento do volume não está relacionado ao aumento do peso.

Ainda em relação às avaliações da perimetria dos membros inferiores, após serem transformadas em volume, foram classificadas em grupos com  $< 10\%$  e  $\geq 10\%$  do aumento do volume dos membros inferiores. Foi realizada uma análise de avaliação global na linha do tempo contendo todos os momentos avaliados e a relação entre eles (pré-operatório, 6 meses e 12 meses). A análise foi intitulada de avaliação global considerando como corte o aumento de 10% do volume.

### **3.7 SEGUIMENTO DAS PACIENTES**

#### **3.7.1 Questionário de qualidade de vida**

Foi aplicado um questionário de qualidade de vida validado para câncer ginecológico na língua portuguesa EORTC QLQ-C30/QLQ-CX24 (Anexo 2) em quatro momentos: antes da cirurgia (no momento do agendamento ou após a internação para a cirurgia) e 1, 6 e 12 meses após o procedimento, durante o seguimento ambulatorial.

A opção de realização do questionário por telemonitoramento, via telefone, foi realizada a partir do final do mês de março de 2020, quando a pandemia de COVID-19 impossibilitou o comparecimento das mulheres às consultas de seguimento. Esse método também foi usado para as pacientes que ocasionalmente perderam seu seguimento na instituição por descontinuidade do atendimento do convênio.

A avaliação da QV é sempre realizada por meio da aplicação do módulo geral (QLQ-C30) em relação à patologia estudada. Para o estudo foi utilizado o questionário QLQ-CX24 (módulo de câncer cervical) disponível, traduzido e validado para a língua portuguesa (Brasil). Esse módulo foi o escolhido por não haver na época do início do estudo versão validada para língua portuguesa do módulo Endométrio (EN24) (Anexo 4). Uma vez que os tratamentos do colo de útero e endométrio em estágio inicial são próximos, havendo alguns estudos avaliados em conjunto, permanecemos com esse instrumento.

Nos questionários, os itens a serem analisados são delimitados pela avaliação de

função e sintomas. No questionário QLQ-C30, todas as escalas e medidas de item único variam em pontuação de 0 a 100. Uma pontuação de escala alta representa um nível de resposta mais alto. Pontuação alta para uma escala funcional representa um nível alto/saudável de funcionamento. Pontuação alta para o estado de saúde global representa alta QV. Por fim, pontuação alta para uma escala/item de sintomas representa alto nível de sintomatologia/problemas.

No questionário QLQ-CX24, todas as escalas e medidas de item único variam em pontuação de 0 a 100. Enquanto uma pontuação alta para os itens únicos funcionais representa alto nível de funcionamento, uma pontuação alta para as escalas de sintomas/itens únicos representa alto nível de sintomatologia ou problemas. Na escala de sintomas, encontramos: *Symptom Experience (QLQ-CX24)*, *Body Image (QLQ-CX24)*, *Sexual/Vaginal Functioning (QLQ-CX24)*, *Lymphoedema (QLQ-CX24)*, *Peripheral Neuropathy (QLQ-CX24)*, *Menopausal Symptoms (QLQ-CX24)*, *Sexual Worry (QLQ-CX24)*, *Fatigue (QLQ-C30)*, *Nausea and vomiting (QLQ-C30)*, *Pain (QLQ-C30)*, *Dyspnoea (QLQ-C30)*, *Insomnia (QLQ-C30)*, *Appetite loss (QLQ-C30)*, *Constipation (QLQ-C30)*, *Diarrhoea (QLQ-C30)*, *Financial difficulties (QLQ-C30)*. Relacionados à escala funcional, encontramos: *Sexual Activity (QLQ-CX24)*, *Sexual Enjoyment (QLQ-CX24)*, *Physical functioning (QLQ-C30)*, *Role functioning (QLQ-C30)*, *Emotional (QLQ-C30)*, *Cognitive functioning (QLQ-C30)*, *Social functioning (QLQ-C30)*, *Global health status (QLQ-C30)*.

### **3.7.2 Avaliação do linfedema dos membros inferiores**

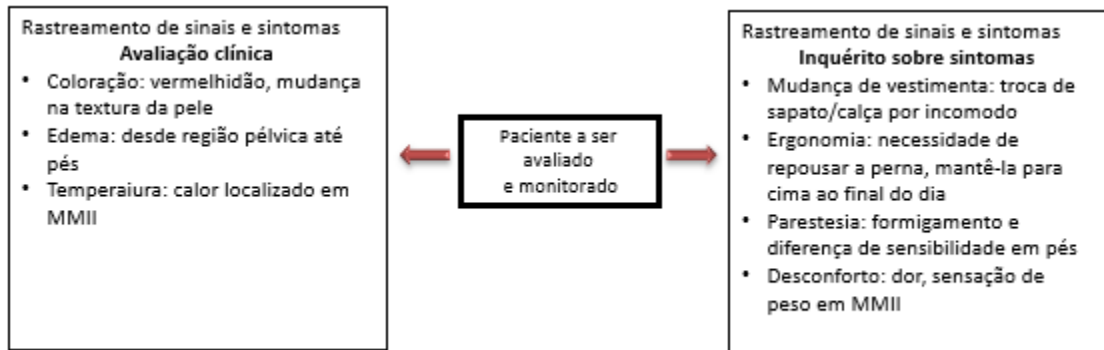
A avaliação clínica do linfedema de membros inferiores foi realizada por duas vias: perimetria de membros inferiores e exame físico pelo pesquisador ou profissional capacitado e orientado para a função. As análises foram realizadas antes do procedimento cirúrgico e após 6 meses e 12 meses do procedimento cirúrgico.

#### **3.7.2.1 Perimetria**

A perimetria foi realizada pela mensuração do diâmetro dos membros inferiores. Para a perimetria dos membros inferiores, o instrumento utilizado foi uma fita métrica flexível, partindo da linha do calcanhar com o chão, seguindo superiormente a cada 10 cm (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70). Foi realizada bilateralmente com a paciente despida e em pé, sempre pelo mesmo profissional.

### 3.7.2.2 Exame físico e inquérito sobre sintomas

O exame clínico incluiu avaliação de edema, sensação de peso, coloração e característica da pele, mudança no hábito de vida e dificuldades e/ou mudanças nas características de vestimenta e calçados. Foi construído e utilizado um roteiro como guia para análise clínica do profissional no momento da avaliação (Figura 3).



**Figura 3** - Roteiro para avaliação clínica de linfedema de membros inferiores: rastreamento de sinais e sintomas e inquérito sobre sintomas do linfedema de membros inferiores (Ryan et al., 2007; Thomson e Walker, 2011; Bernas, 2013).

## 3.8 TRATAMENTO ADJUVANTE

As pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante conforme protocolo institucional com base em diretrizes internacionais (Nout et al., 2010; De Boer et al., 2019).

- a) Adenocarcinoma endometriode, estágio IA G1 ou G2: seguimento sem adjuvância;
- b) Adenocarcinoma endometriode, estágio IB G1 ou G2: braquiterapia de cúpula vaginal (4x7Gy);
- c) Adenocarcinoma endometriode, estágio IA G3: braquiterapia de cúpula vaginal (4x7Gy);
- d) Adenocarcinoma endometriode, estágio IB G3: radioterapia externa (45Gy);
- e) Adenocarcinoma de células claras, serosos ou carcinossarcomas (todos os estágios): quimioterapia (carboplatina e paclitaxel 6 ciclos) seguida de radioterapia externa (45Gy);



- f) Estádio IIIC (linfonodos comprometidos, incluindo a presença de células tumorais isoladas e micrometástase): quimioterapia (carboplatina e paclitaxel 6 ciclos) seguida de radioterapia externa (45Gy).

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados a partir de uma ficha padronizada para coleta de dados na plataforma REDCap de gestão dos dados coletados (Harris et al., 2009).

Os scores dos questionários de qualidade de vida foram determinados de acordo com o manual do EORTC (Greimel et al., 2006; Scott, 2008). Para a medida do volume pela perimetria, foi utilizada a fórmula de cone truncado para transformar as medidas em volume. Usamos como referência o aumento maior ou igual a 10% a partir da medida de volume do membro na avaliação do momento pré-cirúrgico (Carter et al., 2019).

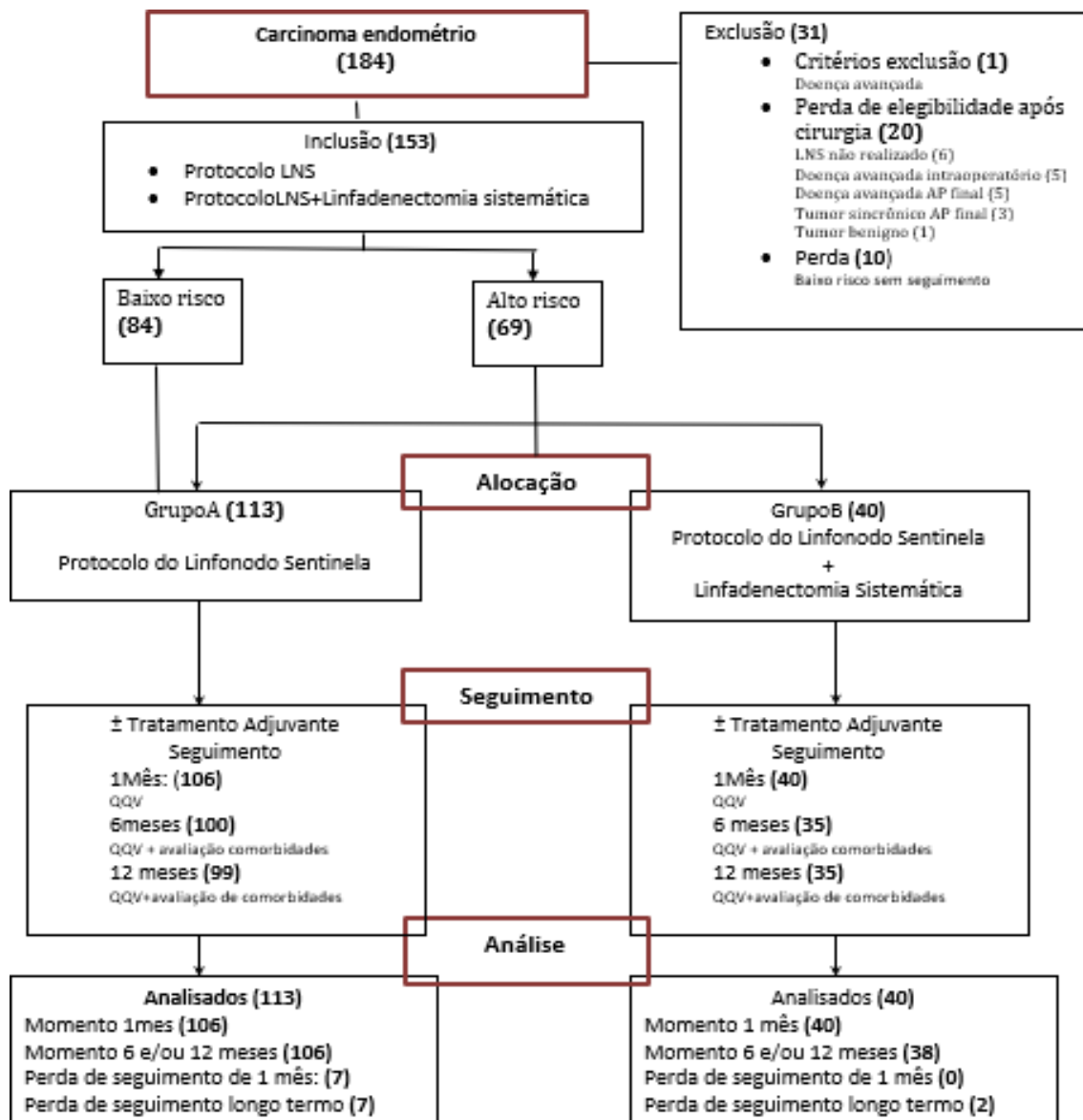
As análises foram realizadas no programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* versão 25.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). Foram calculadas frequências simples média, mediana e desvio padrão de todas as variáveis. As associações entre as variáveis categóricas serão analisadas pelo teste qui-quadrado e pelo teste de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas foram analisadas a partir do teste t para amostras independentes. Quando a suposição de normalidade foi violada, utilizamos o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi ainda utilizada regressão logística em análise univariada e multivariada para risco de complicações pós-operatórias. Para análise de correlação entre a diferença de IMC e a diferença do volume, usamos s de Spearman. O nível de significância considerado foi 5%.

#### **4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto tramitou com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center, sob o número de protocolo 2441-17B (Anexo 3), projeto afiliado ao Projeto de Pesquisa parecer 2441-17: Avaliação Linfonodal do Câncer de Endométrio – ALICE trial.

## 5 RESULTADOS

Foram analisados os dados das pacientes submetidas a cirurgias primárias por câncer de endométrio inicial, em que houve a pesquisa do LNS no período de 13/12/2017 a 31/03/2021 e seguimento de mais um ano, até 31/03/2022. Foram incluídas 152 mulheres alocadas nos dois grupos: 113 (74,3%) no grupo LNS e 39 (25,7%) no grupo LNS+LND (Figura 4).



AP: anatomopatológico; LNS: linfonodo sentinela; QQV: questionário de qualidade de vida

**Figura 4** - Fluxograma de inclusão e seguimento

Parte dessa amostra pertence ao projeto ALICE (NCT3366051) (Baiocchi et al., 2022), ensaio randomizado controlado de não inferioridade na avaliação linfonodal para câncer de endométrio desenvolvido pelo Departamento de Ginecologia Oncológica do A.C. Camargo Cancer Center e mais quatro centros brasileiros: Hospital do Amor em Barretos (SP), Hospital Erasto Gaertner em Curitiba (PR), Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo (SP) e Hospital São Camilo em São Paulo (SP).

A média de idade foi 60,3 anos, não havendo diferença entre os dois grupos ( $p=0,13$ ). Também não foi demonstrada diferença em relação ao índice de massa corpórea dos dois grupos ( $p=0,71$ ), sendo o IMC médio de  $30,1 \text{ kg/m}^2$  (Tabela 5). A via de acesso mais utilizada foi a via minimamente invasiva ( $n=139$ ; 91,4%), não havendo diferença entre os grupos ( $p=0,82$ ).

Somente 20 pacientes (13,1%) do total foram avaliadas como ASA3, correspondendo a 8,8% do grupo LNS e 25,6% no grupo LNS+LND ( $p<0,001$ ).

Quanto à duração da cirurgia, no grupo LNS, o tempo médio foi de 160 minutos (DP 65) e mediano de 150 minutos (60-420). No grupo LNS+LND, o tempo médio foi de 274 minutos (DP 104) e mediano de 285 minutos (45-545) ( $p<0,001$ ). O grupo LNS+LND também apresentou maior taxa de pós-operatório em UTI (3,5% vs. 23,1%;  $p<0,001$ ).

