

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA HISTOLÓGICA ENTRE A AMOSTRA  
ENDOMETRIAL PRÉ-OPERATÓRIA E A PEÇA UTERINA NOS  
CARCINOMAS DE ENDOMÉTRIO**

TIAGO SELBACH GARCIA

PORTO ALEGRE

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA HISTOLÓGICA ENTRE A AMOSTRA  
ENDOMETRIAL PRÉ-OPERATÓRIA E A PEÇA UTERINA NOS  
CARCINOMAS DE ENDOMÉTRIO

TIAGO SELBACH GARCIA

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Celeste Osório Wender

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

## CIP - Catalogação na Publicação

Selbach, Tiago

Avaliação da concordância histológica entre a amostra endometrial pré-operatória e a peça uterina nos carcinomas de endométrio / Tiago Selbach. -- 2015.

76 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Neoplasia endometrial. 2. Tipo histológico. 3. Biópsia endometrial. 4. Concordância histológica. 5. Grau tumoral. I. Wender, Maria Celeste Osório, orient. II. Título.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Faculdade de Medicina da UFRGS

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Profª. Dra. Márcia da Silveira Graudenz

Faculdade de Medicina da UFRGS

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Prof. Dr. Paulo Naud

Faculdade de Medicina da UFRGS

Dr. Ricardo dos Reis

Hospital do Câncer de Barretos

À Marília, Jaime e Marcella  
pelo estímulo diário.

## RESUMO

**Base teórica:** o tratamento do carcinoma endometrial é feito através do estadiamento cirúrgico, que envolve histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica e para-aórtica. Questiona-se o benefício da linfadenectomia sistemática em todos os pacientes, já que o risco de disseminação linfática em tumores de baixo risco é pequeno e não há evidências de benefício terapêutico em sua realização. Desse modo, tentam-se encontrar modos de determinar, na avaliação pré-operatória, quais são os pacientes que poderão se beneficiar da linfadenectomia e aqueles que podem prescindir do procedimento. **Objetivos:** avaliar a concordância da avaliação anatomopatológica entre a amostra endometrial pré-operatória e a peça cirúrgica das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico primário do carcinoma de endométrio, correlacionando com características das pacientes e das amostras da patologia. **Métodos:** foram incluídos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para carcinoma de endométrio que tinham diagnóstico pré-operatório através de amostragem endometrial. Os prontuários foram revisados e as amostras disponíveis na instituição foram procuradas para posterior releitura por dois patologistas cegados para as demais informações anatomopatológicas. **Resultados:** foram incluídos 166 pacientes, com uma idade média de 64,6 anos. Das biópsias, 118 eram tumores endometrioides, 38 não-endometrioides e as demais, hiperplasia. As taxas de concordância foram de 93,2% para tumores endometrioides e 68,9% para não-endometrioides, com um índice *kappa* (*k*) de 0,73 para o tipo histológico. O grau tumoral distribuiu-se na amostra como G1 em 37,1%, G2 em 35,7% e G3 em 27,1%, com uma taxa de concordância de 61,5%, 56% e 78,9%, respectivamente, e  $k=0,46$ . Dos tumores G1, somente 1,9% teve *upgrade* para G3, em comparação com 16% das lesões G2. Não houve diferença estatística na taxa de concordância do tipo histológico e grau tumoral em função do local de execução da biópsia, método de amostragem e intervalo biópsia-cirurgia. Biópsias com pés > 3g tiveram uma

concordância do grau tumoral significativamente melhor ( $p=0,040$ ). Amostras de 105 pacientes estavam disponíveis no HCPA e foram reavaliadas por dois patologistas, com uma taxa de concordância interobservador geral de 73,3% ( $k=0,58$ ) para o tipo histológico e 57,9% ( $k=0,54$ ) para o grau tumoral. **Conclusão:** a acurácia da biópsia pré-operatória em prever as características da peça cirúrgica não é ideal. Deve-se ter cuidado ao utilizar essa informação para determinar a extensão da cirurgia a ser realizada, sob risco de ser realizado subestadiamento. Estas baixas taxas de concordância correlacionam-se também com as baixas taxas de concordância interobservador. Novos sistemas de graduação e equipes de especialistas são possibilidades para melhorar esta questão.

**Palavras-chave:** neoplasia endometrial; biópsia endometrial, tipo histológico, grau tumoral, concordância, acurácia

## ABSTRACT

**Background:** endometrial carcinoma treatment is based on surgical staging, including hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and paraortic lymphadenectomy. The benefits of systematic lymphadenectomy in all patients have been questioned, since the risk of dissemination in low risk tumors is small and there is no evidence of benefits in its execution. Thereby, researches are looking for ways to determine, by preoperative evaluation, which patient will benefit from full staging and those who can do without the procedure. **Objectives:** evaluate the agreement between the preoperative endometrial samples and the surgical specimens in endometrial carcinoma, correlating it with characteristics of the samples and patients included, and evaluate the interobserver agreement of the preoperative biopsy. **Methods:** patients submitted to surgery as primary treatment for endometrial carcinoma at HCPA with a preoperative endometrial sampling were included. Their medical charts were reviewed. The available samples of the preoperative biopsies were recollected for reanalyzes by two pathologists. Inadequate transcriptions of the biopsy report were excluded. **Results:** we included 166 patients, with a mean age of 64.6 years. Of the biopsies, 118 were endometrioid, 38 were non-endometrioid and the remaining, hyperplasia. The agreement rates were 93.2% for endometrioid tumors and 68.9% for non-endometrioid, with a kappa index of 0.73 for the tumor cell type. The tumor FIGO grade distributed as G1 in 37.1%, G2 in 35.7% and G3 in 27.1%, with an agreement rate of 61.5%, 56% and 78.9%, respectively. The general kappa index for FIGO grading was 0.46. Of the G1 tumors, only 1.9% upgraded to G3, while 16% of the G2 lesions upgraded. There was no statistical difference in the agreement rates of tumor cell type and FIGO grading in function of place of biopsy execution, method of endometrial sampling and biopsy-surgery interval. Biopsies weighing more than 3g had a significantly better agreement in FIGO grading ( $p=0.040$ ). Samples of 105 were available at HCPA and



were reevaluated by 2 pathologists, with a general interobserver agreement 73.3% ( $k=0.58$ ) for tumor cell type and 57.9% ( $k=0.54$ ) for grading. **Conclusion:** the accuracy of the preoperative biopsy in predicting the definite surgical characteristics it is not ideal. Caution must be taken when using this information to determine the surgical extension, due to the risk of understaging. These low rates of agreement are correlated with the low interobserver agreement. New grading systems and specialists teams are possible ways of improving this issue.

