

Faculdade Pernambucana de Saúde

Acurácia do diagnóstico histopatológico pré-operatório no carcinoma endometrial

Accuracy of histopathological preoperative diagnosis in endometrial carcinoma

Recife, agosto de 2015

**Título do trabalho: ACURÁCIA DO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
PRÉ-OPERATÓRIO NO CARCINOMA ENDOMETRIAL**

**Título em inglês: ACCURACY OF HISTOPATHOLOGICAL
PREOPERATIVE DIAGNOSIS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA**

Autores:

**Camilla L. C. Cavalcanti^{1,2} Ana Aurélio G. Tejo^{1,2} Artur L. R. Bezerra^{1,2*}Thales
Paulo Batista^{1,2**}**

Afiliações e endereços dos autores:

**1 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP. Rua dos Coelhos
n°300, Boa Vista Recife CEP: 50.070-550**

**2 Faculdade Pernambucana de Saúde. Av. Jean Emile Favre, n° 422 Imbiribeira -
Recife – PE CEP: 51.200-060**

*** Tutor do laboratório de procedimentos da Faculdade Pernambucana de Saúde –
Orientador do trabalho de conclusão de curso**

Professor regente da disciplina de Cancerologia - Universidade de Pernambuco

Doutor em Oncologia – Fundação Antônio Prudente – São Paulo

**** Cirurgião oncológico no IMIP - Coorientador de do trabalho de conclusão de
curso**

RESUMO

Objetivos: avaliar a concordância entre o diagnóstico histopatológico pré e pós-operatório do carcinoma endometrial.

Métodos: análise retrospectiva entre mulheres portadoras de carcinoma endometrial tratadas no Hospital do Câncer de Pernambuco, entre janeiro de 2002-2014. Coletaram-se dados referentes à idade, procedência e método de diagnóstico pré-operatório. Subtipo histológico e grau de diferenciação celular foram comparados nos espécimes do pré-operatório e da peça cirúrgica.

Resultados: Oitenta e três pacientes foram analisadas, com idade variando de 25-86 anos. Houve 49 G1 no pré-operatório, dos quais 42 permaneceram G1 no pós-operatório, 6 passaram a ser G2 e 1 G3. Entre os 25 G2 pré-operatórios, 16 foram G1, 7 permaneceram G2 e 2 foram G3 na peça cirúrgica. Entre os 9 G3 pré-operatórios, 4 passaram a ser G1, 3 G2 e 2 permaneceram G3. A acurácia do diagnóstico pré-operatório quanto ao grau histológico (G1 vs. G2 vs. G3) foi de 67,4%, 67,42% e 87,95%. Setenta e três pacientes foram avaliadas em relação ao método de diagnóstico pré-operatório.

Conclusões: A avaliação do grau de diferenciação histológica no pré-operatório não apresentou uma boa acurácia quando comparada com os resultados do pós-operatório, entretanto o tipo histológico se mantém. A curetagem uterina e a histeroscopia são igualmente utilizados no nosso meio para o diagnóstico do carcinoma endometrial.

Palavras-chave: Acurácia, Diagnóstico, Carcinoma Endometrial, Histológico.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the concordance between the pre and post-operative histopathological diagnosis to endometrial carcinoma.

Methods: Retrospective analysis among women with endometrial carcinoma untreated Hospital of Pernambuco Cancer, from January 2002-2014. The collected data refer to the age, origin and preoperative diagnostic method. Histological subtype and degree of cell differentiation were compared in specimens of preoperative and surgical specimen.

Results: Eighty-three patients were analyzed, ranging in age from 25-86 years. There were 49 G1 preoperatively, of whom 42 remained G1 postoperative, 6 became G2 and 1 G3. Among the 25 G2 preoperative, 16 were G1, G2 remained 7 and 2 were G3 in the surgical specimen. Between 9 G3 preoperative, 4 became G1, G2 3 and 2 remained G3. The accuracy of preoperative diagnosis and the histological grade (G1 vs. G2 vs. G3) was 67.4 %, 67.42 % and 87.95%. Seventy-three patients were evaluated in relation to preoperative diagnosis method.