Como esperado, em relação às variáveis anatomopatológicas, o grupo LNS+LND apresentou diferença em relação ao tipo histológico não endometriode (30,8% vs 11,5%;  $p=0,005$ ), histologia grau 3 (81,6% vs. 21,2%;  $p<0,001$ ), invasão miometrial profunda (41% vs. 14,2%;  $p<0,001$ ) e presença de invasão vaso-linfática (38,5% vs. 20,4%;  $p=0,02$ ). Em virtude desses achados, o grupo LNS+LND também recebeu mais tratamento adjuvante (87,2% vs. 39,8%;  $p<0,001$ ).

**Tabela 5** - Características clínicas e patológicas das mulheres submetidas a cirurgia primária para câncer de endométrio

	LNS (n=113)	LNS+LND (n=39)	Total (152)	P-valor <sup>a</sup>
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Idade	60,3 (8,0)	62,4 (6,0)	60,8 (7,5)	0,15
IMC	30,1 (6,5)	30,7 (5,9)	30,3 (6,4)	0,62
Tempo cirúrgico (minutos)	160 (65)	274 (104)	189 (91,5)	<0,001
	n (%)	n (%)		P-valor <sup>b</sup>
ASA				<0,001
ASA 1	5 (4,4%)	8 (20,5%)	13 (8,5%)	
ASA 2	98 (86,7%)	21 (53,8%)	119 (78,3%)	
ASA 3	10 (8,8%)	10 (25,6%)	20 (13,2%)	
UTI				<0,001
Não	109 (96,5%)	30 (76,9%)	139 (91,4%)	
Sim	4 (3,5%)	9 (23,1%)	13 (8,6%)	
ECOG				0,68
0	90 (81,8%)	28 (75,7%)	118 (80,3%)	
1	17 (15,5%)	8 (21,6%)	25 (17,0%)	
2	3 (2,7%)	1 (2,7%)	4 (2,7%)	
Randomização				<0,001
Não	80 (70,8%)	3 (7,7%)	83 (54,6%)	
Sim	33 (29,2%)	36 (92,3%)	69 (45,4%)	
Via de acesso				1,0
Laparotomia	10 (8,8%)	3 (7,7%)	13 (8,6%)	
MIS	103 (91,2%)	36 (92,3%)	139 (91,4%)	
Grau histológico				<0,001
1	57 (50,4%)	3 (7,9%)	60 (39,7%)	
2	32 (28,3%)	4 (10,5%)	36 (23,8%)	
3	24 (21,2%)	31 (81,6%)	55 (36,4%)	
Histologia				0,11
Endometriode	100 (88,5%)	27 (69,2%)	127 (83,6%)	
Seroso	4 (3,5%)	4 (10,3%)	8 (5,3%)	
Células claras	1 (0,9%)	1 (2,6%)	2 (1,3%)	
Misto	2 (1,8%)	2 (5,1%)	4 (2,6%)	
Carcinossarcoma	2 (1,8%)	3 (7,7%)	5 (3,3%)	
Desdiferenciado	4 (3,5%)	2 (5,1%)	6 (3,9%)	
Histologia				0,005
Endometriode	100 (88,5%)	27 (69,2%)	127 (83,6%)	
Não endometriode	13 (11,5%)	12 (30,8%)	25 (16,4%)	
IVL				0,02
Ausente	90 (79,6%)	24 (61,5%)	114 (75%)	
Presente	23 (20,4%)	15 (38,5%)	38 (25%)	
Invasão cervical				0,18
Ausente	106 (93,8%)	34 (87,2%)	140 (92,1%)	
Presente	7 (6,2%)	5 (12,8%)	12 (7,9%)	

Cont/Tabela 5

	LNS (n=113) Média (DP)	LNS+LND (n=39) Média (DP)	Total (152) Média (DP)	P-valor <sup>a</sup>
Invasão miometrial				<0,001
Sem invasão	20 (17,7%)	9 (23,1%)	29 (19,1%)	
<50%	77 (68,1%)	14 (35,9%)	91 (59,9%)	
≥50%	16 (14,2%)	16 (41%)	32 (21,1%)	
Metástase em LNS	13 (11,5%)	5 (10,2%)	18 (11,8%)	0,92
ITC	2 (1,5%)	0	2 (1,1%)	
Micro	7 (53,8%)	3 (60%)	10 (55,5%)	
Macro	4 (30,7%)	2 (40%)	6 (33,4%)	
Adjuvância				
Não	68 (60,2%)	5 (12,8%)	73 (48%)	<0,001
Sim	45 (39,8%)	34 (87,2%)	79 (52%)	
Tipo de adjuvância				0,60
QT	1 (2,2%)	1(2,9%)	2 (2,5%)	
RTx	3 (6,7%)	2 (5,9%)	5 (6,3%)	
QT+RTx	4 (8,9%)	3 (8,8%)	7 (8,9%)	
Bqt	12 (26,7%)	10 (29,4%)	22 (27,8%)	
RTx+Bqt	9 (20%)	2 (5,9%)	11 (13,9%)	
QT+Bqt	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (1,3%)	
QT+RTx+Bqt	16 (35,6%)	15 (44,1%)	31 (39,2%)	

Bqt: braquiterapia; IMC: índice de massa corpórea; ITC: célula tumoral isolada; IVL: invasão vascular linfática; LND: linfadenectomia; LNS: biópsia de linfonodo sentinela; macro: macrometástase; micro: micrometástase; MIS: minimamente invasiva; QT: quimioterapia, RTx: radioterapia externa; UTI: unidade de terapia intensiva

## 5.1 PANORAMA DE PERDA DE SEGUIMENTOS

Foram realizadas consultas para avaliação clínica e rastreamento de complicações (perimetria e avaliação de membros inferiores) e aplicação do questionário de qualidade de vida com 1 mês, 6 meses e 12 meses a partir da data da cirurgia. Na data pós-operatória de 1 mês, realizou-se somente a aplicação do questionário de QV e rastreamento de complicações pós-operatórias para classificação de Clavien-Dindo.

No período de março a junho de 2020, em razão da pandemia do coronavírus, vários agendamentos foram cancelados e o seguimento das pacientes foi realizado por via remota a partir de telemonitoramento. O telemonitoramento foi realizado em 26 mulheres com tempo de avaliação de seguimento nas datas de 1, 6 e 12 meses. Em 23 (88,5%) dos casos obtivemos sucesso. Apenas uma paciente (4,3%) descreveu desconforto ao reportar seus dados clínicos por atendimento telefônico (Gonçalves e Baiocchi, 2021). A perimetria nos casos do telemonitoramento não foi realizada. Após esse período, com a experiência favorável do seguimento de pacientes por telemonitoramento, as pacientes com falta de

agendamentos dentro da janela de visitas de seguimento da pesquisa ( $\pm 15$  dias) foram avaliadas mediante atendimento telefônico.

No período de seguimento até 31/03/2022, foram realizados 37 (24,2%) questionários de avaliação de QV pelo telemonitoramento. O momento de maior ocorrência de telemonitoramento foram os 12 meses ( $n=27$ ; 17,6%). Nessa análise, uma mesma paciente pode ter sido avaliada por atendimento telefônico em mais de um momento.

Considerou-se perda de seguimento por momento a não avaliação dentro de sua data predeterminada (1, 6, 12 meses  $\pm 15$  dias). A perda de avaliação por momento referente à aplicação do questionário de QV foi maior no momento 12 meses ( $n=19$ ; 12,4%). Na avaliação de linfedema por perimetria, 66 pacientes (43,1%) não tiveram avaliação. Essa diferença pode ser explicada pelo favorecimento do atendimento telefônico para o questionário da QV, em que não é possível proceder à perimetria. Dentre as mulheres avaliadas, 56 (49,6%) não fizeram adjuvância, realizando retornos menos frequentes na instituição e apresentando menor oportunidade para avaliação clínica e perimetria. A Tabela 6 descreve o panorama da perda de avaliação.

**Tabela 6** - Panorama de perda de avaliação das pacientes nos momentos de aplicação de questionário de QV e avaliação de perimetria.

	QQV 1m completo n %	QQV 6m completo n %	QQV 12m completo n %	Perimetria 6m completo n %	Perimetria 12m completo n %
Sim	145 (95,4%)	134 (88,2%)	133 (87,6%)	109 (71,9%)	86 (56,9%)
Não	7 (4,6%)	18 (11,8%)	19 (12,4%)	43 (28,1%)	66 (43,1%)

QQV: questionário de qualidade de vida; 1m: 1 mês; 6m: 6 meses; 12m: 12 meses

Foi considerada perda de seguimento hospitalar a ausência de agendamentos na instituição e de retorno aos contatos via telefone e/ou e-mail. Ocorreu com 10 pacientes (6,5%).

## 5.2 COMPLICAÇÕES OPERATÓRIAS

### 5.2.1 Complicações intraoperatórias

Apenas duas pacientes tiveram complicações cirúrgicas durante o ato operatório. Todas elas foram submetidas a linfadenectomia sistemática, pertencendo ao grupo LNS+LND (5,1% vs. 0;  $p=0,065$ ). As duas complicações foram referentes a lesão de nervos durante a linfadenectomia.

### 5.2.2 Complicações precoces (até 30 dias)

Dentre as 152 mulheres analisadas, 29 (19,1%) apresentaram complicações cirúrgicas até 30 dias após a cirurgia. O grupo LNS+LND teve maior taxa de complicações quando comparado ao grupo LNS (33,3% vs. 14,2%;  $p=0,009$  - RR 3,03: IC 95% 1,29-7,09). Pacientes do grupo que fizeram somente LNS tiveram graus de complicação 1, 2 e 3 em 10,6%, 2,6% e 0,8%, respectivamente. Para o grupo LNS+LND, encontramos os graus 1, 2, 3 e 5 de complicações ocorrendo em 17,9%, 10,2%, 2,5% e 2,5%, respectivamente. Nota-se que as taxas de complicações  $\geq 3$  são baixas para ambos os grupos e não estatisticamente significativas (LNS 0,8% vs. LNS+LND 5%;  $p=0,16$ ) (Tabela 7).

Foram avaliadas outras variáveis em relação às taxas de complicações. ASA 3, quando comparado a ASA1/ASA2, não teve impacto no risco de complicações (RR 1,15: IC 95% 0,35-3,77;  $p=0,81$ ), assim como via de acesso por MIS (RR 0,33: IC 95% 0,10-1,11;  $p=0,073$ ), idade (RR 0,98: IC 95% 0,93-1,03;  $p=0,50$ ) ou IMC (RR 1,00: IC 95% 0,94-1,07;  $p=0,81$ ). A adição de linfadenectomia (grupo LNS+LND) manteve-se como variável independente para aumento de risco de complicações pós-operatórias, quando ajustada para via de acesso e ASA (RR 3,45: IC 95% 1,40-8,47;  $p=0,007$ ).

**Tabela 7** - Classificação de grau segundo Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas até 30 dias

	Complicações Grau 1	Complicações Grau 2	Complicações Grau 3	Complicações Grau 5
	n %	n %	n %	n%
LNS (n=113)	12 (10,6%)	3 (2,6%)	1 (0,8%)	0
LNS+LND (n=39)	7 (17,9%)	4 (10,2%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)



LNS: grupo linfonodo sentinela; LNS+LND: grupo linfonodo sentinela adicionado a linfadenectomia

Os tipos de complicação cirúrgica até 30 dias entre os grupos LNS e LNS+LND estão detalhados na Tabela 8.

**Tabela 8** - Tipos de complicações decorrentes da cirurgia em até 30 dias nos grupos de acordo com o tipo de estadiamento linfonodal realizado

	LNS (n=113)	LNS+LND (n=39)	Total (n=152)
	n %	n %	
Infecção urinária	5 (4,4%)	0	5 (3,2%)
Infecção da ferida operatória	4 (3,5%)	1(2,5%)	5 (3,2%)
Seroma	2 (1,7%)	0	2 (1,3%)
Sangramento vaginal	3 (2,6%)	0	3 (1,9%)
Fecaloma	0	4 (10,2%)	4 (2,6%)
Sepse	0	1 (2,5%)	1 (0,6%)
Hematoma de parede abdominal	0	1 (2,5%)	1 (0,6%)
Dor neuropática	0	2 (5,1%)	2 (1,3%)
Deiscência de borda cirúrgica	0	1 (2,5%)	1 (0,6%)
Linfocele	0	2 (5,1%)	2 (1,3%)
Dor aguda	1 (0,8%)	0	1 (0,6%)
Trombose venosa	0	1 (2,5%)	1 (0,6%)
Alergia medicamentosa	1 (0,8%)	0	1 (0,6%)
<b>TOTAL</b>	<b>16 (14,2%)</b>	<b>13 (33,3%)</b>	<b>29 (19%)</b>

LNS: grupo linfonodo sentinela; LNS+LND: grupo linfonodo sentinela adicionado a linfadenectomia

Quatro pacientes tiveram mais de uma complicação cirúrgica no período de análise até 30 dias, computando-se a de maior grau por paciente, sendo 1 (0,8%) paciente do grupo de LNS e 3 (7,7%) pacientes do grupo LNS+LND. Três casos apresentaram complicações até grau 1 com sangramento vaginal, infecção urinária e deiscência de ferida operatória e um caso com complicação até grau 5 com deiscência de parede abdominal seguido de choque séptico e óbito.

### 5.3 LINFOCELE

Em relação à linfocele, 8 pacientes (5,2%) apresentaram diagnóstico dessa complicação com tempo mediano de pós-operatório de 142 dias (24-401) avaliado durante o

período de seguimento das pacientes em suas consultas médicas regulares. Notadamente, a linfocele foi somente encontrada entre as pacientes do grupo de LNS+LND (0 vs. 20,5%;  $p<0,001$ ). Dos 8 casos de linfocele, 3 (37,5%) foram sintomáticos, 2 (25%) receberam antibióticos e 1 (12,5%) caso foi drenado guiado por ultrassom.

#### 5.4 LINFEDEMA

Na graduação pela avaliação clínica do linfedema (exame físico e inquérito de sintomas) apresentaram linfedema 33 (24,4%) casos, sendo linfedema grau 1 encontrado em 84,8% dos casos ( $n=28$ ) e grau 2 em apenas 15,2% ( $n=5$ ) dos casos. Não houve registro de casos graves de linfedema (grau 3).

Não encontramos associação entre a presença de linfedema clínico e os grupos, sendo encontrado em 21,2% no grupo LNS e 33,3% no grupo LNS+LND ( $p=0,14$ ). A distribuição dos graus de linfedema entre os grupos foi: grau 1, nos grupos LNS e LNS+LND, taxas de 15,9% ( $n=18$ ) e 25,6% ( $n=10$ ), respectivamente; e grau 2, nos grupos LNS e LNS+LND, taxas de 2,6% ( $n=3$ ) e 5,1% ( $n=2$ ), respectivamente.

Em relação à avaliação por perimetria, o aumento de volume caracterizando o linfedema foi encontrado em 23 (15,1%) pacientes. Em 12 meses de avaliação pós-operatória em relação ao pré-operatório, 23,2% ( $n=19/82$ ) das pacientes do grupo LNS em comparação a 13,3% ( $n=4/30$ ) do grupo LNS+LND tiveram aumento na perimetria de  $\geq 10\%$  ( $p=0,25$ ).