**Key words:** endometrial neoplasms, endometrial biopsy, tumor cell type, tumor grade, agreement, accuracy

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Palavras-chave e artigos encontrados no PUBMED

Figura 2 – Palavras-chave e artigos encontrados no LILACS

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Dados da amostra

Tabela 2A – Distribuição do tipo histológico

Tabela 2B – Distribuição do grau tumoral

Tabela 3A – Concordância entre biópsia e peça cirúrgica conforme características – tipo histológico

Tabela 3B – Concordância entre biópsia e peça cirúrgica conforme características – grau tumoral

Tabela 4 – Distribuição histológica das amostras reavaliadas

Tabela 5 – Concordância interobservador – taxa e índice *kappa*

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

EUA	Estados Unidos da América
E	Estadio
TE	Terapia estrogênica
TH	Terapia hormonal
RR	Risco Relativo
IMC	Índice de Massa Corporal
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
G1	Grau tumoral 1
G2	Grau tumoral 2
G3	Grau tumoral 3
GOG	Gynecologic Oncology Group
OMS	Organização Mundial de Saúde
EE	Espessura Endometrial
DC	Curetagem uterina
BE	Biópsia endometrial aspirativa
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
MMII	Membros inferiores
<i>k</i>	índice <i>kappa</i>

## ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE INFORMAÇÕES.....	16
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1.	Histórico e Epidemiologia do Carcinoma Endometrial.....	18
3.2.	Histopatologia do Carcinoma de Endométrio .....	22
3.2.1.	Grau Tumoral .....	22
3.2.2.	Tipo Histológico .....	23
3.2.2.	Invasão Linfovascular .....	24
3.3.	Diagnóstico da Neoplasia Endometrial .....	24
3.4.	Tratamento.....	27
3.4.1.	Linfadenectomia .....	27
3.4.2.	Tratamento adjuvante .....	30
3.5.	Métodos para Avaliação Pré-operatória e Definição do Tratamento .....	32
3.6.	Avaliação macroscópica e Anátomopatológico de congelação.....	33
3.7.	Influência do diagnóstico pré-operatório no tratamento .....	34
4.	JUSTIFICATIVA .....	41
5.	OBJETIVOS.....	42
5.1.	Geral .....	42
5.2.	Específicos.....	42
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	43
7.	ARTIGO .....	53

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma endometrial é uma das neoplasias mais prevalentes, especialmente nos países desenvolvidos, e sua frequência está em aumento nos países pobres(1). Estima-se que em 2014, quase 6.000 novos casos tenham sido diagnosticados no Brasil, sendo o segundo sítio ginecológico de maior prevalência de neoplasias malignas no país, superado apenas pelo carcinoma do colo uterino(2). Tal neoplasia atinge principalmente mulheres na pós-menopausa, com uma idade média de 60 anos ao diagnóstico. O sangramento anormal configura sua principal manifestação, especialmente quando iniciado após a menopausa(1).

Diferentemente da neoplasia cervical, não há uma única etiologia definida para a neoplasia, sendo atribuída a uma causa multifatorial. Entre os fatores de risco bem definidos encontra-se o estado hiperestrogênico crônico, presente na maioria dos casos(3). Diversas condições presentes na população associam-se a esta condição, sendo a obesidade a mais prevalente destas, além de síndrome dos ovários policísticos, diabetes mellitus, terapia hormonal inadequada(4). Também está associado a síndromes genéticas, principalmente a síndrome de Lynch. O único método de prevenção que tem impacto comprovado para esta neoplasia é o uso de métodos anticoncepcionais hormonais, porém acredita-se que o controle dos fatores de risco deva influenciar sua incidência(5).

O diagnóstico do carcinoma endometrial deve ser sempre suspeitado na paciente com sangramento após a menopausa ou na ocorrência de sangramento uterino anormal na presença de fatores de risco. Pacientes que se apresentam nestas situações devem ser submetidas a avaliação endometrial que se inicia através de avaliação ecográfica da espessura endometrial(1). Estando esta alterada, a avaliação segue através de amostragem endometrial, a qual pode ser feita ambulatorialmente, por biópsia aspirativa, ou em ambiente hospitalar, através

de dilatação e curetagem ou biópsia dirigida por histeroscopia, sendo esta última o método padrão-ouro para diagnóstico(1, 6).

O diagnóstico baseia-se em exame anatomopatológico da amostra endometrial, que define o tipo histológico e o grau arquitetural tumoral conforme critérios da OMS e FIGO respectivamente. Os tipos histológicos dividem-se em endometrioides e não-endometrioides, sendo os primeiros classificados em graus I, II ou III, conforme a sua diferenciação, e geralmente apresentam um melhor prognóstico. Os tumores de histologia não-endometriode dividem-se em vários subtipos, sendo o adenocarcinoma seroso e o de células claras os mais prevalentes; tais lesões são sempre classificadas como tumores de alto grau(7, 8).

A partir desta definição anatomopatológica, é estabelecido um tratamento, que envolve o estadiamento cirúrgico e, em certas situações, tratamento adjuvante complementar(7). A extensão do procedimento cirúrgico é fortemente influenciada pelo tipo histológico definido pela amostragem pré-operatória. Oficialmente, a abordagem cirúrgica preconizada envolve histerectomia com salpingo-oforectomia bilateral associado a linfadenectomia pélvica bilateral e para-aórtica, devido ao seu benefício no diagnóstico exato, definição prognóstica e indicação do tratamento adjuvante(9).