Conclusions: The evaluation of the degree of histological differentiation preoperatively did not show a good accuracy when compared with the postoperative results. However the histological type remains. The uterine curettage and hysteroscopy are also used in our state for the diagnosis of endometrial carcinoma.

Key words: Accuracy, diagnosis, neoplasms endometrial, histologic.

INTRODUÇÃO

O carcinoma endometrial é a neoplasia maligna ginecológica mais comum nos países ocidentais. No Brasil ocupa a segunda colocação entre as neoplasias ginecológicas, sendo superado pelo câncer do colo uterino.^{1,2}

O relativo bom prognóstico do câncer endometrial decorre do início precoce dos sintomas na maioria das pacientes e dos métodos de diagnóstico já bem estabelecidos.

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) preconiza que o estadiamento seja cirúrgico e inclui completa exploração abdominal, histerectomia total com salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia ilíaca e/ou paraaórtica. A extensão deste procedimento, no entanto, depende de fatores histopatológicos pré-operatórios e da peça cirúrgica.

As variáveis anatomopatológicas mais estudadas no carcinoma endometrial são a presença ou não de metástases linfonodais, subtipo histológico, grau de diferenciação celular (G1, G2 ou G3) e extensão de infiltração miometrial.^{3,4,5} Tumores com histologia agressiva, por exemplo, como neoplasias indiferenciadas (grau III) ou de células claras tem indicação de procedimentos cirúrgicos mais radicais com completa linfadenectomia ilíaca e paraaórtica, além de necessitarem de tratamento adjuvante como radioterapia e/ou quimioterapia.³

Observa-se claramente a importância de um conclusivo diagnóstico pré-operatório para a programação terapêutica. No entanto, a concordância deste diagnóstico com os achados da peça cirúrgica é motivo de controvérsias na literatura.^{3,4,5} Frumovitz e cols.⁴, por exemplo, relatam que 49 (32%) de um total de 153 casos tiveram discrepância entre a histologia pré e pós-operatória. Em 37 (27%) casos houve constatação de um grau maior ou de histologia diferente do adenocarcinoma.

Divergências como essas podem obviamente levar a subtratamentos ou tratamentos excessivos das pacientes.

A curetagem uterina fracionada (CUF) e a histeroscopia com biópsia são os principais métodos de diagnóstico pré-operatório do carcinoma endometrial, sendo a histeroscopia o procedimento padrão, pois permite a retirada de fragmentos da lesão sob visão direta. No nordeste brasileiro, no entanto, a CUF ainda continua sendo muito utilizada nesta investigação.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a concordância entre o diagnóstico histopatológico pré e pós-operatório do carcinoma endometrial, com ênfase ao tipo histológico e grau de diferenciação celular. Avaliamos também a frequência do tipo de método de diagnóstico pré-operatório (CUF ou histeroscopia).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo entre mulheres portadoras de carcinoma endometrial tratadas no Hospital do Câncer de Pernambuco, localizado em Recife, Pernambuco, no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2014.

As histerectomias radicais foram realizadas preferencialmente por incisão vertical e uma completa investigação da cavidade abdominal foi feita no início do procedimento. Estadiamento seletivo e linfadenectomia ilíaca e/ou paraaórtica foi realizado naquelas pacientes consideradas de alto risco para recidiva em virtude de histologia desfavorável ou comprometimento extenso do útero.

Os prontuários das pacientes foram revistos e as seguintes variáveis foram analisadas: idade, procedência, método de diagnóstico pré-operatório, tipo histológico pré e pós-operatório, grau de diferenciação pré e pós-operatória.

Todas as pacientes diagnosticadas como portadoras de adenocarcinoma endometrial e tratadas no Hospital do Câncer no período do estudo foram inicialmente incluídas. Foram excluídas pacientes com outras neoplasias malignas concomitantes e aquelas que apresentavam prontuário incompleto e sem as variáveis supracitadas.