Entretanto, observou-se relação entre a existência de linfedema clínico e seu reporte como sintomas de linfedema pelo QQV. O score de linfedema foi de maior média pontuada quando o linfedema foi relatado por exame clínico em 6 meses (30,10 vs 7,8;  $p<0,001$ ) e em 12 meses (36,3 vs 6,0;  $p<0,001$ ). Ao vermos a correlação entre dois métodos de análise de linfedema, sugere-se que o questionário possa validar a avaliação clínica.

Não encontramos associação entre radioterapia adjuvante e linfedema. A alteração do volume do membro por perimetria ( $\geq 10\%$ ) encontrada em mulheres foi numericamente maior, embora não estatisticamente diferente, e observada em 9 (20,5%) casos em comparação com 3 (16,7%) após radiação pélvica ( $p=0,73$ ).

#### 5.5 ANÁLISES DO QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24

A qualidade de vida, bem como sinais e sintomas e a funcionalidade das mulheres, foram analisadas a partir do instrumento de avaliação EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24.

Em nossa amostra, a qualidade de vida não teve diferença entre os grupos e manteve uma média de score linear. A maior pontuação de score de média, que demonstra maior valor atribuído a QV, considerando uma avaliação geral e isolada, foi para o grupo LNS (82,33) após um ano de tratamento (Tabela 9).

**Tabela 9** - GHS reportados no EORTC QLQ-C30 entre os grupos ao longo do tempo

Global health status	LNS	112	74,25	±21,70	0,722
	LNS+LND	39	74,64	±18,27	
Global health status 1m	LNS	108	77,62	±16,65	0,109
	LNS+LND	39	72,64	±16,10	
Global health status 6m	LNS	100	77,83	±18,24	0,178
	LNS+LND	34	72,54	±23,43	
Global health status 12m	LNS	100	82,33	±17,37	0,219
	LNS+LND	34	78,18	±15,49	

Na análise do contexto geral dos scores advindos do questionário EORTC, dentre os sintomas gerais, a insônia (29,46; 24,78; 29,41; 23,52) no pré-operatório, 1, 6, 12 meses respectivamente, foi que teve maior score ao longo do tempo, porém notando-se score alto para o sintoma desde o diagnóstico. Considerando-se as questões ginecológicas, os scores dos sintomas relacionados à menopausa (25,75; 22,74; 29,59; 25, 51) no pré-operatório, 1, 6, 12 meses, respectivamente, foram os maiores antes mesmo do início do tratamento cirúrgico do câncer de endométrio.

Nas Tabelas 10 e 11 encontram-se os scores de saúde global, função e sintomas analisados pelos questionários respondidos pelas mulheres e divididos pelos grupos de estudo. As descrições dos itens em seus domínios foram deixadas em inglês para melhor expressar suas categorias analisadas. Embora o questionário esteja traduzido para o português, o manual para interpretação e análise está todo em inglês e quisemos expressar o termo exato sem tradução livre.

**Tabela 10** - Análises de scores do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-C30 ao longo do tempo de acordo com o grupo de linfadenectomia

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Global health status	LNS	112	74,25	±21,70	0,722
	LNS+LND	39	74,64	±18,27	
Global health status 1m	LNS	108	77,62	±16,65	0,109
	LNS+LND	39	72,64	±16,10	
Global health status 6m	LNS	100	77,83	±18,24	0,178
	LNS+LND	34	72,54	±23,43	
Global health status 12m	LNS	100	82,33	±17,37	0,219
	LNS+LND	34	78,18	±15,49	
Physical functioning geral	LNS	112	77,36	±16,39	0,558
	LNS+LND	39	79,09	±14,11	
Physical functioning geral 1m	LNS	108	78,34	±15,95	0,030
	LNS+LND	39	71,70	±16,82	
Physical functioning geral 6m	LNS	100	82,26	±17,83	0,088
	LNS+LND	34	76,22	±17,14	
Physical functioning geral 12m	LNS	100	85,03	±16,31	0,361
	LNS+LND	34	82,18	±13,52	
Physical functioning	LNS	112	83,98	±19,87	0,862
	LNS+LND	39	84,61	±17,71	
Physical functioning 1m	LNS	108	78,62	±19,25	0,412
	LNS+LND	39	76,61	±20,57	
Physical functioning 6m	LNS	100	86,26	±19,53	0,051
	LNS+LND	34	78,62	±19,67	
Physical functioning 12m	LNS	100	88,60	±17,01	0,036
	LNS+LND	34	81,37	±17,65	
Role functioning	LNS	112	86,60	±24,07	0,309
	LNS+LND	39	82,05	±23,68	
Role functioning 1m	LNS	108	79,01	±26,01	0,032
	LNS+LND	39	68,37	±26,98	
Role functioning 6m	LNS	100	80,83	±27,04	0,051
	LNS+LND	34	74,01	±28,48	
Role functioning 12m	LNS	100	83,16	±25,12	0,360
	LNS+LND	34	80,88	±20,56	
Emotional functioning	LNS	112	59,87	±27,61	0,304
	LNS+LND	39	65,09	±26,01	
Emotional functioning 1m	LNS	108	71,06	±23,91	0,157
	LNS+LND	39	64,52	±26,47	
Emotional functioning 6m	LNS	100	74,77	±25,44	0,880
	LNS+LND	34	74,01	±24,25	
Emotional functioning 12m	LNS	100	79,08	±25,38	0,987
	LNS+LND	34	79,00	±19,82	
Cognitive functioning	LNS	112	79,16	±25,65	0,981
	LNS+LND	39	79,05	±21,19	
Cognitive functioning 1m	LNS	108	87,03	±20,42	0,106
	LNS+LND	39	80,76	±21,12	
Cognitive functioning 6m	LNS	100	84,00	±21,95	0,254
	LNS+LND	34	78,92	±23,32	
Cognitive functioning 12m	LNS	100	84,66	±21,14	0,784
	LNS+LND	34	85,78	±18,41	
Social functioning	LNS	112	84,82	±22,32	0,222
	LNS+LND	39	89,74	±19,35	
Social functioning 1m	LNS	108	83,48	±23,62	0,012
	LNS+LND	39	71,79	±27,07	
Social functioning 6m	LNS	100	86,83	±23,24	0,011
	LNS+LND	34	74,01	±29,92	

Cont/ Tabela 10

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Social functioning 12m	LNS	100	90,16	±19,11	0,700
	LNS+LND	34	88,72	±17,75	
Symptom scales	LNS	112	13,85	±14,53	0,687
	LNS+LND	39	14,93	±14,10	
Symptom scales 1m	LNS	108	11,95	±12,41	0,012
	LNS+LND	39	18,13	±14,57	
Symptom scales 6m	LNS	100	11,69	±15,15	0,083
	LNS+LND	34	17,04	±16,12	
Symptom scales 12m	LNS	100	8,76	±9,88	0,124
	LNS+LND	34	11,91	±11,18	
Fatigue	LNS	112	17,80	±22,03	0,972
	LNS+LND	39	17,94	±19,68	
Fatigue 1m	LNS	108	19,44	±20,17	0,030
	LNS+LND	38	28,65	±27,29	
Fatigue 6m	LNS	100	16,66	±23,45	0,038
	LNS+LND	34	26,47	±23,69	
Fatigue 12m	LNS	100	11,66	±15,90	0,036
	LNS+LND	34	18,62	±18,29	
Nausea vomiting	LNS	112	4,46	±14,14	0,247
	LNS+LND	39	7,69	±17,03	
Nausea vomiting 1m	LNS	108	1,69	±6,42	0,056
	LNS+LND	39	5,12	±10,22	
Nausea vomiting 6m	LNS	100	4,50	±14,38	0,221
	LNS+LND	34	9,31	±20,99	
Nausea vomiting 12m	LNS	100	2,16	±8,42	0,050
	LNS+LND	34	8,33	±17,04	
Pain	LNS	112	19,94	±28,10	0,318
	LNS+LND	39	25,21	±28,83	
Pain 1m	LNS	108	19,90	±26,42	0,125
	LNS+LND	39	27,77	±29,69	
Pain 6m	LNS	100	15,83	±27,04	0,604
	LNS+LND	34	18,62	±26,51	
Pain 12m	LNS	100	15,50	±23,71	0,779
	LNS+LND	34	14,21	±20,56	
Dyspnoea	LNS	112	7,44	±18,82	0,854
	LNS+LND	39	6,83	±13,63	
Dyspnoea 1m	LNS	108	3,70	±13,92	0,826
	LNS+LND	39	4,27	±13,63	
Dyspnoea 6m	LNS	100	4,66	±14,99	0,347
	LNS+LND	34	7,84	±21,08	
Dyspnoea 12m	LNS	99	3,03	±10,74	0,698
	LNS+LND	34	3,92	±13,64	
Insomnia	LNS	112	29,46	±34,87	0,642
	LNS+LND	39	26,49	±32,87	
Insomnia 1m	LNS	108	22,53	±29,11	0,682
	LNS+LND	39	24,78	±30,31	
Insomnia 6m	LNS	99	23,23	±30,28	0,312
	LNS+LND	34	29,41	±31,53	
Insomnia 12m	LNS	98	18,36	±25,38	0,315
	LNS+LND	34	23,52	±26,62	
Appetite loss	LNS	111	8,40	±22,68	0,529
	LNS+LND	39	5,98	±12,95	
Appetite loss 1m	LNS	106	4,08	±15,73	0,541
	LNS+LND	39	5,98	±18,53	

Cont/ Tabela 10

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Appetite loss 6m	LNS	100	4,66	±14,99	0,347
	LNS+LND	34	7,84	±21,80	
Appetite loss 12m	LNS	100	2,33	±8,54	0,143
	LNS+LND	34	5,88	±19,19	
Constipation	LNS	112	12,50	±23,72	0,651
	LNS+LND	39	14,52	±25,12	
Constipation 1m	LNS	108	5,55	±16,11	0,001
	LNS+LND	39	27,35	±34,93	
Constipation 6m	LNS	99	8,75	±22,63	0,109
	LNS+LND	34	16,66	±29,87	
Constipation 12m	LNS	99	8,41	±23,49	0,734
	LNS+LND	34	6,86	±21,36	
Diarrhoea	LNS	111	5,40	±17,13	0,815
	LNS+LND	38	6,14	±15,21	
Diarrhoea 1m	LNS	107	2,80	±15,26	0,971
	LNS+LND	37	2,70	±12,11	
Diarrhoea 6m	LNS	98	6,46	±17,68	0,292
	LNS+LND	34	11,76	±27,07	
Diarrhoea 12m	LNS	100	3,66	±12,44	0,198
	LNS+LND	35	7,61	±16,34	
Financial difficulties	LNS	112	13,98	±28,17	0,951
	LNS+LND	39	13,67	±25,03	
Financial difficulties 1m	LNS	106	14,77	±27,63	0,651
	LNS+LND	39	17,09	±26,34	
Financial difficulties 6m	LNS	98	13,94	±33,13	0,847
	LNS+LND	34	12,74	±24,63	
Financial difficulties 12m	LNS	98	7,48	±18,86	0,647
	LNS+LND	34	5,88	±12,89	

LND: linfadenectomia; LNS: linfonodo sentinela; 1m: avaliação 1 mês; 6m: avaliação 6 meses; 12m: avaliação 12 meses

**Tabela 11** - Análises de scores do questionário de qualidade de vida EORTC QLQ-CX-24 ao longo do tempo de acordo com grupo de linfadenectomia

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Symptom scales	LNS	112	13,85	±14,53	0,687
	LNS+LND	39	14,93	±14,10	
Symptom scales 1m	LNS	108	11,95	±12,41	0,012
	LNS+LND	39	18,13	±14,57	
Symptom scales 6m	LNS	100	11,69	±15,15	0,083
	LNS+LND	34	17,04	±16,12	
Symptom scales 12m	LNS	100	8,76	±9,88	0,124
	LNS+LND	34	11,91	±11,18	
Symptom Experience	LNS	111	12,53	±11,41	0,996
	LNS+LND	39	12,53	±11,44	
Symptom Experience 1m	LNS	108	7,14	±8,10	0,096
	LNS+LND	38	9,96	±10,96	
Symptom Experience 6m	LNS	100	5,61	±8,54	0,047
	LNS+LND	34	9,38	±11,85	
Symptom Experience 12m	LNS	99	5,81	±8,42	0,174
	LNS+LND	34	8,30	±11,08	
Body Image	LNS	111	11,86	±21,33	0,137
	LNS+LND	39	6,55	±10,10	

Cont/Tabela 11

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Body Image 1m	LNS	108	10,08	±16,31	0,966
	LNS+LND	38	9,94	±21,26	
Body Image 6m	LNS	100	9,33	±18,66	0,123
	LNS+LND	34	16,01	±28,84	
Body Image 12m	LNS	99	8,19	±16,69	0,098
	LNS+LND	34	13,72	±16,81	
Lymphoedema	LNS	110	13,93	±24,05	0,389
	LNS+LND	39	10,25	±18,97	
Lymphoedema 1m	LNS	107	7,16	±15,20	0,989
	LNS+LND	37	7,20	±19,46	
Lymphoedema 6m	LNS	100	12,33	±23,04	0,291
	LNS+LND	34	17,64	±30,96	
Lymphoedema 12m	LNS	99	12,45	±23,12	0,022
	LNS+LND	34	23,52	±26,62	
Peripheral Neuropathy	LNS	109	9,48	±23,17	0,154
	LNS+LND	39	16,23	±30,46	
Peripheral Neuropathy 1m	LNS	106	5,34	±13,90	0,190
	LNS+LND	38	11,40	±26,02	
Peripheral Neuropathy 6m	LNS	99	14,81	±26,60	0,004
	LNS+LND	34	36,27	±37,93	
Peripheral Neuropathy 12m	LNS	97	13,74	±24,88	0,009
	LNS+LND	33	28,28	±33,45	
Menopausal Symptoms	LNS	110	25,75	±36,86	0,355
	LNS+LND	39	19,65	±30,31	
Menopausal Symptoms 1m	LNS	107	22,74	±33,83	0,113
	LNS+LND	38	13,15	±25,15	
Menopausal Symptoms 6m	LNS	98	29,59	±33,12	0,063
	LNS+LND	34	17,64	±28,70	
Menopausal Symptoms 12m	LNS	98	25,51	±32,03	0,074
	LNS+LND	34	14,70	±23,48	
Functional items	LNS	109	4,28	±14,59	0,540
	LNS+LND	39	5,98	±15,52	
Functional items 1m	LNS	102	2,28	±9,68	0,019
	LNS+LND	35	0,00	±0,00	
Functional items 6m	LNS	95	6,14	±15,95	0,652
	LNS+LND	33	7,57	±15,07	
Functional items 12m	LNS	96	13,36	±21,16	0,790
	LNS+LND	34	12,25	±20,22	
Sexual Vaginal	LNS	17	12,25	±18,42	0,852
	LNS+LND	7	10,71	±14,20	
Sexual Vaginal 1m	LNS	11	6,06	±10,60	0,513
	LNS+LND	2	0,00	±0,00	
Sexual Vaginal 6m	LNS	18	31,01	±29,40	0,125
	LNS+LND	7	9,52	±12,19	
Sexual Vaginal 12m	LNS	32	22,13	±23,72	0,555
	LNS+LND	11	16,66	±19,36	
Sexual Worry	LNS	110	15,15	±28,78	0,290
	LNS+LND	39	10,25	±25,53	
Sexual Worry 1m	LNS	103	9,70	±21,20	0,243
	LNS+LND	34	5,88	±17,35	
Sexual Worry 6m	LNS	99	12,79	±27,64	0,633
	LNS+LND	34	14,70	±28,65	
Sexual Worry 12m	LNS	100	11,33	±24,26	0,590
	LNS+LND	34	14,70	±27,45	

**Cont/Tabela 11**

Item		N	Média	Desvio padrão	P-valor
Sexual Activity	LNS	109	4,28	±14,41	0,402
	LNS+LND	39	5,12	±12,18	
Sexual Activity 1m	LNS	101	1,65	±7,26	0,181
	LNS+LND	35	0,00	±0,00	
Sexual Activity 6m	LNS	95	6,66	±16,55	0,610
	LNS+LND	33	9,09	±20,87	
Sexual Activity 12m	LNS	96	13,54	±21,40	0,365
	LNS+LND	34	8,82	±14,92	
Sexual Enjoyment	LNS	15	31,11	±32,03	0,680
	LNS+LND	7	38,09	±35,63	
Sexual Enjoyment 1m	LNS	10	30,00	±29,18	0,545
	LNS+LND	1	0,00	±0,00	
Sexual Enjoyment 6m	LNS	17	27,45	±26,96	0,865
	LNS+LND	6	27,77	±13,60	
Sexual Enjoyment 12m	LNS	32	38,54	±25,55	0,401
	LNS+LND	11	48,48	±27,33	

LND: linfadenectomia; LNS: linfonodo sentinela; 1m: avaliação 1 mês; 6m: avaliação 6 meses; 12m: avaliação 12 meses

Importante destacar que, em nenhum item/scale do questionário analisado, quando analisado o momento pré-operatório, houve diferença entre os grupos do estudo.