Recentemente, diversos estudos vêm questionando o benefício da realização sistemática da linfadenectomia, devido aos riscos associados e por não haver um benefício terapêutico claro na sua realização, além das consequências em longo prazo como o linfedema de membros inferiores. Diversos cirurgiões optam por personalizar a conduta conforme o perfil do paciente e, principalmente, conforme as características histopatológicas dos tumores em questão, decidindo por cirurgias menos agressivas nos tipos histológicos e graus de prognóstico mais favorável. Por exemplo, devido ao baixo risco de metástase linfonodal em um paciente com um tumor estabelecido no pré-operatório como sendo do tipo endometriode e de grau

tumoral I, a realização de uma simples histerectomia com salpingo-ooforectomia pode ter o mesmo resultado prognóstico que a realização do estadiamento completo, com uma menor morbidade associada.

Para tal decisão, são utilizados principalmente dados da biópsia pré-operatória, a qual deve estar em concordância com o anatomopatológico final da peça cirúrgica, entretanto, a literatura relatando os dados de diversos centros demonstra uma concordância significativamente baixa em diversos casos, especialmente no que se refere ao grau tumoral, chegando-se a somente 65%(10). Em relação ao tipo histológico também há uma discrepância significativa, com até 54% dos tipos histológicos de alto grau não sendo identificados no momento pré-operatório(11).

Considerando o que foi descrito acima, com o objetivo de avaliar a confiabilidade dos dados obtidos a partir de amostras pré-operatórias no nosso meio para a definição terapêutica, serão apresentada avaliação da concordância das amostras avaliadas em um meio acadêmico nacional, assim como a concordância interobservador das biópsias pré-operatórias, de modo a auxiliar as decisões relativas às pacientes acometidas de carcinoma endometrial.

## 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA DE INFORMAÇÕES

A estratégia de busca envolveu as bases de dados PUBMED e LILACS. Entre os artigos publicados, inicialmente foram selecionados os artigos envolvendo epidemiologia, histopatologia e tratamento do carcinoma endometrial. Após, focou-se em estudos sobre o diagnóstico da neoplasia endometrial. Por fim, foram procurados trabalhos que avaliassem especificamente a concordância entre biópsia pré-operatória e a peça cirúrgica e a concordância interobservador das amostragens pré-operatórias.

Figura 1. Palavras-chave e artigos localizados no PUBMED

Palavras-chave	Nº de publicações
Endometrial carcinoma	27824
Endometrial carcinoma and diagnosis	5293
Endometrial carcinoma and sampling	215
Endometrial carcinoma and lymphadenectomy	307
Endometrial biopsy, curettage and accuracy	125
Endometrial biopsy and agreement	37
Curettage and agreement	95
Curettage and accuracy	304
Endometrial carcinoma and reproducibility	110
Endometrial carcinoma and interobserver agreement	163



Figura 2. Palavras-chave e artigos localizados no LILACS

Palavras-chave	Nº de publicações
Carcinoma endometrial	273
Carcinoma endometrial e diagnóstico	144
Carcinoma endometrial e linfadenectomia	18
Biópsia endometrial, curetagem e acurácia	3
Curetagem e acurácia	3

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. Histórico e Epidemiologia do Carcinoma Endometrial

O carcinoma endometrial configura-se numa das neoplasias mais prevalentes atualmente, especialmente nos países desenvolvidos, e será encontrada pela grande maioria dos ginecologistas em sua prática(1). Configura-se na 6ª neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no mundo todo, sendo nos Estados Unidos (EUA) a neoplasia ginecológica mais comum; a *American Cancer Society* estima que ocorrerão aproximadamente 50.000 casos novos da doença em 2015, com cerca de 9.000 mortes secundárias a ela. No Brasil, em 2014, o Instituto Nacional do Câncer estima que tenham sido diagnosticados pouco menos de 6.000 casos em todo o país, configurando-se no 7º local de maior acometimento pela doença entre as mulheres, sendo o segundo sítio ginecológico de maior prevalência de neoplasias malignas(2, 12, 13), não ultrapassando apenas a incidência de câncer do colo uterino.

Ao contrário da maioria das outras neoplasias mais prevalentes, que tem apresentado queda ou estabilidade em sua incidência, as taxas de carcinoma endometrial têm aumentado, especialmente nos povos ocidentais, tornando a doença um problema de saúde pública(14). No mundo, sua incidência ajustada para a idade é de 8,2/100.000; tal taxa varia amplamente entre as diferentes regiões do globo, iniciando em aproximadamente 2,0/100.000 na África subsaariana e chegando a 16,4/100.000 na América do Norte, geralmente apresentando uma relação inversa com a neoplasia de colo uterino(15). Apesar da etiologia multifatorial do carcinoma endometrial, a obesidade é um dos principais fatores de risco associados à doença, estando presente em 70-90% dos pacientes com os subtipos mais comuns. As taxas crescentes de obesidade mórbida nos Estados Unidos são atribuídas como uma das principais causas nesse aumento na incidência da neoplasia naquele país(14).

Em termos de morbidade e mortalidade, a neoplasia endometrial apresenta uma vantagem sobre as demais neoplasias ginecológicas, especialmente a neoplasia cervical e a ovariana. Ela costuma apresentar-se com sintomatologia precoce, sendo que 81% das pacientes apresentam-se em estadio (E) I no momento do diagnóstico; se forem somados os E I e E II, os quais apresentam pelo menos 80% de sobrevida em 5 anos, têm-se mais de 90% dos casos ao diagnóstico inicial(16). Associa-se isso, também, ao fato de ser mais prevalente em países desenvolvidos com recursos facilmente acessíveis pela população. Dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) demonstram uma sobrevida geral de 81,7% em 5 anos entre 2005 e 2011 nos EUA, chegando a pelo menos 95% nas pacientes em E I (13, 17). Os poucos dados nacionais encontrados mostram dados similares em relação à mortalidade, situando-a próxima a 80% de sobrevida em 5 anos(18, 19).