A classificação do grau histológico foi baseada nas recomendações da FIGO onde o grau 1 (G1) (tumores bem diferenciados) tem até 5% de crescimento sólido, grau II (G2) (tumores moderadamente diferenciados) tem entre 6 e 50% de crescimento sólido e grau 3 (G3) (tumores mal diferenciados) tem mais de 50% de crescimento sólido. Os laudos histopatológicos foram emitidos pelos patologistas que compõem o departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer de Pernambuco.

Os dados foram tabulados em planilha eletrônica e analisados com o software SPSS 13.0 para mensuração dos parâmetros descritivos. A análise estatística também foi

baseada em dados da frequência e concordância entre as informações do diagnóstico pré e pós-operatório. Determinou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (PPV) e a acurácia dos exames histopatológicos colhidos no pré-operatório para a predição dos resultados pós-operatórios descritos no exame anatomopatológico do espécime cirúrgico. Os níveis de concordância entre o diagnóstico pré e pós-operatório foram analisados pelo teste Kappa (κ), com intervalos de confiança (IC) 95%, calculados *on-line* em <http://www.lee.dante.br/pesquisa/kappa/index.html>.

O trabalho foi devidamente submetido e aprovado pelos comitês de ética e pesquisa do Hospital do Câncer de Pernambuco e da Faculdade Pernambucana de Saúde (CAAE: 25422913.3.0000.5569), não havendo conflito de interesse na sua realização.

RESULTADOS

Um total de 167 pacientes foi submetido à histerectomia radical no período do estudo. Nossa série incluiu 83 pacientes nas quais haviam informações adequadas sobre a histologia tumoral no pré e pós-operatório.

A idade das 83 pacientes variou de 25 a 86 anos (mediana: 63 anos). Em 81/83 casos (97,5%) o diagnóstico pré-operatório de adenocarcinoma endometrial foi confirmado na peça cirúrgica. Dois (2,4%) casos de adenocarcinoma passaram a ter o diagnóstico de carcinoma espinocelular na peça cirúrgica.

Em relação ao grau de diferenciação histológica havia 49 (59,04 %) G1, 25 (30,12 %) G2 e 9 (10,84 %) G3 na avaliação pré-operatória, enquanto que na peça cirúrgica foram diagnosticados 62 (74,70 %) G1, 16 (19,28 %) G2 e 5 (6,02%) G3.

Considerando os 49 G1 diagnosticados pré-operatoriamente, 42 (85,71%) permaneceram G1 no pós-operatório, 6 (12,24%) passaram a ser considerados G2 e 1 (2,04%) foi considerado G3. Entre os 25 G2 pré-operatórios, houve concordância em 7 (28%). Dezesesseis (64%) passaram a ser G1 e 2 (8%) foram G3 na peça cirúrgica. Finalmente, considerando os 9 G3 pré-operatórios, 4 (44,44%) passaram a ser G1, 3 (33,33%) G2 e 2 (22,22%) permaneceram G3. A tabela 1 mostra a concordância do grau de diferenciação no pré e pós-operatório.

A tabela 2 mostra a acurácia do diagnóstico pré-operatório do grau de diferenciação celular, em material proveniente de curetagem ou histeroscopia, com o resultado histopatológico final da peça cirúrgica.

Tabela 1– Concordância do grau de diferenciação no pré e pós-operatório – Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife – janeiro de 2002- janeiro de 2014.

Pré-operatório	Pós-operatório			Total
	G1	G2	G3	
G1	42 (85,7%)	6 (12,2%)	1(2,0%)	49
G2	16(64%)	7(28%)	2(8%)	25
G3	4(44,4%)	3(33,3%)	2(22,2%)	9
Total	62(74,7%)	16(19,2%)	5(6,02%)	83

Valor estatístico: Kappa = 0.2202P-valor= 0.0042

Tabela 2 – Acurácia do diagnóstico pré-operatório para prever resultado final do espécimen cirúrgico em relação ao grau de diferenciação celular no carcinoma endometrial – Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife – janeiro de 2002- janeiro de 2014.