Apresentamos abaixo um agrupamento dos scores nos quais obtivemos maior diferença entre média nos grupos LNS e LNS+LND ao longo do tempo, destacados nas avaliações de 1 mês, 6 meses e 12 meses.

### 5.5.1 Avaliação de 1 mês

Na avaliação de 1 mês após a data da cirurgia, tivemos diferença entre os grupos nas avaliações de *physical functioning*, *role functioning*, *social functioning*, *fatigue*, *nausea*, *constipation*, *symptom scale* (Tabela 12).

Entre os scores de sintomas, destacamos a constipação com a maior diferença entre os grupos: 5,55 no grupo LNS e 27,35 no grupo LNS+LND ( $p=0,001$ ).



**Tabela 12** - Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença entre os grupos na avaliação de 1 mês

Item	Grupo	n	média	DP	P-valor
Physical functioning geral	LNS	108	78,34	±15,95	0,030
	LNS+LND	39	71,70	±16,82	
Role functioning	LNS	108	79,01	±26,01	0,032
	LNS+LND	39	68,37	±26,98	
Social functioning	LNS	108	83,48	±23,62	0,012
	LNS+LND	39	71,79	±27,07	
Fatigue	LNS	108	19,44	±20,17	0,030
	LNS+LND	39	28,65	±27,29	
Nausea vomiting	LNS	108	1,69	±6,42	0,056
	LNS+LND	39	5,12	±10,22	
Constipation	LNS	108	5,55	±16,11	0,001
	LNS+LND	39	27,35	±34,93	
Symptom scales	LNS	108	11,95	±12,41	0,012
	LNS+LND	39	18,13	±14,57	
Functional items	LNS	102	2,28	±9,68	0,019
	LNS+LND	35	0,00	±0,00	

### 5.5.2 Avaliação de 6 meses

Entre os scores de sintomas, destacamos a neuropatia periférica com a maior diferença entre os grupos: 14,81 no grupo LNS e 36,27 no grupo LNS+LND ( $p=0,004$ ) (Tabela 13).

**Tabela 13** - Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença entre os grupos na avaliação de 6 meses

Item	Grupo	n	média	DP	P-valor
Role functioning	LNS	100	80,83	±27,04	0,051
	LNS+LND	34	74,01	±28,48	
Social functioning	LNS	100	86,83	±23,24	0,011
	LNS+LND	34	74,01	±29,92	
Fatigue	LNS	100	16,66	±23,45	0,038
	LNS+LND	34	26,47	±23,69	
Symptom experience	LNS	100	5,61	±8,54	0,047
	LNS+LND	34	9,38	±11,85	
Peripheral neuropathy	LNS	99	14,81	±26,60	0,004
	LNS+LND	34	36,27	±37,93	

### 5.5.3 Avaliação de 12 meses

Na avaliação de 1 ano após a cirurgia, os sintomas que mais são relatados e que trazem maior diferença entre os grupos estão representados na tabela abaixo. Dentre eles, destacamos a neuropatia periférica mantida desde os 6 meses e o linfedema. Entre os scores de sintomas, destacamos a neuropatia periférica com a maior diferença entre os grupos: 14,81 no grupo LNS e 36,27 no grupo LNS+LND ( $p=0,004$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14** - Item/scales reportados no EORTC QLQ-C30 e CX24 com maior diferença entre os grupos na avaliação de 12 meses

Item	Grupo	n	média	DP	P valor
Fatigue	LNS	100	11,66	±15,90	0,036
	LNS+LND	34	18,62	±18,29	
Nausea vomiting	LNS	100	2,16	±8,42	0,050
	LNS+LND	34	8,33	±17,04	
Lymphoedema	LNS	99	12,45	±23,12	0,022
	LNS+LND	34	23,52	±26,62	
Peripheral neuropathy	LNS	97	13,74	±24,88	0,009
	LNS+LND	33	28,28	±33,45	

Para análise deste estudo, foi idealizado avaliarmos com maior detalhamento scores de sintomas e funções específicos direcionados ao nosso objetivo de retratar o impacto da linfadenectomia na funcionalidade, experiência de sintomas e qualidade de vida entre os grupos LNS e LNS+LND durante o seguimento de 1 ano ao longo do tratamento.

Para a análise de função temos: Global Health Status, Social Functioning, Physical Functioning, Role Functioning.

Para a análise de sintomas: Lymphedema e Symptom Scale.

### 5.5.4 Análise dos scores de função entre os grupos

Para a avaliação do score, a resposta é dada pela paciente a cada questão em uma escalada de Likert variando de 1 a 4, onde 1 significa não, 2 corresponde a pouco, 3 representa moderadamente e 4 quer dizer muito. Quanto maior o score, mais preservada está a função em questão.

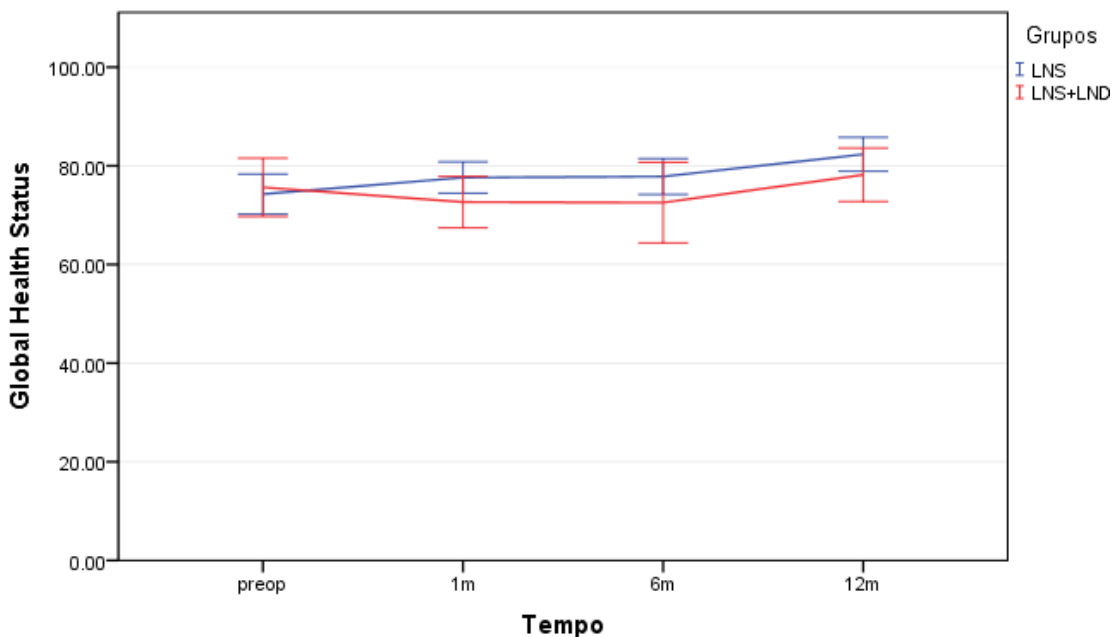
#### 5.5.4.1 Global Health Status

Para a avaliação da saúde global/QV apontada no EORTC, a paciente responde a duas perguntas (Questões 29 e 30 do QLQ C30), atribuindo uma nota para a sua saúde e outra para a percepção quanto à qualidade de vida. Uma nota de 1 a 7 (onde 1 é péssima e 7 é ótima) é dada às duas perguntas pela paciente. A partir dessas notas, é feita uma análise e calcula-se um score que vai de 0 a 100. Quanto maior o score, mais preservada está a saúde global e melhor é a qualidade de vida. São elas:

**Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?**

**Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?**

A relação do score de Global Health Status (GHS) na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND está representada na Figura 5, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos. Em nenhum momento tivemos associação entre a piora da saúde global entre os grupos, sendo a média de score no momento pré-operatório LNS (74,25) e LNS+LND (74,64;  $p=0,72$ ), na avaliação de 1 mês LNS (77,62) e LND+LNS (72,62;  $p=0,10$ ), na avaliação de 6 meses LNS (77,83) e LNS+LND (72,54;  $p=0,17$ ) e na avaliação aos 12 meses LNS (82,33), LNS+LND (78,18;  $p=0,21$ ). Todos os momentos estão representados graficamente na Figura 5.



**Figura 5** - Relação do score de Global Health Status (GHS) na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND

#### 5.5.4.2 Social Functioning

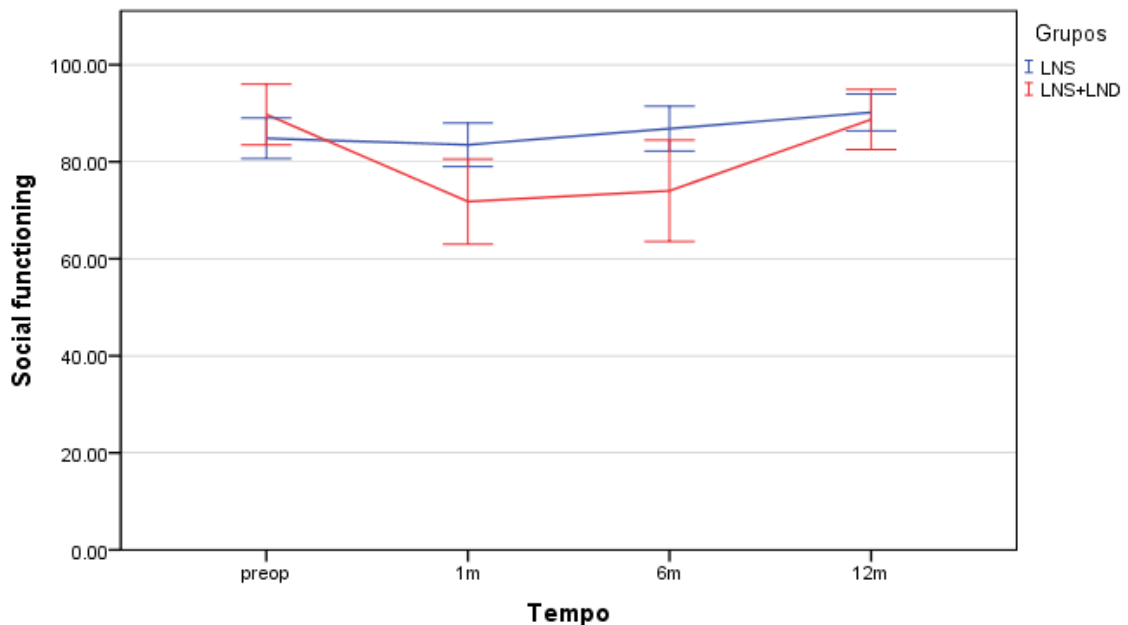
Para a análise da função social são avaliadas duas questões (questões 26 e 27) do QLQ-C30:

**A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?**

**A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?**

A resposta é dada pela paciente em uma escala de Likert variando de 1 a 4, onde 1 significa não, 2 quer dizer pouco, 3 representa moderadamente e 4 corresponde a muito, sempre com a indicação para a paciente considerar a última semana para o relato de sua resposta.

A relação do score de social functioning na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND está representada na Figura 6, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos: no pré-operatório, LNS (84,82) e LNS+LNS (89,74;  $p=0,22$ ); no primeiro mês pós-operatório, LNS (83,48) e LNS+LND (71,79;  $p=0,012$ ); na avaliação de 6 meses pós-cirúrgicos, a função social encontra-se mais preservada no grupo LNS (86,83) comparado ao grupo LNS+LND (74,01;  $p=0,011$ ) e se recupera na avaliação de 12 meses, LNS (90,16) e LNS+LNS (88,72;  $p=0,70$ ) (Figura 6)



**Figura 6** - Relação do score de social functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos LNS e LNS+LND

### 5.5.4.3 Physical Functioning

Para a avaliação da função física, 5 itens (perguntas) são considerados para gerar o score da função. As questões de 1 a 5 do QLQ-C30 estão detalhadas a seguir. Todas consideram o momento atual em que a paciente responde ao questionário.

**Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo, carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?**

**Você tem qualquer dificuldade quando faz uma longa caminhada?**

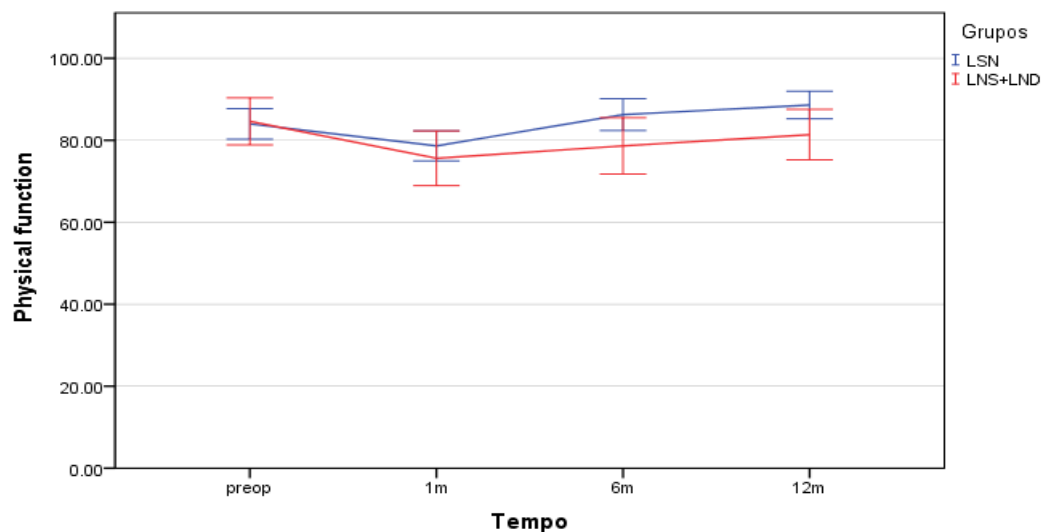
**Você tem qualquer dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?**

**Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?**

**Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?**

Quanto maior o score obtido, mais preservada está sua função social.