A idade média do seu diagnóstico é de 60 anos nos EUA(1), com sua incidência aumentando a partir da perimenopausa e atingindo seu ápice logo após esse período, passando a apresentar queda a partir dos 70 anos(15); da totalidade de casos diagnosticados, 10-25% ocorrem na pré-menopausa, sendo que somente 5% serão diagnosticados antes dos 40 anos(18). O risco de desenvolver um carcinoma de endométrio ao longo da vida é maior em caucasianas do que em afrodescendentes, porém estas últimas em geral apresentam um maior risco de morte, já que apresentam mais frequentemente tipos histológicos de pior prognóstico e doença mais avançada ao diagnóstico. Se tal associação com doença mais avançada deve-se a características raciais específicas ou a menor acesso ao atendimento, ainda está por ser esclarecido(13, 20). A literatura descreve que enquanto 71% das pacientes brancas apresentar-se-ão com doença restrita ao útero, e, portanto mais favorável, nas afro-americanas, somente 54% terão estas características ao diagnóstico, sendo que 27% já estarão em estadio (E) III ou IV(21).

A doença apresenta sangramento vaginal como sintoma inicial em cerca de 90% dos casos, na maioria das vezes pós-menopáusicos, sendo o surgimento deste sangramento precoce na maioria das pacientes(22). Casos que se apresentam como doenças avançadas podem ser similares a doenças ovarianas, com dor e distensão abdominal, ascite, modificação nos hábitos intestinais e urinários(1). A pontualidade e a precocidade da sintomatologia são em parte responsáveis pelo diagnóstico da doença em uma fase inicial. Na literatura americana, cerca de 75% das pacientes com carcinoma endometrial apresenta-se, ao diagnóstico, com doença em E I (tumor restrito ao corpo uterino)(23).

Em 1983, Bokhman definiu dois tipos de neoplasias endometriais, distintos clinicamente e patologicamente. O mais comum, o tipo I, ocorre em cerca de 70% dos casos, caracteriza-se pela hiperestrogenemia, sangramento vaginal ocorrendo precoce e persistentemente, e hiperplasia endometrial precedendo a doença, como consequência do estado hiperestrogênico. Este tipo de neoplasia está associado aos fatores de risco clássicos de obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemia, que estão correlacionados ao estado hiperestrogênico e apresenta-se com características patológicas associadas a bom prognóstico, como histologia endometrióide, tumores bem diferenciados e menor invasão miometrial. A doença chamada de tipo II, menos frequente, não se associa às condições clínicas do tipo I, e, conseqüentemente, não ocorre no ambiente hiperestrogênico do tipo I. Caracteriza-se por duração curta dos sintomas, e histopatologicamente está mais associado aos tipos histológicos não-endometrióides, como o adenocarcinoma seroso, o carcinoma de células claras, o carcinoma indiferenciado e outros tipos menos frequentes. Em geral, são pouco diferenciados e apresentam maior invasão miometrial, tendo assim, um prognóstico mais reservado(3). Apesar do tipo II corresponder a cerca de 10% das neoplasias endometriais, metade das recidivas ocorre neste tipo, e apresentam uma sobrevida em 5 anos de cerca de 35%. Os adenocarcinomas endometrióides de grau 3, devido

ao seu pior prognóstico, associado às suas características à imunohistoquímica, têm sido mais recentemente considerados um tumor do tipo II(24).

O principal aumento no risco da ocorrência da doença se dá em estados hiperestrogênicos prolongados, como obesidade, terapia estrogênica (TE) sem oposição progestínica e ciclos anovulatórios, como por exemplo, secundário a síndrome dos ovários policísticos. Sendo esta uma das principais preocupações no uso da terapia hormonal (TH), estudos clássicos demonstraram que a prevalência do uso de TE com estrogênios conjugados sem oposição de um progestogênio era duas vezes maior em pacientes com neoplasia endometrial do que nos controles sem a doença, e o aumento no risco pode variar de nenhum, quando utilizada (TH) com pelo menos 10 dias de progesterona ao mês, até um *odds ratio* de 2,17 para a ocorrência de câncer em pacientes que não fizeram uso de progestágenos após 5 anos de uso de TE; tal risco aumentado permanece por pelo menos 10 anos após cessar o uso da TE(25, 26). A obesidade, de prevalência crescente tanto em países industrializados quanto em desenvolvimento, está associada à doença devido à síntese periférica de estrógenos no tecido adiposo, causando um estado hiperestrogênico crônico. Meta-análise publicada em 2008 associou fortemente um aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no Índice de Massa Corporal (IMC) à neoplasia endometrial (RR 1,59, p<0,0001), sendo este o sítio de neoplasia na mulher com a relação mais bem estabelecida com a obesidade(27). Mais de 40% dos casos devem-se a obesidade, podendo, dependendo da sua severidade, aumentar em até 5 vezes o risco da ocorrência da neoplasia(4). O risco relativo (RR) de morte pelo carcinoma endometrial em pacientes obesas com este diagnóstico é de 2,53 para IMC 30-34 e em pacientes com IMC maior que 40, este valor chega a 6,25, sendo este o maior RR de morte para qualquer neoplasia maligna relacionada à obesidade(14). Alterações na tolerância a glicose relacionam-se ao carcinoma de endométrio principalmente por estar muito associado à obesidade. Há relatos que correlacionam uma diminuição de adipo-

nectina, um indicativo de diminuição da tolerância à glicose, ao carcinoma do endométrio(1, 28).

### **3.2. Histopatologia do Carcinoma de Endométrio**

A adequada definição histopatológica tem impacto direto na definição do tratamento e do prognóstico da doença. Na avaliação histopatológica de biópsias endometriais e peças de histerectomia é necessário determinar o tipo histológico, conforme o tipo celular encontrado no tecido tumoral, e o grau arquitetural do tumor, a partir da quantificação do crescimento sólido do tumor e das características do núcleo das células tumorais. Como tentativas de estabelecer graus de diferenciação para os tipos histológicos não-endometrioides não foram bem sucedidas, eles são, desse modo, considerados de alto grau arquitetural, ou, grau 3(8, 29).