Parâmetro Estatístico	Grau histológico		
	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Sensibilidade	67,2%	43,8%	40,0%
Especificidade	66,7%	73,1%	91,0%
Valor preditivo positivo	85,2%	28,0%	22,2%
Valor preditivo negativo	41,2%	84,5%	95,9%
Acurácia	67,4%	67,42%	87,95%

Considerando as 73 pacientes nas quais haviam informações sobre o método de diagnóstico pré-operatório, 35(47.95%) se submeteram à curetagem e 38 (52.05%) à histeroscopia. Não houve associação significativa entre o tipo de procedimento diagnóstico e a procedência das pacientes. Entre as 35 pacientes curetadas, 18 (51.43 %) eram provenientes do interior do estado e 17 (48.57%) eram da região metropolitana, enquanto que no grupo daquelas que se submeteram à histeroscopia (38 pacientes), 20 (52.63%) eram do interior e 18 (47.37 %)da região metropolitana ($p=0,918$).

Analisando as 35 pacientes que foram curetadas, 18 (51,4%) tumores eram G1, 9 (25,7%) G2 e 8 (22,8%) G3, enquanto que entre as 38 pacientes submetidas à biópsia histeroscópica, 25 (65,7%) tumores eram G1, 13 (34,2%) G2 e não houve nenhum G3.

DISCUSSÃO

O câncer de endométrio ocorre mais comumente na mulher menopausada, a faixa etária de maior incidência é entre os 50 e 65 anos. A idade das pacientes do presente trabalho variou de 25 a 86 anos (média de 63,39 anos), semelhante ao estudo de Frumovitz e cols. (153 pacientes; idade média: 64 anos).⁴ Em outro estudo realizado no Brasil Garcia e cols.⁵ observaram que 60% dos tumores endometriais ocorreram em mulheres acima de 60 anos.

O tratamento do carcinoma endometrial baseia-se na histerectomia total com salpingooforectomia bilateral associada com linfadenectomia pélvica e/ ou paraaórtica. A extensão deste procedimento depende de fatores histopatológicos como subtipo histológico, grau de diferenciação celular, infiltração miometrial e infiltração linfovascular por células neoplásicas. Os carcinomas serosos papilíferos e os carcinomas de células claras, por exemplo, tem prognóstico desfavorável e devem ser tratados com cirurgia extensa, que inclui linfadenectomia retroperitoneal, e associação de tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia. Em virtude da importância desses fatores anatomopatológicos muitos estudos tem sido feitos no sentido de investigar a concordância dos achados pré e pós-operatórios.^{6,7,8}

O diagnóstico do subtipo histológico (adenocarcinoma endometrióide) observado no material do espécimen proveniente de curetagem ou histeroscopia foi confirmado no exame da peça cirúrgica em 81/83 (97,5%) das pacientes da presente investigação. Resultado semelhante foi relatado por Helpman e cols.³ onde apenas 5/255 (2%) tumores endometrióides G1 foram reclassificados como de alto risco (tumores serosos ou de células claras) no pós-operatório. As divergências quanto ao tipo histológico no pré e pós-operatório são maiores quando se trata de tumores moderadamente ou mal diferenciados (G2 ou G3).³

A correlação do grau de diferenciação celular do tumor no espécimen pré-operatório com os achados anatomopatológicos da peça cirúrgica também vem sendo bastante estudada.^{3,4,6,8} Segundo Larsson e cols.⁸ cerca de 24% das pacientes com diagnóstico pré-operatório classificados como G1 terão um maior grau na avaliação patológica final. Ao realizarmos a comparação entre o grau de diferenciação histológica pré-operatório e pós-operatória obtivemos 49 (59.04 %) G1, 25 (30.12 %) G2 e 9 (10.84 %) G3, enquanto que na peça cirúrgica foram diagnosticados mais casos com G1 (62; 74.70 %) e menos casos G2 (16; 19.28 %) e G3 (5; 6.02%).