A relação do score de função física na linha do tempo de avaliação em comparação com os grupos de estudo LNS e LNS+LND está representada na Figura 7, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos. Na avaliação pré-operatória, as médias de scores entre os grupos não apresentavam diferença estatística LNS 83,98 e LNS+LND (84,61;  $p=0,86$ ). Na avaliação do momento 1 mês, o grupo LNS (78,62) tem maior média de score comparado ao grupo de LND+LNS (76,61;  $p=0,41$ ). Já na análise de 6 meses, a função física está mais preservada no grupo LNS (86,26) do que no LNS+LND (78,62;  $p= 0,051$ ), mantendo-se da mesma forma em 12 meses após a cirurgia, LNS (88,60) e LNS+LND (81,37;  $p=0,036$ ).



**Figura 7** - Relação do score de physical functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND)

#### 5.5.4.4 Role Functioning

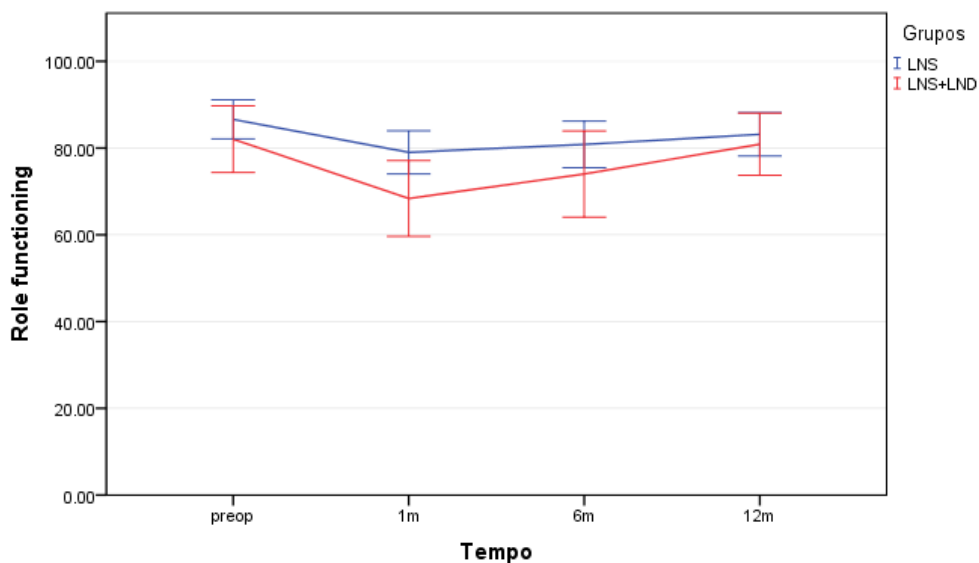
Nesse item, avalia-se a função das atividades de vida global por meio das questões 6 e 7 do questionário QLQ-C30.

**Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?**

**Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?**

A avaliação faz referência ao reporte sobre a percepção das atividades de vida diária durante a semana de avaliação. As funções das atividades de vida são mantidas e preservadas quanto maior forem os scores (0-100).

A relação do score de role functioning na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND está representada na Figura 8, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos. Na avaliação pré-operatória, as médias de scores entre os grupos não apresentavam diferença estatística LNS (86,60) e LNS+LND (82,05;  $p=0,31$ ). Na avaliação do momento 1 mês, o grupo LNS (79,01) tem maior média de score comparado ao grupo LND+LNS (68,37), demonstrando uma associação entre a piora de função ao grupo de linfadenectomia ( $p=0,032$ ). Na análise de 6 meses, essa piora de função também se mantém, com LNS (80,83) e LNS+LND (74,01;  $p=0,051$ ). Na avaliação de 12 meses, temos uma maior média e conseqüente piora da função no grupo da linfadenectomia, porém não havendo associação significativa: LNS (83,16) e LNS+LND (80,88;  $p=0,360$ ).



**Figura 8** - Relação do score de role functioning nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND)

### 5.5.5 Análise dos scores de sintomas entre os grupos

Na avaliação do score de sintoma, a relação é reversa à avaliação de função. Quanto maior o score, mais presente está o sintoma, sendo pior para a avaliação. O score também vai de 0 a 100, derivado das respostas às questões 1 a 4 sobre a ocorrência dos sinais e sintomas em questão (não, pouco, moderadamente e muito).

Na representação gráfica, utilizamos a escala de 0 a 50. Como os scores são pontuações baixas, não obtivemos nenhum dado acima de 30 pontos. A representação é melhor em escala até 50.

#### 5.5.5.1 Linfedema

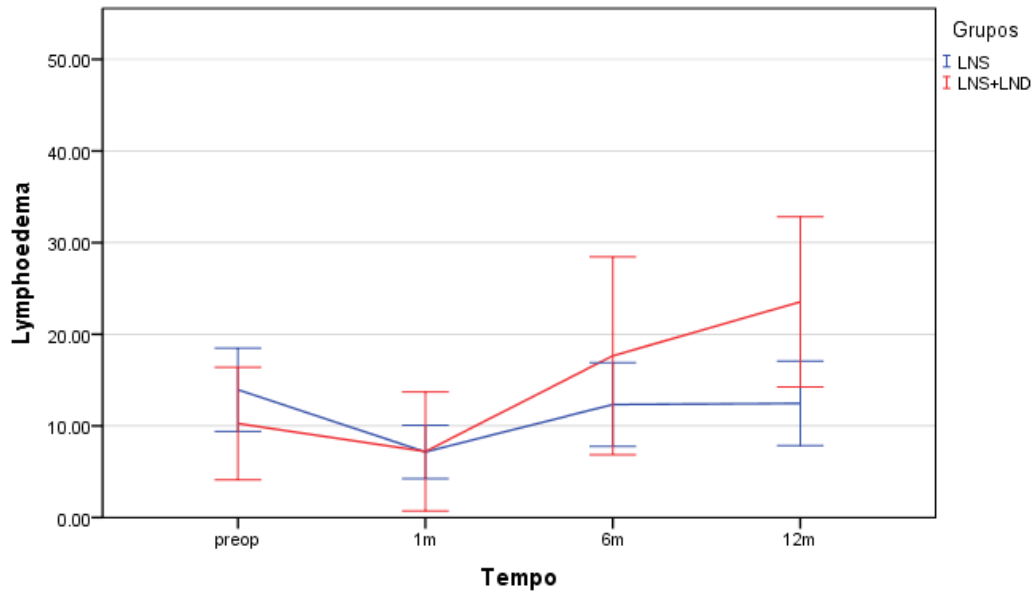
Esse sintoma é avaliado com base em uma única pergunta (questão 38 do QLQ-CX24), mas bastante objetiva:

##### **Teve uma perna ou ambas as pernas inchadas?**

Deve-se considerar a semana que passou, não só o dia da avaliação.

Um alto score expõe alta sintomatologia para a sensação de edema nas pernas que vem sendo experienciada durante toda uma semana.

A relação do score de linfedema na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos do estudo LNS e LNS+LND está representada graficamente na Figura 9, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos. Na avaliação pré-operatória, não tivemos diferença estatística entre os grupos analisados, LNS (13,93) e LNS+LND (10,25;  $p=0,38$ ). No primeiro mês pós-operatório, não encontramos entre grupos uma diferença entre média de scores de LNS (7,16) e LNS+LND (7,20;  $p=0,989$ ). Aos 6 meses, já vemos um aumento ainda não significativo da diferença entre os sintomas de linfedema do grupo LNS (12,33) e LNS+LND (17,64;  $p=0,291$ ). Seguindo a evolução do tempo, na avaliação de 12 meses de seguimento, as mulheres submetidas ao tratamento do grupo LNS+LND (23,80) expressam mais sintomas relacionados ao linfedema em comparação ao grupo LNS (12,45;  $p=0,017$ ).



**Figura 9** - Relação do score de linfedema nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND)

#### 5.5.5.2 *Symptom Experience*

Esse score representa um grupo de sintomas considerando sintomas geniturinários, cólicas abdominais e sangramento vaginal (questões 31-37, 39, 41-43 do QLQ-CX 24), representando o mais complexo e completo índice no sentido de avaliações de sintomas ginecológicos.

**Teve algumas cólicas abdominais?**

**Teve alguma perda involuntária de fezes?**

**Teve sangue nas suas fezes?**

**Urinou com frequência?**

**Teve dores ou sensação de ardor ao urinar?**

**Já teve perdas involuntárias de urina?**

**Teve algum problema para esvaziar a bexiga?**

**Teve dores na parte baixa das costas (lombalgia)?**

**Sentiu irritação/inflamação na vagina/vulva?**

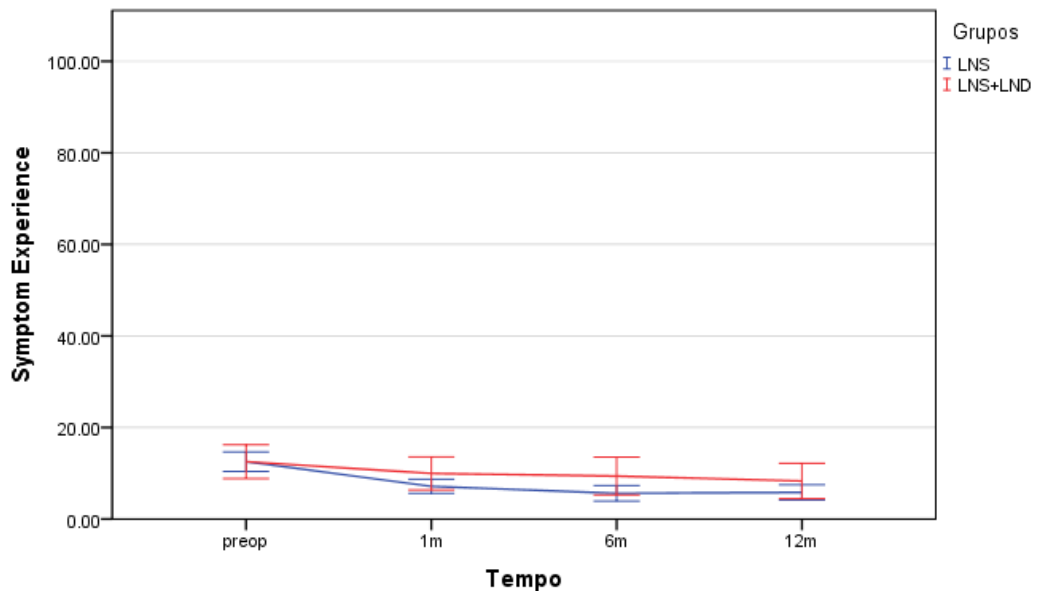
**Teve corrimento vaginal?**

**Teve sangramento anormal pela vagina?**

Um score mais elevado indica sintomas geniturinários mais frequentes e, possivelmente, mais intensos.



A relação do score de experiência de sintoma na linha do tempo de avaliação comparado aos grupos de estudo LNS e LNS+LND está representada graficamente na Figura 10, a partir da média e do intervalo de confiança demonstrado nos valores entre os grupos. Na avaliação pré-operatória, as médias de scores entre os grupos são iguais, não apresentando diferença entre os grupos LNS (12,35) e LNS+LND (12,53;  $p=0,99$ ). Na avaliação do momento 1 mês, o grupo LNS (7,14) tem menor média de score de sintomas comparado ao grupo de LND+LNS (9,96;  $p=0,096$ ). Na análise de 6 meses, vemos uma piora de experiência relacionada aos sintomas no grupo que realizou a linfadenectomia, LNS (5,61) LNS+LND (9,38;  $p=0,047$ ), porém sem diferença na avaliação de 12 meses, LNS (5,81) e LNS+LND (8,30;  $p=0,17$ )



**Figura 10** - Relação do score de experiência de sintomas nos momentos de avaliação comparado aos grupos A (LNS) e B (LNS+LND)

## 6 DISCUSSÃO

Avaliamos as taxas de complicações e qualidade de vida, incluindo casos de câncer de endométrio em estágio inicial (alto risco) do estudo ALICE em andamento e casos com tumores de baixo risco excluídos do estudo, embora com acompanhamento semelhante. No presente estudo, encontramos resultados semelhantes à literatura (Carter et al., 2019; Leitaó et al., 2020) que respondem à nossa hipótese de estudo: as mulheres submetidas a LNS+LND apresentaram aumento da morbidade cirúrgica precoce e diminuição de status funcional relatados no funcionamento físico e social. Além disso, trata-se do primeiro estudo que avaliou prospectivamente o linfedema e a qualidade de vida comparando o protocolo de LNS e LNS+LND no câncer de endométrio e observou índice de linfedema de membros inferiores mais alto relatado por pacientes quando a linfadenectomia é adicionada à biópsia exclusiva de LNS.

### 6.1 COMPLICAÇÕES PRECOSES

Embora o cenário do estadiamento linfonodal no câncer de endométrio esteja mudando da linfadenectomia sistemática para o protocolo do LNS (Matsuo et al., 2022), os dados que comparam o perfil de complicações dos dois métodos ainda são escassos. Dioun et al. (2022) analisaram retrospectivamente um grande banco de dados (n=45.381) e o mapeamento LNS foi associado a um risco reduzido de complicações em comparação com LND (5,9% vs 7,3%; RR 0,85, IC 95% 0,77-0,95). Accorsi et al. (2020) registraram taxas de complicações intraoperatórias mais altas (RR 14,25, IC 95% 1,85-19,63) e de complicações em 30 dias (RR 3,11, IC 95% 1,62-5,98) para mulheres submetidas a LND em comparação ao protocolo de LNS. Bogani et al. (2020) observaram que o protocolo de LNS (n=188) teve tempo operatório médio mais curto e menos perda de sangue em comparação com LND (n=198), embora sem diferença nas taxas de complicações.