#### **3.2.1. Grau Tumoral**

A graduação arquitetural dos tipos endometrioides é definida principalmente a partir da classificação da FIGO de 1988, que se baseia no percentual de crescimento sólido não-escamoso do tumor: grau 1 (G1) se  $\leq 5\%$  de crescimento sólido; grau 2 (G2) se 6-50% de crescimento sólido; e grau 3 se  $\geq 50\%$  de crescimento sólido. Tumores G1 e G2 crescem para um grau superior em caso de atipias nucleares significativas(7, 8). Este adendo final à classificação é uma grande causa de controvérsia na literatura devido a sua indefinição e por ter sido um critério sem bases prognósticas ou terapêuticas. O *Gynecologic Oncology Group* (GOG) avaliou o impacto prognóstico desta classificação arquitetural em 715 pacientes, definindo critérios para classificação do grau nuclear em 3 tipos conforme as características de

seu tamanho, cor da cromatina e tamanho do nucléolo, além do grau arquitetural. A partir disso, os tumores G1 e G2, com grau nuclear 3, foram elevados 1 grau acima, e isso se demonstrou adequado, já que as 44 pacientes que tiveram seu grau tumoral elevado apresentavam um RR de progressão da doença e morte 1,9 vezes superior ao das pacientes de seu grau de origem(30). Com isso, o sistema da FIGO foi validado e permanece em uso até hoje para definição do grau tumoral(8).

Críticas a esta classificação permanecem, como a dificuldade de quantificação das áreas sólidas, especialmente próximo aos pontos de corte (entre 5 e 6% por exemplo), e a falta de critérios rigorosos para definir o grau nuclear. Tais questões levam a uma variabilidade interobservador significativa entre os resultados definidos por cada patologista, e isto pode ter consequências diretas em definições terapêuticas e prognósticas(8), sendo esta questão uma das razões deste estudo. Tal tema será explorado mais adiante.

### **3.2.2. Tipo Histológico**

Quanto ao tipo histológico, os tumores endometriais são classicamente divididos em tipos endometriode e não-endometriode, sendo os primeiros característicos do tipo I e os últimos mais classicamente relacionados ao tipo II(3). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o adenocarcinoma endometriode como um adenocarcinoma endometrial primário contendo glândulas assemelhando-se àquelas do endométrio normal, frequentemente com hiperplasia atípica associada.

Quanto aos tipos não-endometriodes, há diversos subtipos. O carcinoma seroso, o mais frequente deles, correspondendo a aproximadamente 3-10% dos carcinomas endometriais(31), caracteriza-se por um padrão complexo de papilas com brotamento celular, podendo

conter corpos psamomatosos, e, ao contrário do endometrióide, apresenta-se em um ambiente de atrofia endometrial, podendo associar-se a neoplasia endometrial intra-epitelial. Esta variedade histológica apresenta muitas similaridades clínicas com lesões serosas de outros órgãos pélvicos, inclusive em seu padrão de disseminação celômico, mas diferenciam-se em um nível molecular. Especula-se que tais lesões possam ter origem nas tubas uterinas(32)

O carcinoma de células claras, que representa 0,8-5,5% dos carcinomas endometriais(31) tem um padrão histológico composto por células claras arranjadas em padrões papilares ou tubulocísticos, ou uma combinação dos dois. Assim como o carcinoma seroso, apresenta mais frequentemente doenças avançadas e piores taxas de sobrevida que as lesões endometrioides de alto grau, mesmo quando restritas ao útero(33). Padrões histológicos indiferenciados e mistos também são identificados com menor frequência(8).

### **3.2.3. Invasão Linfovascular**

A invasão linfovascular cresce como um fator de importante relevância prognóstica. Recente avaliação realizada no MD Anderson envolvendo 242 pacientes demonstrou que mesmo entre os tumores de baixo grau e estágio clínico IA, a presença desta invasão está associada a maior invasão miometrial, necessidade de linfadenectomia e terapia adjuvantes, além de menor sobrevida geral e sobrevida livre de recorrência(34).

## **3.3. Diagnóstico da Neoplasia Endometrial**

Toda paciente com sangramento pós-menopausa ou alteração do padrão de sangramento na pré-menopausa deve ser avaliada a fim de descartar uma neoplasia endometrial(1,



35). Diversos *guidelines* recomendam que a investigação de sangramento anormal seja iniciada através de ecografia transvaginal para avaliar a espessura endometrial (EE) e decidir pela necessidade de procedimentos mais invasivos(36).

Metanálise de Smith-Bindman *et col.* incluindo 5892 pacientes com sangramento pós-menopáusico submetidas a avaliação da EE seguida de amostragem endometrial, estabeleceu um ponto de corte de 5mm, abaixo do qual a probabilidade pós-teste de neoplasia endometrial cairia para 1%(37). Após, Gull *et al.* avaliou 339 pacientes suecas com sangramento pós-menopáusico através de medida da EE seguida de curetagem uterina (DC), estabelecendo um ponto de corte de 4mm, abaixo do qual nenhuma paciente foi diagnosticada com neoplasia endometrial ou mesmo com hiperplasia endometrial com atipias, e este dado manteve-se mesmo após 10 anos de seguimento. As pacientes com EE maior que 4mm apresentaram um RR de 44,5 para diagnóstico de neoplasia endometrial(38). Contudo, metanálise holandesa publicada em 2010 incluindo 2896 pacientes sugeriu que um ponto de corte de 3mm seja mais adequado para a exclusão de carcinoma endometrial, com sensibilidade e especificidade de 97,9% e 35,4%, respectivamente, contra 94,8% e 46,7% para um ponto de corte de 4mm(36). É digno de nota, contudo, que todos os trabalhos avaliaram o valor da avaliação ecográfica do endométrio em pacientes pós-menopausa que apresentavam sangramento, não existindo dados adequados para seu uso como rastreamento de pacientes assintomáticas.

A partir desta avaliação estabelece-se a necessidade de prosseguir a investigação através de uma amostragem endometrial, devendo a mesma ser realizada em caso de EE acima do ponto de corte em pacientes com episódio de sangramento único, mas também se sangramento persistente ou presença de fatores de risco. Diversas maneiras estão disponíveis para obtenção de amostragem endometrial, desde a mais simples, uma biópsia endometrial aspira-

tiva (BE) em consultório, até procedimentos de maior complexidade, como DC e a biópsia guiada por histeroscopia, sendo esta última considerada o padrão ouro atual(1, 6).