A presente investigação evidencia que a avaliação pré-operatória do grau de diferenciação celular apresenta pouca acurácia para o diagnóstico final no carcinoma endometrial (tabelas 1 e 2). Em virtude de que a proposta terapêutica muitas vezes é baseada nesses achados pré-operatórios sugere-se que se adicionem outros procedimentos como, por exemplo, avaliação histopatológica por congelação da peça cirúrgica. Muito embora a descrição do grau histológico G3 tenha apresentado acurácia elevada em nossa análise, esta avaliação possivelmente decorreu do pequeno número de pacientes com este achado histológico, haja vista que a acurácia e concordância geral entre as informações foi baixa.

Sabe-se que, em países desenvolvidos, o relativo bom prognóstico do câncer endometrial decorre do diagnóstico precoce em cerca de 80% dos casos.^{9,10} Historicamente esse diagnóstico foi feito por dilatação cervical e curetagem uterina fracionada. Embora a prática desses procedimentos no diagnóstico do sangramento uterino anormal pareça ter diminuído nos últimos anos em função do uso de novos métodos diagnósticos, principalmente a biópsia histeroscópica, observa-se que a curetagem ainda é frequentemente indicada.

Considerando as 73 pacientes da presente investigação nas quais haviam informações sobre o método de diagnóstico pré-operatório, 35 (47.95%) se submeteram à curetagem e 38 (52.05%) à histeroscopia. Observa-se que, apesar da biópsia histeroscópica ser o padrão-ouro para esse diagnóstico, muitas das pacientes da nossa região continuam se submetendo a curetagens, não importando se são oriundas do interior do estado de Pernambuco ou da região metropolitana do Recife.

Uma desvantagem da curetagem é que a coleta de tecido é realizada às cegas, com o risco de não obter material da zona focalmente patológica. A histeroscopia, por outro lado, possibilita a visualização de área suspeita e realização de biópsia direcionada. Epstein e cols.¹¹ ao comparem o resultado da curetagem uterina com a peça da histerectomia, encontraram uma concordância de 94%, quando as lesões são difusas e de apenas 58% quando focais. Na nossa investigação a acurácia para avaliação do grau de diferenciação histológica em espécimes provenientes de curetagem ou biópsia histeroscópica foi semelhante nos dois procedimentos.

Em conclusão, o presente estudo evidencia que o carcinoma endometrial é uma neoplasia frequente no estado de Pernambuco, Brasil, e que acomete primariamente mulheres menopausadas e idosas. A avaliação do grau de diferenciação histológica no pré-operatório, parâmetro importante para a definição da proposta terapêutica, não apresentou uma boa acurácia quando comparada com os resultados da avaliação da peça cirúrgica. Sugere-se, portanto, melhor avaliação da tumoração no intra-operatório e incremento do exame histológico por congelação. Os exames diagnósticos de curetagem uterina e biópsia histeroscópica foram igualmente utilizados na nossa população do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Fedrizzi, Edison Natal et al. Pesquisa da prevalência do papilomavírus humano em amostras de tecido endometrial normal e com carcinoma pela técnica de PCR. RBGO. 2004; 26(4): 277-287.
2. Cairo AA, Fonseca R, Simões R. FEBRASGO/SBC. Carcinoma endometrial: tratamento. 2012.
3. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa, MA, Ismiil N, Ghorab Z, Dube V, Nofech-Mozes S. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. British Journal of Cancer. 2014; 110:609-15.
4. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2004; 95:463-68.
5. Garcia MG, Carvalho MG, Garcia MM. Análise dos fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. Reprod Clin. 1998; 13: 232-6.
6. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, Kurosaki A, Satoh T, Fujiwara H, Nagao S, Furuya K, Yokota H, Ito K, Minegishi T, Yoshikawa H, Fujiwara K, Suzuki M. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? British Journal of Cancer. 2013; 109: 1760-65.
7. Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL. Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. Gynecol Oncol. 2005; 99(2):309-12.

8. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *ObstetGynecol.*1995; 86: 38–42.
9. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1987; 60: 2035-41.
10. Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE. Prognostic factors and sites of failure in FIGO stage I, grade III endometrial carcinoma. *GynecolOncol.* 1987; 27: 180-88.
11. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *ActaObstetGynecol Scand.*2001; 80: 1131-6.