Em nosso estudo, as complicações pós-operatórias em até 30 dias foram relatadas pelo score de Clavien-Dindo, o qual foi maior para pacientes que receberam linfadenectomia sistemática adicional ao mapeamento de LNS (33,3% vs. 14,2%; p=0,009). Quando

analisamos separadamente as complicações intraoperatórias, vemos que estas ocorreram somente no grupo em que a linfadenectomia sistemática foi realizada além do LNS. Duas pacientes (1,3%;  $p=0,065$ ) tiveram complicações cirúrgicas durante o ato operatório, ambas relacionadas a lesões do nervo obturador. As lesões de nervos podem ser complicações frequentes em cirurgia ginecológica, não apenas encontradas no procedimento de linfadenectomia, mas em cirurgias ginecológicas como endometriose. Porém, uma revisão sistemática sobre a ocorrência de lesão de nervos em cirurgia ginecológica mostrou que um total de 25 pacientes de 22 estudos foram incluídas na revisão. As pacientes com lesão de nervo foram submetidas a cirurgias de linfadenectomia pélvica ( $n=24$ ) e cistectomia radical ( $n=1$ ), indicando maior ocorrência de lesão de nervos em pacientes submetidas a linfadenectomia (Garg et al., 2022).

Em análise do grau de complicações (Clavien-Dindo) até 30 dias, as complicações no grupo LNS foram, em sua maioria, nos graus 1 (10,6%) e 2 (2,6%), as quais não requerem internação nem intervenção, sem dano permanente crônico, como infecção urinária e infecção de ferida operatória e alergia medicamentosa, que também estariam relacionadas ao ato cirúrgico e não à técnica de linfadenectomia em especial. Complicações como fecaloma, dor neuropática e linfocele encontramos somente no grupo LNS+LND. Notamos ainda que taxas de complicações  $\geq 3$  foram baixas para ambos os grupos (LNS 0,8% vs. LNS+LND 5%;  $p=0,16$ ).

Todas as pacientes tiveram acompanhamento com exames de imagem pélvica e abdominal a cada 3-4 meses nos primeiros 2 anos. Duas pacientes apresentaram linfocele como complicação até 30 dias, estando elas no grupo LNS+LND. A ocorrência da linfocele não é esperada de forma tão aguda. Como participantes de um projeto prospectivo, exames e questionamentos sobre essa condição são feitos e observados com maior direcionamento (Diniz et al., 2021).

## **6.2 AVALIAÇÃO DO LINFEDEMA**

Analisamos a evolução dos membros inferiores em até 12 meses após a cirurgia por meio de três métodos diferentes: avaliação clínica, perimetria dos membros inferiores e edema relatado pelo paciente. O linfedema de membros inferiores após procedimento cirúrgico pode ter uma apresentação insidiosa e deve ser considerado uma doença crônica.

O estudo GOG 244 sugeriu pelo menos dois anos de acompanhamento para sintomas de linfedema (Carter et al., 2019), assim como um recente estudo prospectivo sobre câncer do colo do útero sugeriu o diagnóstico de linfedema após 15 meses de cirurgia (Borčinová et al., 2022). Além disso, Leitao et al. (2020) publicaram o primeiro estudo retrospectivo que incorporou o questionário PRO em linfedema de membros inferiores e observaram aumento da taxa de linfedema em pacientes que receberam LND (n=144; 40,9%) em comparação com apenas LNS (n=49; 27,2%; p=0,002). Os autores relataram um longo período de acompanhamento, com tempo médio para os grupos LNS e LND de 63,2 e 93,1 meses, respectivamente.

O critério clínico ISL foi utilizado em nosso estudo como método secundário para avaliar o linfedema de membros inferiores. Encontramos 33,3% de pacientes no grupo LNS+LND em comparação com 21,2% no grupo LNS. Embora não estatisticamente significativo, são taxas muito superiores às relatadas por Geppert et al. (2018), em que os grupos LNS e LND tiveram apenas 1,3% e 18,1% de taxas de linfedema, respectivamente. Além disso, encontramos uma relação entre o score PRO para LLL e a avaliação clínica (p<0,001).

Semelhante ao estudo GOG 244 (Carter et al., 2019), não encontramos correlação significativa entre os critérios clínicos e a perimetria. Notavelmente, o inchaço da extremidade inferior (pé) é uma importante fraqueza da perimetria, pois não é capturado durante a medida da circunferência da perna e pode explicar a discordância entre a perimetria com a avaliação clínica e os sintomas relatados pelo paciente.

No entanto, os métodos para diagnóstico do MIE ainda são controversos (Borčinová et al., 2022) e a avaliação dos membros inferiores apenas por volume pode negligenciar o processo dinâmico de desenvolvimento do linfedema de membros inferiores. Evidências crescentes respaldam o uso dos PROs na pesquisa de oncologia cirúrgica e são aceitos (Moss e Havrilesky, 2018; Sisodia et al., 2020b; Sisodia et al., 2020c) para avaliação de sintomas de morbidade (Karabuga et al., 2015). Além disso, a correlação entre PROs e avaliação clínica tem sido considerada prática padrão, com boa reprodutibilidade (Carter et al., 2019).

Encontramos uma taxa de linfedema maior para o grupo LNS que o esperado e quando comparado a outros estudos (Geppert et al., 2018; Leitao et al., 2020). As mulheres com câncer de endométrio apresentam aspecto multifatorial como ganho de peso, sedentarismo e alterações hormonais, podendo-se questionar se outros fatores levariam a

alterações de membros inferiores em vez da ressecção de LNS pélvicos. Além disso, a maioria dos casos foi classificada como grau 1 e a consulta clínica de rotina pode negligenciar a queixa do paciente.

Também não encontramos diferença entre os grupos para o aumento de volume em  $\geq 10\%$  através da perimetria dos membros inferiores. Devemos considerar uma perda significativa no seguimento de 12 meses quanto a essa avaliação: 66 casos (43,1%) não foram avaliados pela perimetria em ocasião da pandemia do COVID-19. O reporte de sintomas e o preenchimento dos QQV foi possibilitado pelo telemonitoramento, o que não aconteceu com a avaliação do linfedema pela perimetria (Ramirez et al., 2020).

Há na literatura a sugestão de risco para linfedema com base no número de linfonodos dissecados e em quão extensa foi a linfadenectomia (Wedin et al., 2020; Dessources et al., 2020). Estudos sugeriram risco aumentado de LLL com contagem de linfonodos  $>8$  e dissecação extensa de linfonodos (Lindqvist et al., 2017; Carter et al., 2019; Pigott et al., 2020). Temos uma mediana de retirada de linfonodos de  $n=16$ , com uma amostra consistente para avaliação de linfedema. Devemos observar que os pacientes do grupo LNS+LND tiveram os linfonodos circunflexos poupados, procedimento cirúrgico crítico que pode prevenir linfedema em pacientes submetidos a LND pélvico completo (Abu-Rustum e Barakat, 2007).

A radioterapia externa é considerada importante fator de risco para linfedema (Lee et al., 2023), porém não encontramos associação entre linfedema e radioterapia ( $p=0,73$ ). Entretanto, podemos considerar que o tempo mediano de acompanhamento entre radioterapia e linfedema foi de 54,5 meses no estudo retrospectivo de Lee et al. (2023). Leitaó et al. (2020) também sugeriram a radioterapia pélvica como fator de risco para linfedema, sendo a mediana de seguimento de 63,2 e 93,1 meses para os grupos LNS e LNS+LND.

Provavelmente nosso tempo de seguimento (12 meses) seja insuficiente para relacionar a radioterapia como fator de risco para linfedema. Entretanto, um estudo prospectivo com avaliação de 1 ano sugeriu que a radioterapia adjuvante seja um fator de risco para linfedema de membros inferiores apenas quando avaliada pelo volume e ajustada pelo IMC (RR 15,02, IC 95% 2,34-96,57). Não houve diferença pela avaliação clínica e pelo reporte de sintomas (Wedin et al., 2021). Ressaltamos que a radioterapia não se correlacionou com risco de linfedema em nenhum dos dois modos de avaliação (clínica e

volume de perimetria), embora a medida ajustada de volume para avaliar a presença ou não do linfedema tenha sido diferente do estudo citado anteriormente.

Devemos destacar uma importante questão sobre a educação da paciente a respeito do linfedema, sua ocorrência, forma de prevenção e reconhecimento precoce da morbidade. Embora não tenha sido objetivo do estudo, nem dados tenham sido analisados para tal, a literatura especializada traz a importância sobre o aspecto educacional e a forma de prevenção de formas graves do linfedema. Por meio da intervenção educativa, ao explicarmos o objetivo do estudo e a incidência do linfedema, observamos uma atenção especial em todas as etapas do seguimento, tornando as pacientes muito ativas no processo de rastreamento de sinais, sintomas e detecção precoce (Murugan et al., 2016; Cansiz et al., 2022).

A educação dos profissionais quanto ao seguimento dos eventos adversos e toxicidades do tratamento em longo prazo dão suporte ao desenvolvimento do automonitoramento, possibilitando maior autonomia do paciente. O uso de instrumentos para a avaliação do linfedema como um evento a ser rastreado é necessário para auxiliar na avaliação clínica e inquérito sobre sintomas, em auxílio e complemento a exames como a perimetria. Com a incorporação de instrumentos eletrônicos e telemonitoramento, a adesão a essas práticas é facilitada (Carrasco e Symes, 2018; Bana et al., 2020).

### **6.3 PRO E GHS**

Em relação ao nosso objetivo de correlacionar a morbidade do tratamento com linfedema e qualidade de vida, notamos uma pontuação média pior para o grupo LNS+LND em 12 meses de acompanhamento em comparação a apenas LNS. Embora o GHS tenha melhor pontuação no grupo LNS ao longo do tempo, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na pontuação média do GHS entre os grupos.

O estudo HORIZONS UK avaliou fatores preditivos que impactaram a vida da mulher no momento do diagnóstico e após 1 ano. Depois de analisar QV, saúde, estilo de vida, suporte e autogestão, os autores observaram que a QV piorou em até 3 meses após a cirurgia (Glasspool et al., 2022). No presente estudo, tivemos os piores scores de sintomas em 1 mês para o grupo LNS+LND, e já com menor intensidade nas avaliações de 6 e 12 meses.

No presente estudo, mesmo havendo muitas pacientes com doença de baixo risco na qual não foi realizada adjuvância, a QV precisa ser avaliada. Para esse grupo de pacientes, persiste o cenário de preocupação sobre o estado de saúde e consequências da cirurgia e doença em longo prazo. Apesar de estarem potencialmente curadas, podem viver com o medo da recorrência e das consequências em longo prazo do tratamento, sendo a qualidade de vida afetada meses após o diagnóstico (Glasspool et al., 2022).

Itens de funcionamento físico e social e experiência de sintomas foram escolhidos para serem analisados, além do score de linfedema (Sponholtz et al., 2022). Para mulheres com procedimento cirúrgico para câncer ginecológico, há uma questão física e social significativa que pode diminuir a QV (Beesley et al., 2018; Leitao et al., 2020). Os sintomas da experiência podem ser piores no primeiro ano de tratamento em virtude de consultas hospitalares de tratamento e/ou acompanhamento. Sintomas físicos e questões relacionadas à experiência de tratamento do câncer são relatadas e as questões psicossociais incluem depressão, ansiedade e medo da recorrência do câncer (Dahl et al., 2013; Ferrandina et al., 2014).

Destacamos que a análise das funções sociais pode ter sofrido influência direta da pandemia do COVID-19, uma vez que foi necessário o isolamento social. Essa perda ocorreu em uma forma global nos pacientes do estudo, sem influência nos resultados da incidência entre os grupos, uma vez que os dois grupos sob comparação e avaliação estavam igualmente na mesma fase de avaliação durante o isolamento social.

O instrumento de avaliação com base no reporte direto da paciente é uma forma segura de se relatar o exato impacto do sintoma na vida da mulher. Muitas vezes, vemos uma grande diferença entre o relatado pelas mulheres nos questionários e o que foi descrito como avaliação da equipe de saúde (Donovan et al., 2014; Sisodia et al., 2020a).

Cabe aqui uma reflexão sobre os momentos de coleta e aplicação dos questionários, especialmente quando avaliamos toxicidades relacionadas à adjuvância. A aplicação dos PROMs deve ser cuidadosamente planejada para que o tratamento que será avaliado seja realizado no momento adequado. Ao avaliar os sintomas e funções, bem como a QV aos 6 meses, deve-se considerar que todos tenham terminado seu protocolo de quimioterapia. Por exemplo, uma vez que um grupo de pacientes esteja em vigência da quimioterapia aos 6 meses e outro grupo tenha terminado, a avaliação de sinais, sintomas e QV relacionados à adjuvância pode sofrer um viés significativo.

Por fim, os PROMs são formas eficazes de se avaliar a relação do tratamento e impacto na qualidade de vida dos indivíduos. Mais dados são necessários para nos permitir ajustar o risco de PROMs de acordo com fatores como extensão da doença e determinantes sociais da saúde. A educação também será necessária para garantir que tanto os pacientes quanto os profissionais entendam o papel que os PROMs desempenham na entrega de dados seguros e eficazes (Sisodia et al., 2020c; Mou et al., 2022; Lombi et al., 2023).

#### **6.4 LIMITAÇÕES E FORÇAS DO ESTUDO**

Apesar de ser uma análise interina que inclui pacientes do estudo ALICE em andamento junto com casos de baixo risco, a presente série é a primeira que abordou prospectivamente a morbidade e a qualidade de vida de mulheres submetidas a LNS em comparação com LNS+LND. Além disso, o linfedema foi avaliado por três métodos e, apesar de incluir pacientes durante a pandemia, tivemos uma perda de avaliação baixa (6,5%) graças ao telemonitoramento. Essa iniciativa, além de manter a taxa de seguimento das pacientes do estudo, representou uma oportunidade para as mulheres com diagnósticos oncológicos tirarem suas dúvidas quanto à COVID-19 e suas mudanças nos seguimentos (Frey e Blank, 2020).

No entanto, deve-se notar que fatores de confusão inerentes e não ajustados sempre podem afetar os resultados, pois nem todas as pacientes fizeram parte do estudo randomizado em andamento, formando grupos heterogêneos em relação, principalmente, aos fatores uterinos.

#### **6.5 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

O presente estudo apoia o protocolo do LNS como método de estadiamento com menor taxa de complicações cirúrgicas. Além disso, o reconhecimento precoce do linfedema nos primeiros 12 meses de acompanhamento pode ser apropriado por questionário clínico e PRO, em vez de perimetria, podendo motivar intervenção fisioterapêutica precoce. Curiosamente, encontramos linfedema no grupo do LNS em taxa mais alta que o relatado anteriormente, o que pode ser explicado pela complexidade do reconhecimento adequado do linfedema e sua origem multifatorial.

No entanto, os resultados do estudo ALICE e de outros estudos em andamento sobre



LNS em câncer de endométrio ainda são aguardados para apoiar definitivamente o benefício adicional do LNS na redução da morbidade precoce e tardia relacionada à dissecação sistemática de linfonodos.

Uma contribuição indireta do estudo foi a educação das pacientes em relação às disfunções e sintomas relativos ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio. Ao discutir sobre sinais e sintomas desde o pré-operatório e a cada avaliação, o estudo colaborou com a educação e o aprendizado (automonitoramento), sendo os alertas sobre o linfedema e outras complicações considerados e mais bem reportados.