A BE é procedimento realizado durante a consulta sem necessidade de procedimento anestésico. Uma metanálise que avaliou eficácia da BE em comparação com DC, histeroscopia e histerectomia demonstrou-se superior aos outros quando realizado com um instrumento específico conhecido por Pipelle. Um total de 7914 pacientes foram incluídas, demonstrando uma especificidade > 98% para todos os métodos de amostragem, sendo a Pipelle a que demonstrou a maior, com especificidade de 99,6% na pós-menopausa(39). Entretanto tal dispositivo não está facilmente disponível em nosso meio.

A DC é o método clássico para avaliação endometrial, mas mostra-se inferior a histeroscopia. Em avaliação realizada na Suécia, 105 pacientes com sangramento pós-menopausa foram submetidas a histeroscopia diagnóstica seguida de DC, e posteriormente, histeroscopia cirúrgica para ressecção de lesões focais, com posterior comparação dos achados. Dezenove por cento dos carcinomas não foram captados pela DC, assim como 50% das hiperplasias endometriais e 60% destas que tinham atipias(40). Assim, apesar da maioria dos carcinomas serem diagnosticados pela DC, há o risco de serem perdidas aquelas lesões sem crescimento difuso na cavidade. Avaliação com resultados similares foi obtida após realização de DC seguida de biópsia guiada por histeroscopia em 112 pacientes coreanas. Cinquenta e nove pacientes apresentaram como resultado da DC um endométrio normal, porém nestas a histeroscopia detectou 3 casos de hiperplasia endometrial e 1 caso de carcinoma endometrial, além de 26 pólipos endometriais que deixaram de ser diagnosticados neste estudo. Desse modo, especialmente em pacientes com espessura endometrial abaixo do ponto de corte, mas que persistem com sintomas, a histeroscopia permanece como o padrão-ouro para avaliação endometrial(6).

### **3.4. Tratamento**

O tratamento primário do câncer de endométrio é realizado por cirurgia. Desde 1988 o tratamento cirúrgico da neoplasia endometrial envolve o estadiamento cirúrgico(7). Conforme recomendado pela FIGO, deve ser realizada histerectomia total com salpingo-forectomia bilateral, exame citológico de lavados ou esfregaços da superfície peritoneal, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e, em casos selecionados, a omentectomia infracólica, com análise anatomopatológica de todas as peças para definir a extensão abdominal da doença e assim, o seu E conforme classificação revisada periodicamente pela FIGO(41). Para realização do procedimento, pode-se utilizar das vias laparotômica e laparoscópica, com resultados oncológicos similares, sendo a via laparoscópica a recomendada como padrão devido aos benefícios pós-operatórios(42). Surgiu nos últimos anos como opção a ela, a cirurgia laparoscópica assistida por robô, que parece ser uma opção com bons resultados especialmente nos casos de obesidade mórbida, comuns no perfil de pacientes da neoplasia endometrial(43), entretanto ainda não há avaliação em relação à segurança oncológica do procedimento.

#### **3.4.1. Linfadenectomia**

O comitê da FIGO, no entanto, não determinou regras que direcionassem a extensão da dissecação linfática. Em razão disto, existe uma ampla variedade de opiniões e práticas em relação à linfadenectomia (44). A extensão deste procedimento pode variar desde a simples palpação transperitoneal com biópsia dos linfonodos aumentados, a amostragem dirigida de um ou dois linfonodos de determinada cadeia linfática e mesmo a dissecação completa dos linfonodos pélvicos e para-aórticos, sendo esta a conduta considerada padrão para a maioria dos ginecologistas oncológicos, cirurgiões oncológicos, radioterapeutas e oncologistas(45).

Pesquisa sobre as estratégias terapêuticas utilizadas na prática diária de ginecologistas oncológicos, demonstrou que 54% destes realizam sistematicamente a linfadenectomia retroperitoneal, 43.5% a fazem seletivamente após a individualização dos casos e 2.5% nunca a realizam (46). Isto porque a linfadenectomia sistemática pode ser considerada um procedimento associado a morbidade significativa e com benefícios terapêuticos questionáveis.

Sabidamente, os linfonodos pélvicos e, sequencialmente, os para-aórticos são o sítio mais frequentes de propagação da doença além do útero (47, 48). O estadiamento cirúrgico completo oferece informações prognósticas importantes e, inclusive, orienta sobre o tratamento adjuvante pós-operatório. Por outro lado, o papel terapêutico da linfadenectomia, em pacientes com doença aparentemente restrita ao útero, segue indefinido. Esta situação foi avaliada no ensaio clínico randomizado (ECR), *MRC ASTEC Trial*(49), publicado em 2009, que apontou para a ausência de benefício terapêutico, com nenhum impacto sobre o período livre de doença e sobre a sobrevida global das pacientes submetidas a linfadenectomia com doença restrita ao útero. Do mesmo modo, outro ECR multicêntrico italiano(50) com mais de 500 pacientes, não conseguiu demonstrar melhora em sobrevida global ou no período livre de doença. No entanto, estes dados devem ser avaliados com cuidado, já que os estudos apresentam diversos pontos fracos: ambos submeteram as pacientes somente a linfadenectomia pélvica, sendo que no estudo *ASTEC* ela não era sistemática no grupo de teste e foi executada em alguns pacientes do grupo controle, conforme avaliação do cirurgião durante a cirurgia. Além disso, este estudo também acompanhou as pacientes por um período muito breve após o término do tratamento. Meta-análise da *Cochrane*(51) realizada em 2010 incluindo estes dois ECRs afirma que não há dados de boa qualidade em relação à realização de linfadenectomia seletiva de linfonodos aumentados ou em relação à linfadenectomia para-aórtica quanto ao seu benefício terapêutico. Além do que foi exposto acima, deve-se considerar que os mesmos pacientes do *ASTEC Trial* foram randomizados para realização ou não de radioterapia pélvi-

ca, independente do status linfonodal, tipo e grau tumoral e grau de invasão miometrial, o que pode ter influenciados nos resultados de sobrevida(49). É provável, que um subgrupo de pacientes possa se beneficiar da dissecação linfonodal, justamente aquele em que é alto o risco de disseminação linfática e locorregional.