## 7 CONCLUSÕES

- As pacientes submetidas à linfadenectomia sistemática apresentaram taxas gerais de complicações cirúrgicas mais altas em comparação com as mulheres submetidas apenas a pesquisa do linfonodo sentinela. Linfocele foi encontrada apenas no grupo submetido a linfadenectomia.
- Para o linfedema de membros inferiores, não foi encontrada diferença entre os grupos pela avaliação clínica ou por perimetria. Entretanto, na avaliação pelo score de sintomas, houve maior relato de linfedema no grupo submetido a linfadenectomia na avaliação de 12 meses.
- Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação à qualidade de vida.

## 8 REFERÊNCIAS

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.

Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103(2):714-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.055. PMID: 16740298.

Abu-Rustum NR, Barakat RR. Observations on the role of circumflex iliac node resection and the etiology of lower extremity lymphedema following pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul;106(1):4-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.03.026. PMID: 17477957.

Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009a; 113:163-169. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.01.003. PMID: 19232699; PMCID: PMC3959736.

Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2009b; 115:236–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.07.016. PMID: 19666190.

Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27:938-945.e2. doi: 10.1016/j.jmig.2019.07.030. PMID: 31421249.

AlHilli MM, Arend RC. International gynecologic cancer society (IGCS) 2021 meeting report.

Gynecol Oncol. 2022 Jan;164(1):208-211. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.086. PMID: 34736783.

American Cancer Society-ACS. Endometrial cancer risk factor. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. [2023 jan 12]

ASTECC study group; Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. Erratum in: *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1764. PMID: 19070889; PMCID: PMC2646126.

Baas PC, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J. Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg*. 1992 Mar;127(3):281-6. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420030043008. PMID: 1550473.

Bae HS, Lim MC, Lee JS, Lee Y, Nam BH, Seo SS, et al. Postoperative Lower Extremity Edema in Patients with Primary Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):186-95. doi: 10.1245/s10434-015-4613-1. PMID: 25986870.

Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, Gonçalves BT, Badiglian-Filho L, de Oliveira Menezes AN, et al. The Impact of Sentinel Node-Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec;24(13):3981-3987. doi: 10.1245/s10434-017-6132-8. PMID: 29058141.

Baiocchi G, Andrade CEMC, Ribeiro R, Moretti-Marques R, Tsunoda AT, Alvarenga-Bezerra V, et al. Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: an open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial). *Int J Gynecol Cancer*. 2022 May 3;32(5):676-679. doi: 10.1136/ijgc-2022-003378. PMID: 35236752.

Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):469-76. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5. PMID: 21489874.

Bana M, Ribi K, Kropf-Staub S, Näf E, Schramm MS, Zürcher-Florin S, et al. Development and implementation strategies of a nurse-led symptom self-management program in outpatient cancer centres: The Symptom Navi© Programme. *Eur J Oncol Nurs*. 2020 Feb; 44:101714. doi: 10.1016/j.ejon.2019.101714. PMID: 31954227.

Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):531-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.021. PMID: 22366409.

Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of Systematic Pelvic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (MRC ASTEC Trial). *International Journal of Gynecological Cancer* 2009; 19:1465. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3. Erratum in: *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1764. PMID: 19070889; PMCID: PMC2646126.

Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Dec 2;101(23):1624-32. doi: 10.1093/jnci/djp386. PMID: 19920223; PMCID: PMC2786917.

Baumhauer JF. Patient-reported outcomes - are they living up to their potential? *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):6-9. doi: 10.1056/NEJMp1702978. PMID: 28679102.

Beesley VL, Alemayehu C, Webb PM. A systematic literature review of the prevalence of and risk factors for supportive care needs among women with gynaecological cancer and their caregivers. *Support Care Cancer*. 2018 Mar;26(3):701-710. doi: 10.1007/s00520-017-3971-6. PMID: 29204708.

Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al.

Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 3;100(23):1707-16. doi: 10.1093/jnci/djn397. PMID: 19033573.

Bernas M. Assessment and risk reduction in lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013 Feb;29(1):12-9. doi: 10.1016/j.soncn.2012.11.003. PMID: 23375062.

Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Mar;25(3):521-5. doi: 10.1097/IGC.0000000000000341. PMID: 25621410.

Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 May;216(5):459-476.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033. PMID: 27871836.

Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):676-683. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.254. PMID: 30952370.

Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadectomy and sentinel node mapping alone: Long-term results of a propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020 Jul;158(1):77-83. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.691. PMID: 32389376.

Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7. PMID: 6822361.

Borčinová M, Ragosch V, Jarkovský J, Bajsová S, Pilka R, Glickman A, et al. Challenges in lower limb lymphoedema assessment based on limb volume change: Lessons learnt from the SENTIX prospective multicentre study. *Gynecol Oncol.* 2022 Jan;164(1):76-84. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.089. PMID: 34763939.

Cansız G, Arıkan Dönmez A, Kapucu S, Borman P. The effect of a self-management lymphedema education program on lymphedema, lymphedema-related symptoms, patient compliance, daily living activities and patient activation in patients with breast cancer-related lymphedema: A quasi-experimental study. *Eur J Oncol Nurs*. 2022 Feb; 56:102081. doi: 10.1016/j.ejon.2021.102081. PMID: 34875398.

Carrasco S, Symes L. Patient use of electronic methods to self-report symptoms: an integrative literature review. *Oncol Nurs Forum*. 2018 May 1;45(3):399-416. doi: 10.1188/18.ONF.399-416. PMID: 29683117.

Carter J, Huang HQ, Armer J, Carlson JW, Lockwood S, Nolte S, et al. GOG 244 - The LymphEdema and Gynecologic cancer (LEG) study: the association between the gynecologic cancer lymphedema questionnaire (GCLQ) and lymphedema of the lower extremity (LLE). *Gynecol Oncol*. 2019 Dec;155(3):452-460. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.027. PMID: 31679787; PMCID: PMC6900449.

Casarin J, Multinu F, Tortorella L, Cappuccio S, Weaver AL, Ghezzi F, et al. Sentinel lymph node biopsy for robotic-assisted endometrial cancer staging: further improvement of perioperative outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30:41–47. doi: 10.1136/ijgc-2019-000672. Erratum in: *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Apr;31(4): e2. PMID: 31780567.

Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Invest*. 1993;11(3):327-36. doi: 10.3109/07357909309024860. PMID: 8485655.

Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Sep;8(9):831-41. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70275-9. PMID: 17765192.

Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187–96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. PMID: 1963891

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP

guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. PMID: 33397713.

Cook O, McIntyre M, Recoche K, Lee S. "Our nurse is the glue for our team" - Multidisciplinary team members' experiences and perceptions of the gynaecological oncology specialist nurse role. *Eur J Oncol Nurs*. 2019 Aug; 41:7-15. doi: 10.1016/j.ejon.2019.05.004. PMID: 31358260.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41. doi: 10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cnrc2820601515>3.0.co;2-8. PMID: 3652025.

Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021 Feb 1;156(2):157-164. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5060. PMID: 33175109; PMCID: PMC7658802.

Dahl L, Wittrup I, Væggemose U, Petersen LK, Blaakaer J. Life after gynecologic cancer--a review of patients quality of life, needs, and preferences in regard to follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Feb;23(2):227-34. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827f37b0. PMID: 23314284.

De Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1114-1126. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30120-6. PMID: 27397040.

De Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20:1273–1285. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):e184. PMID: 29449189; PMCID: PMC5840256.



Dessources K, Aviki E, Leitao MM Jr. Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Feb;30(2):252-260. doi: 10.1136/ijgc-2019-001032. PMID: 31915136; PMCID: PMC7425841.

Diniz TP, Drizlionoks E, Faloppa CC, Menezes JN, Mantoan H, Gonçalves BT, et al. Impact of sentinel node mapping in decreasing the risk of lymphocele in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3293-3299. doi: 10.1245/s10434-020-09282-z. PMID: 33108597.

Dioun S, Chen L, Melamed A, Gockley A, St Clair CM, Hou JY, et al. Uptake and outcomes of sentinel lymph node mapping in women undergoing minimally invasive surgery for endometrial cancer. *BJOG*. 2022 Aug;129(9):1591-1599. doi: 10.1111/1471-0528.17085. PMID: 34962708.

Donovan KA, Donovan HS, Cella D, Gaines ME, Penson RT, Plaxe SC, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms and quality-of-life domains to measure in ovarian cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jul 8;106(7): dju128. doi: 10.1093/jnci/dju128. PMID: 25006190; PMCID: PMC4110471.

Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016 Dec;49(4):170-84. PMID: 29908550.

Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19. PMID: 32521126.

Faett BL, Geyer MJ, Hoffman LA, Brienza DM. Design and development of a telerehabilitation self-management program for persons with chronic lower limb swelling and mobility limitations: preliminary evidence. *Nurs Res Pract*. 2012; 2012:608059. doi: 10.1155/2012/608059. PMID: 23227323; PMCID: PMC3514836.

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3<sup>rd</sup> ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. Disponível em: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [2023 fev2]

Food and Drug Administration-FDA. Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Rockville: U.S. Department and Health and Human Services; 2009. Disponível em: <https://www.fda.gov>. [2023 jan 13]

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5; 149(4):778-789. doi: 10.1002/ijc.33588. PMID: 33818764.

Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, Fuoco G, Terzano S, Venditti L, et al. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):518-25. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.03.015. PMID: 24637198.

Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Mar;76(3):357-61. doi: 10.1006/gyno.1999.5694. PMID: 10684710.

Fregnani CM, Fregnani JH, Dias de Oliveira Latorre Mdo R, de Almeida AM. Evaluation of the psychometric properties of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix questionnaire in Brazil. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10): e77947. doi: 10.1371/journal.pone.0077947. PMID: 24147102; PMCID: PMC3797824.

Frey MK, Blank SV. Coronavirus concerns: What do women with gynecologic cancer need to know during the COVID-19 crisis? *Gynecol Oncol*. 2020 Jul;158(1):32-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.697. PMID: 32402631; PMCID: PMC7180379.

Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early-stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 31;10(10):CD006655. doi: 10.1002/14651858.CD006655.pub3. PMID: 30379327; PMCID: PMC6517108.

Gaba F, Bizzarri N, Kamfwa P, Saiz A, Blyuss O, Paranjothy S, Ramirez PT, Cibula D; GO SOAR Team. Determining post-operative morbidity and mortality following gynecological oncology surgery: protocol for a multicenter, international, prospective cohort study (Global Gynaecological Oncology Surgical Outcomes Collaborative-GO SOAR). *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Sep;31(9):1287-1291. doi: 10.1136/ijgc-2021-002586. PMID: 34489356.

Garg SP, Hassan AM, Patel A, Ketheeswaran S, Galiano RD, Ko JH. A systematic review of nerve grafting, end-to-end repair, and nerve transfer for obturator nerve injuries. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(9):1177-1182. doi: 10.1136/ijgc-2022-003565. PMID: 35948366.

Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol.* 2018 Mar;148(3):491-498. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.12.017. PMID: 29273307.

Glasspool R, Wheelwright S, Bolton V, Calman L, Cummings A, Elledge B, Foster R, et al. Modifiable pre-treatment factors are associated with quality of life in women with gynaecological cancers at diagnosis and one year later: Results from the HORIZONS UK national cohort study. *Gynecol Oncol.* 2022 Jun;165(3):610-618. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.03.012. PMID: 35351333.

Gonçalves BT, Baiocchi G. Telemedicine and cancer research during the COVID-19 pandemic. *J Surg Oncol.* 2021 Jan;123(1):359-360. doi: 10.1002/jso.26254. PMID: 33051875; PMCID: PMC7675413.

Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom A-C, Duric VM, Jensen PT, Singer S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module. *Cancer.* 2006 Oct 15;107(8):1812-22. doi:

10.1002/cncr.22217. PMID: 16977652.

Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC, Backes FJ, Gehrig PA, Soliman PT, et al. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations, part II. *Gynecol Oncol*. 2021 Mar;160(3):827-834. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.12.024. PMID: 33451724.

Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May;25(4):751-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000405. PMID: 25723779.

Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010. PMID: 18929686; PMCID: PMC2700030.

Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):623-629. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.004. PMID: 28624154.

Healey MA, Shackford SR, Osler TM, Rogers FB, Burns E. Complications in surgical patients. *Arch Surg*. 2002 May;137(5):611-7; discussion 617-8. doi: 10.1001/archsurg.137.5.611. PMID: 11982478.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2003 Jun;36(2):84-91. PMID: 12926833.

Herling SF, Møller AM, Palle C, Thomsen T. Health-related quality of life after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy for women with endometrial cancer--A prospective

cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):107-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.024 PMID: 26541978.

Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, Rossi EC, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):405-415. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027. PMID: 28566221; PMCID: PMC6075736.

Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage i endometrial cancer. *JAMA* 2017 Mar 28;317(12):1224-1233. doi: 10.1001/jama.2017.2068. PMID: 28350928.

Jansen A, de Jong A, Hoogendam JP, Baeten IGT, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Lymphocele following lymph node dissection in cervical and endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2023 Feb 2; 170:273-281. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.01.022. PMID: 36738486.

Joly F, McAlpine J, Nout R, Åvall-Lundqvist E, Shash E, Friedlander M, et al. Quality of life and patient-reported outcomes in endometrial cancer clinical trials: a call for action! *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24(9):1693-9. doi: 10.1097/IGC.000000000000299. PMID: 25340294.

Kakkos A, Ver Eecke C, Ongaro S, Traen K, Peeters F, Van Trappen P, et al. Robot-assisted surgery for women with endometrial cancer: Surgical and oncologic outcomes within a Belgium gynaecological oncology group cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2021 May;47(5):1117-1123. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.005. PMID: 33268212.

Karabuga H, Gultekin M, Tulunay G, Yuce K, Ayhan A, Yuce D, et al. Assessing the quality of life in patients with endometrial cancer treated with adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Oct;25(8):1526-33. doi: 10.1097/IGC.0000000000000509. PMID: 26207785.

Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 22;13(22):5848. doi: 10.3390/cancers13225848. PMID: 34831000; PMCID: PMC8616052.

Kim SI, Lim MC, Lee JS, Lee Y, Park K, Joo J, et al. Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Sep; 192:31-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.011. PMID : 26142914.

Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60. doi: 10.1002/ijgo.13866. PMID: 34669196; PMCID: PMC9297903.

Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: the controversy around lymphadenectomy – can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Aug;29(6):845-57. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.02.007. PMID: 25817745.

Lee J, Byun HK, Im SH, Son WJ, Roh YH, Kim YB. Risk factors for lower extremity lymphedema after surgery in cervical and endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2023;34:e28. doi: 10.3802/jgo.2023.34. e28. PMID: 36562134.

Leitao MM Jr, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR, Iasonos A, Baser R, Mezzancello M, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan;156(1):147-153. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.003. PMID: 31780238; PMCID: PMC6980687.

León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549. PMID: 32749941; PMCID: PMC7527156.

Levine DA. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013 May 2;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):242. PMID: 23636398; PMCID: PMC3704730.

Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer - A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Apr; 211:112-121. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.021. PMID: 28242470.

Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):292-298. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952. PMID: 28097305.

Lombi L, Alfieri S, Brunelli C. "Why should I fill out this questionnaire?" A qualitative study of cancer patients' perspectives on the integration of e-PROMs in routine clinical care. *Eur J Oncol Nurs*. 2023; 63:102283. doi: 10.1016/j.ejon.2023.102283

Mahon SM, Carr E. Lymphedema: common side effect. *Clin J Oncol Nurs*. 2021 Dec 1;25(6):29. doi: 10.1188/21.CJON.S2.29. PMID: 34800126.

Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):11-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.023. PMID: 18304622; PMCID: PMC3667391.

Mariani A, El-Nashar SA, Dowdy SC. Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question? *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S52-4. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181f60d0f. PMID: 20975362.

Marrs J. Lymphedema and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2007 Feb;11(1):19-21. doi: 10.1188/07.CJON.19-21. PMID: 17441392.

Matsuo K, Klar M, Nusbaum DJ, Hasanov MF, Vallejo A, Ciesielski KM, et al. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2022 May 1;139(5):809-820. doi: 10.1097/AOG.0000000000004733. PMID: 35576340.

Mayo Foundation for Medical Education and Research. Lymphedema: symptoms & causes. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/lymphedema/symptoms-causes/syc-20374682>. [2023 fev 15]

McAlpine JN, Greimel E, Brotto LA, Nout RA, Shash E, Avall-Lundqvist E, et al. Quality of life research in endometrial cancer: what is needed to advance progress in this disease site? Methodological considerations from the Gynecologic Cancer InterGroup Symptom Benefit Working Group brainstorming session, Leiden 2012. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9):1686-92. doi: 10.1097/IGC.0000000000000245. PMID: 25340293.

Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, et al. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. *Rev Col Bras Cir*. 2016 May-Jun;43(3):141-8. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912016003001. PMID: 27556536.

Moss HA, Havrilesky LJ. The use of patient-reported outcome tools in Gynecologic Oncology research, clinical practice, and value-based care. *Gynecol Oncol*. 2018 Jan;148(1):12-18. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.011. PMID: 29174565.

Mou D, Sisodia RC, Castillo-Angeles M, Ladin K, Bergmark RW, Pusic AL, et al. The Surgeon's Perceived Value of Patient-reported Outcome Measures (PROMs): An Exploratory Qualitative Study of 5 Different Surgical Subspecialties. *Ann Surg*. 2022 Mar 1;275(3):500-505. doi: 10.1097/SLA.0000000000004253. PMID: 32657935.

Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, Schlappe BA, Cliby WA, Glaser GE, et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):177-185. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.011. PMID: 31604668; PMCID: PMC7517954.

Murugan K, Ostwal V, Carvalho MD, D'souza A, Achrekar MS, Govindarajan S, et al. Self-identification and management of hand-foot syndrome (HFS): effect of a structured teaching



program on patients receiving capecitabine-based chemotherapy for colon cancer. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2575-81. doi: 10.1007/s00520-015-3061-6. PMID: 26715292.

Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):816-23. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2. PMID: 20206777.

Panici PB, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16. doi: 10.1093/jnci/djn397. PMID: 19033573.

Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:77-85. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.025. PMID: 31181536.

Pigott A, Obermair A, Janda M, Vagenas D, Ward LC, Reul-Hirche H, et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema associated with endometrial cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020 Aug;158(2):375-381. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.702. PMID: 32499070.

Ramirez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, Frumovitz M, Fagotti A, Gonzalez Martin A, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 May;30(5):561-563. doi: 10.1136/ijgc-2020-001419. PMID: 32221023.

Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, Velikova G, Terwee CB, Snyder CF, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res*. 2013 Oct;22(8):1889-905. doi: 10.1007/s11136-012-0344-y. PMID: 23288613.

Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):384-392. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2. PMID: 28159465.

Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013 Feb;29(1):4-11. doi: 10.1016/j.soncn.2012.11.002. PMID: 23375061.

Ruseckaite R, Maharaj AD, Krysinska K, Dean J, Ahern S. Developing a Preliminary Conceptual Framework for Guidelines on Inclusion of Patient Reported-Outcome Measures (PROMs) in Clinical Quality Registries. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019 Dec 10; 10:355-372. doi: 10.2147/PROM.S229569. PMID: 31849553; PMCID: PMC6911317.

Russo S, Walker JL, Carlson JW, Carter J, Ward LC, Covens A, et al. Standardization of lower extremity quantitative lymphedema measurements and associated patient-reported outcomes in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2021 Feb;160(2):625-632. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.026. PMID: 33158510; PMCID: PMC7946397.

Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T. The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2003 May-Jun;30(3):417-23. doi: 10.1188/03.ONF.417-423. PMID: 12719742.

Sanjida S, Obermair A, Gebiski V, Armfield N, Janda M. Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Apr;31(4):530-536. doi: 10.1136/ijgc-2020-002145. PMID: 33361459.

Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol* 2023; 69(1): e-213700. Doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700

Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Mirjam AG, Sprangers on behalf of the EORTC Quality of Life Group. QLQ-C30

based upon data provided by EORTC Quality of Life Group Members and other users of the QLQ-

C30.2008. Disponível em: [https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference\\_values\\_manual2008.pdf](https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf) [2023 jan 12]

Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763. PMID: 36633525.

Sisodia RC, Dankers C, Orav J, Joseph B, Meyers P, Wright P, et al. Factors associated with increased collection of patient-reported outcomes within a large health care system. *JAMA Netw Open.* 2020a Apr 1;3(4):e202764. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2764. PMID: 32286657; PMCID: PMC7156989.

Sisodia RC, Dewdney SB, Fader AN, et al. Patient reported outcomes measures in gynecologic oncology: a primer for clinical use, part I. *Gynecol Oncol* 2020bJul; 158(1):194-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.696. PMID: 32580886.

Sisodia RC, Dewdney SB, Fader AN, Wethington SL, Melamed A, Von Gruenigen VE, et al. Patient reported outcomes measures in gynecologic oncology: a primer for clinical use, Part II. *Gynecol Oncol.* 2020c Jul;158(1):201-207. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.022. PMID: 32580887.

Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. CTCAE 4.0 Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia, 2011. Disponível em: <https://sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2022/01/Guia-para-Notificacao-de-Reacoes-Adversas-em-Oncologia.pdf>. [2023 jan 12].

Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):234-239. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016. PMID: 28528918; PMCID: PMC5860676.

Sponholtz SE, Ezendam NPM, de Rooij BH, Parner E, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. SENTIREC - The sentinel node mapping in women with cervical cancer study - Patient-reported early lymphedema and its impact on quality of life. *Gynecol Oncol*. 2022 Mar;164(3):463-472. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.024. PMID: 34973844.

Thomas M, Coveney E, Pike C, Morgan K, Noble-Jones R. Exploring the impact of lymphoedema on individuals and if lymphatic venous anastomosis surgery effects perceptions on quality of life: A qualitative study. *Eur J Oncol Nurs*. 2020 Feb; 44:101720. doi: 10.1016/j.ejon.2019.101720. PMID: 31958675.

Thomson M, Walker J. Collaborative lymphoedema management: developing a clinical protocol. *Int J Palliat Nurs*. 2011 May;17(5):231-8. doi: 10.12968/ijpn.2011.17.5.231. PMID: 21647077.

Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X. Erratum in: *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):594. PMID: 20188410.

Vrede SW, van Weelden WJ, Visser NCM, Bulten J, van der Putten LJM, van de Vijver K, et al. Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Jun ;161(3):787-794. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.03.031. PMID : 33858677.

Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 1;30(7):695-700. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8645. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1570. PMID: 22291074; PMCID: PMC3295548.

Watson CH, Lopez-Acevedo M, Broadwater G, Kim AH, Ehrisman J, Davidson BA, et al. A pilot study of lower extremity lymphedema, lower extremity function, and quality of life in

women after minimally invasive endometrial cancer staging surgery. *Gynecol Oncol*. 2019 May;153(2):399-404. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.02.021. PMID: 30879878.

Wedin M, Stålberg K, Marcickiewicz J, Ahlner E, Åkesson Å, Lindahl G, et al; LASEC study group. Incidence of lymphedema in the lower limbs and lymphocyst formation within one year of surgery for endometrial cancer: A prospective longitudinal multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):201-208. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.014. PMID: 32763108.

Wedin M, Stalberg K, Marcickiewicz J, Ahlner E, Ottander U, Åkesson Å, et al; LASEC study group. Risk factors for lymphedema and method of assessment in endometrial cancer: a prospective longitudinal multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Nov;31(11):1416-1427. doi: 10.1136/ijgc-2021-002890. PMID: 34610970.

Weinberger V, Cibula D, Zikan M. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Mar;14(3):307-17. doi: 10.1586/14737140.2014.866043. PMID: 24483760.

Yeh YC, Sun JL, Lu CH. Associations between perceived stress and quality of life in gynaecologic cancer patient-family caregiver dyads. *Eur J Oncol Nurs*. 2021 Dec; 55:102060. doi: 10.1016/j.ejon.2021.102060. PMID: 34763206.

Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, Cibula D. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):291-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.016. PMID: 25720294.

# Anexo 1 - Autorização da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) para uso com fins acadêmicos

29/03/2018

E-mail de A. C. Camargo Cancer Center - QLQ-C30 download request from Bruna Gonçães



A.C. Camargo  
Cancer Center

Bruna Tirapelli Gonçalves <bruna.goncalves@accamargo.org.br>

## QLQ-C30 download request from Bruna Gonçães

1 mensagem

qlqc30@eortc.be <qlqc30@eortc.be>  
Para: bruna.goncalves@accamargo.org.br

12 de março de 2018 09:28

Dear Sir/Madam,

Please find below the links where you can download the documents you requested.

Best regards,

Your data:

Title: Mrs  
Firstname: Bruna  
Lastname: Gonçalves  
Hospital/Institution: A.C. Camargo Cancer Center  
Address: Professor Antônio Prudente, 211  
County/State: São Paulo  
Postal Code: 01509 - 010  
Country: Brazil  
Phone: 11-2189-5000  
Fax:  
Email: bruna.goncalves@accamargo.org.br  
Protocol: Sentinel Node Mapping in High Risk Endometrial Cancer

Documents requested:

QLQ-C30 Core Questionnaire in Portuguese  
Cervix Module (CX24) in Portuguese  
QLQ-C30 Scoring Manual  
Full reference values  
Latest issue of the EORTC Quality of Life Group Newsletter  
Scoring Instructions: Cervix CX24  
Scoring Instructions: Endometrial EN24

URLs:

<http://www.eortc.be/qol/files/C30/QLQ-C30%20PortugueseBrazilian.pdf>  
<http://www.eortc.be/qol/files/CX24/CX24%20Portuguese%20Brazilian.pdf>  
<http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>  
[http://www.eortc.be/qol/files/RV/RV\\_complete.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/RV/RV_complete.pdf)  
[http://www.eortc.be/qol/files/QOL\\_newsletter.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/QOL_newsletter.pdf)  
[http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/CX24\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/CX24_summary.pdf)  
[http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/EN24\\_summary.pdf](http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/EN24_summary.pdf)

If the links don't work, you can copy and paste the entire URL (so with .pdf included) into your browser and that should work. If you are having other technical difficulties please contact us by email: [qlqc30@eortc.be](mailto:qlqc30@eortc.be)

[https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=2a0467c235&jsver=OgyFTzPQWw.pt\\_BR.&view=pt&q=eortc&search=query&th=1621a2ed134847bd&siml=1621a2e](https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=2&ik=2a0467c235&jsver=OgyFTzPQWw.pt_BR.&view=pt&q=eortc&search=query&th=1621a2ed134847bd&siml=1621a2e)

## Anexo 2 - Questionário de Qualidade de Vida

BRAZILIAN



### EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

---

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

#### Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima





## **EORTC QLQ – CX24**

Às vezes os doentes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas, por favor, marque com um círculo a situação mais adequada ao seu caso.

<b>Durante a semana passada:</b>		<b>Nada</b>	<b>Um</b>	<b>Bas- pouco</b>	<b>Muito tante</b>
31.	Teve algumas cólicas abdominais?	1	2	3	4
32.	Teve alguma perda involuntária de fezes?	1	2	3	4
33.	Teve sangue nas suas fezes?	1	2	3	4
34.	Urinou com frequência?	1	2	3	4
35.	Teve dores ou sensação de ardor ao urinar?	1	2	3	4
36.	Já teve perdas involuntárias de urina?	1	2	3	4
37.	Teve algum problema para esvaziar a bexiga?	1	2	3	4
38.	Teve uma perna ou ambas as pernas inchadas?	1	2	3	4
39.	Teve dores na parte baixa das costas ( lombalgia)?	1	2	3	4
40.	Notou algum formigamento/ dormênciao uma diminuição da sensibilidade nas mãos ou nos pés?	1	2	3	4
41.	Sentiu irritação/ inflamação na vagina/vulva?	1	2	3	4
42.	Teve corrimento vaginal??	1	2	3	4
43.	Teve sangramento anormal pela vagina??	1	2	3	4
44.	Teve fogachos e /ou calores?	1	2	3	4
45.	Sentiu-se menos atraente fisicamente devido à doença e ao tratamento?	1	2	3	4
46.	Sentiu-se menos feminina por causa da doença e do tratamento?	1	2	3	4
47.	Sentiu-se insatisfeita com o seu corpo?	1	2	3	4

Por favor, passe para a página seguinte

**Durante as 4 semanas passadas:**

	Nada	Um pouco	Bastante	Muito
48. Esteve preocupada de que as relações sexuais pudessem ser dolorosas?	1	2	3	4
49. Teve relações sexuais?	1	2	3	4

**Responda a estas perguntas apenas se tiver tido relações sexuais durante as últimas 4 semanas**

	Nada	Um pouco	Bastante	Muito
50. Tem sentido a vagina seca durante a relação sexual?	1	2	3	4
51. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais curta?	1	2	3	4
52. Teve algum problema por estar sentindo sua vagina mais apertada?	1	2	3	4
53. Teve algum problema de dor durante a relação sexual?	1	2	3	4
54. Sentiu prazer nas relações sexuais?	1	2	3	4

### Anexo 3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center



**A.C. Camargo Cancer Center**  
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 25 de maio de 2018.

**Ao Dr. Glauco Baiocchi Neto.**

**Aluna: Bruna Tirapelli Gonçalves (Doutorado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa n.º 2441/17B**

**"QUALIDADE DE VIDA E Mapeamento de Complicações: Avaliação do Linfonodo Sentinela no Câncer de Endométrio."**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **22/05/2018 tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética de projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado "AVALIAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO. "ESTUDO ALICE", registrado neste CEP sob n.º 2441/17. O projeto afiliado em referência será Doutorado da aluna Bruna Tirapelli-Gonçalves, sob orientação do Dr. Glauco Baiocchi Neto.

Atenciosamente,

  
Dr. Jefferson Luiz Gross

**1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

[1]

#### **Anexo 4 - E-mail sobre a tradução do Questionário de Qualidade de Vida EN24 do EORTC para a Língua Portuguesa (Brasil)**