Há de se também levar em consideração em relação à linfadenectomia, a sua morbidade associada. Estudos retrospectivos avaliando a eficácia da linfadenectomia reportam complicações associadas ao procedimento, independente de sua extensão ou seletividade(52). Os mais comuns são obstrução de intestino delgado, sendo que há necessidade de novo procedimento cirúrgico para esta complicação em cerca de 1,8% de todos os procedimentos, trombose venosa profunda, em 2,6% das cirurgias, e formação de linfocele com necessidade de drenagem cirúrgica em 2,4%(53). A meta-análise da Cochrane já previamente citada conclui que não há diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido à linfadenectomia e o não submetido quanto à ocorrência de complicações cirúrgicas diretas ou a complicações sistêmicas relacionadas à cirurgia, entretanto, no que se refere às complicações crônicas, como a ocorrência de linfocele ou linfedema, há um risco significativamente maior nas pacientes submetidas ao procedimento (RR=8,39)(51). Estudos retrospectivos corroboram essas conclusões. Abu-Rustum *et al.* ao avaliar 1289 pacientes submetidas a cirurgia no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ao longo de 12 anos, demonstrou que aquelas que tiveram mais de 10 linfonodos removidos na cirurgia inicial apresentavam maior risco de desenvolver linfedema sintomático de membros inferiores (MMII) do que as que não tiveram linfonodos removidos, não havendo maior associação naquelas submetidas a telerradioterapia após a cirurgia(54). De modo similar, estudo japonês demonstrou que remoção de mais de 31 linfonodos (RR=2,6) e da cadeia linfática dos vasos ilíacos circunflexos (RR=6,1) associavam-se a maior incidência de linfedema de MMII(55).

Avaliação de Chan *et al.* dos dados do SEER, ao comparar pacientes tratadas por ginecologistas gerais ou por ginecologistas especialistas em oncologia, demonstrou que estes últimos trataram casos de risco mais elevado e conseguiram uma maior dissecação linfonodal, melhorando a sobrevida nessas pacientes de alto risco (17). A identificação destas pacientes é fundamental para definir a abordagem cirúrgica ideal, beneficiando com cirurgias mais extensas aquelas pacientes que necessitam e poupando da realização da linfadenectomia as pacientes com doença restrita ao útero.

Não restam dúvidas quanto ao papel da linfadenectomia na definição prognóstica e definição da terapêutica complementar. Desde que a FIGO determinou o estadiamento da neoplasia endometrial como sendo cirúrgico(7), a linfadenectomia tornou a definição prognóstica muito mais acurada, especialmente após a revisão do estadiamento realizada em 2009(56). O estudo do GOG que definiu a mudança no estadiamento, demonstrou que 22% dos pacientes com doença clínica em aparente E I (restrita ao útero) já apresentavam doença fora do útero, com 9% apresentando disseminação para linfonodos pélvicos e 6% para linfonodos para-aórticos, tendo isto um impacto significativo sobre o prognóstico que não seria identificado sem a linfadenectomia(9). Com isso, a sobrevida destas, pacientes, que poderia chegar a 90% em 5 anos, cai para no máximo 58,3%(56).

### **3.4.2. Tratamento adjuvante**

A radioterapia pós-operatória é o tratamento complementar mais frequentemente utilizado. Recentemente, a poliquimioterapia sistêmica vem sendo incorporada, em caráter adjuvante, para pacientes com doença avançada, E III e IV (E III - doença em anexos uterinos e/ou

paramétrios ou vagina e/ou linfonodos retroperitoneais; E IV – doença em peritônio e/ou omento e/ou metástase à distância).

A definição quanto à realização de terapia adjuvante é dependente do risco de recorrência, o qual é estimado conforme o estadiamento da paciente. Para este fim, utiliza-se a classificação criada a partir do estudo GOG 33(9):

- Risco baixo: lesões endometrioides de grau 1 e doença restrita ao endométrio. Apresentam uma probabilidade muito baixa de recorrência após o tratamento cirúrgico. Estas pacientes não se beneficiam de tratamento adjuvante, estando relatado aumento da mortalidade nestas pacientes quando é administrada radioterapia. Somente neste perfil de pacientes é possível considerar tratamento preservador da fertilidade.
- Risco intermediário: lesões restritas ao útero que invadem o miométrio (E IA e IB) e/ou apresentam invasão estromal cervical (E II). Conforme a presença de invasão da parte mais externa do miométrio, invasão linfovascular ou grau tumoral 2 ou 3, podem subdividir-se em baixo ou alto risco, sendo necessário 1 fator de risco para pacientes com 70 anos ou mais; 2 fatores entre 50 e 69 anos; e três fatores entre 18 e 49 anos. A maioria das pacientes consideradas de alto risco neste grupo beneficia-se de radioterapia pós-operatória por diminuição da recorrência local, não havendo benefício comprovado na sobrevivência; preferencialmente esta administração deve ser por braquiterapia pela menor ocorrência de efeitos adversos(57). A quimioterapia permanece controversa, podendo ser opção na subdivisão de alto risco.
- Risco alto: tumores E III e IV, independente da histologia, e todas as lesões não endometrioides, independentemente do E. Lesões com histologia PS em E

I parecem ter melhora na sobrevida livre de doença após administração de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel(58), assim como no E II, em associação ou não com radioterapia(59). Pacientes em E III ou IV, conforme metanálise incluindo 1269 pacientes submetidos a quimioterapia, demonstrou melhora da sobrevida geral e sobrevida livre de doença, sem benefício na associação com radioterapia, sendo esta a principal indicação de quimioterapia no carcinoma de endométrio(60)

### **3.5. Métodos para Avaliação Pré-operatória e Definição do Tratamento**

Até o presente momento, a avaliação pré-operatória utilizada para prever a ocorrência de metástase linfonodal é baseada no conhecimento do tipo histológico do carcinoma endometrial e do grau de diferenciação tumoral, obtidos a partir da amostra endometrial diagnóstica ou pré-operatória. A presença de invasão miometrial profunda, que é outro importante marcador de doença linfonodal e de recorrência à distância, é acuradamente definida somente após a avaliação da peça cirúrgica. A Ressonância Magnética com contraste da pelve tem sido sugerida, no tempo pré-operatório, para a identificação da invasão miometrial e seu uso está associado a boa acurácia (61). No entanto, este exame tem, no nosso meio, alto custo e baixa disponibilidade.

Creasman e col. em 1987 (9), no estudo GOG 33, demonstraram que a taxa de metástase linfonodal é diretamente proporcional ao aumento do grau tumoral e ao aumento da infiltração miometrial. Lesões G3 têm maior probabilidade de causar invasão miometrial profunda e metástase linfonodal em comparação com lesões G1 e lesões G2. Além disto, adeno-



carcinomas não endometrioides tendem a ser mais agressivos com presença de doença extrauterina já ao diagnóstico.

### **3.6. Avaliação macroscópica e anatomopatológico de congelação**

Metanálise de 2012 avaliando a acurácia da avaliação macroscópica do útero no momento transoperatório para avaliar a invasão miometrial, incluindo 2567 pacientes, demonstrou uma sensibilidade de 75% e especificidade de 92%, com uma acurácia de 87% quando em comparação com a análise definitiva da peça cirúrgica. Considerando que se trata de um exame de fácil execução, já que basta abrir a peça cirúrgica no local do tumor para avaliar a invasão miometrial, são resultados um tanto satisfatórios, levando a um valor preditivo negativo de 89%(62). Por outro lado, Frumovitz *et al*, demonstrou que 72% dos pacientes com suposta doença limitada ao endométrio a macroscopia apresentavam algum grau de invasão miometrial ou doença extrauterina, assim como 26% dos casos com invasão miometrial menor que 50% apresentavam invasão maior do que o esperado(63).

Entretanto, o exame transoperatório mais avaliado é o anatomopatológico de congelação. O maior estudo, realizado por Egle *et al*, avaliou a acurácia deste exame especificamente para classificar a lesão como sendo de baixo ou alto risco , revisando retrospectivamente 318 pacientes. A comparação da congelação com a análise definitiva da peça cirúrgica apresentou uma concordância de 95,2%, tendo sido o risco subestimado em 4,5% dos casos, na maioria deles devido à dificuldade de avaliar a presença de invasão linfovascular.

Diferentes séries já foram publicadas avaliando este tema, algumas com resultados discrepantes em relação a estes últimos. Avaliação de Case *et al*. incluindo 60 pacientes demonstrou uma acurácia de somente 67% para avaliação da invasão miometrial e de 58% pra

determinação do grau tumoral, sendo que neste último caso, 38% dos pacientes receberam um *upgrade* no laudo final da patologia(64). Entretanto, de modo geral, os estudos relatam uma acurácia para avaliação da invasão miometrial através do anatomopatológico de congelação situando-se próximo a 90%(65, 66). Por outro lado, no que se refere à graduação tumoral, a congelação não apresenta vantagens sobre a biópsia pré-operatória(67).

### **3.7. Influência do diagnóstico pré-operatório no tratamento**

Até 1988, o estadiamento da neoplasia de endométrio era clínico, tal qual a neoplasia de colo uterino permanece sendo; com isto, não era preconizado o tratamento cirúrgico agressivo de todas as pacientes, não sendo infrequente, inclusive, a administração de radioterapia pré-operatória, sem evidências claras de seu benefício. Uma grande mudança ocorreu em 1988, quando foi divulgado o estudo GOG 33. Ao avaliar 621 pacientes com doença em estágio clínico I submetidas a tratamento cirúrgico completo, aproximadamente 11% apresentavam doença linfonodal, incluindo cerca de 10% dos pacientes com tumores endometrioides, G1 e com invasão miometrial menor que 50%(9). A grande maioria destas pacientes, ao ser submetida somente a uma histerectomia para tratamento, provavelmente deixariam de receber a terapia adjuvante adequada por não ser feito o diagnóstico da doença extrauterina no momento do diagnóstico, além de perderem um possível benefício terapêutico da linfadenectomia. Com isso, em 1989 a FIGO divulgou um novo estadiamento para a neoplasia endometrial, determinando que este passava a ser cirúrgico(7). Desde então, o estadiamento passa a ser feito através de histerectomia com salpingo-oforectomia bilateral associada a linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática e biópsia de peritônio em áreas sugestivas de implante peritoneal. Entretanto, devido ao risco cirúrgico e a morbidade associada ao procedimento, como

discutido previamente, equipes tem questionado o benefício da realização do procedimento naqueles tumores com características pré e intraoperatórias iniciais e pouco agressivas(68).

Avaliação da *Mayo Clinic* a respeito do papel da linfadenectomia e radioterapia em tumores de baixo risco, incluindo 328 pacientes, não apresentou linfonodos comprometidos nas lesões menores que 2 cm. Análise de sobrevida demonstrou uma sobrevida geral de 100% nestas pacientes, não havendo diferença entre as que foram ou não submetidas à linfadenectomia. Desse modo, este grupo detectou que pacientes com lesões do tipo endometrióide, G1 ou G2, com invasão miometrial menor que 50% e tumores menores que 2 cm poderiam prescindir da linfadenectomia(65). O mesmo grupo de Mariane *et col.*, confirmou estes achados em nova avaliação incluindo 422 pacientes validando um protocolo a partir do qual as pacientes com tumores com as características acima não necessitariam da linfadenectomia. Com estes critérios, 112 pacientes puderam ser dispensados da realização da linfadenectomia. Vinte e dois deles acabaram sendo submetidos ao procedimento devido à avaliação transoperatória, com todos os linfonodos ressecados nesse grupo com laudo negativo, dando assim mais validade ao protocolo(22).

É importante ressaltar que para a adoção de tal protocolo ou similares utiliza-se informações obtidas no tempo pré-operatório, principalmente, e intra-operatório que representem e tenham a melhor correlação possível com as características do tumor, cujos dados definitivos só serão obtidos na análise anatomopatológica das peças cirúrgicas (útero, ovários, linfonodos). Os dados pré-operatórios são obtidos a partir da biópsia pré-operatória, cujos métodos de obtenção já foram discutidos previamente. Durante a cirurgia, se determinadas características como a invasão miometrial e o tamanho tumoral forem influenciar a conduta transoperatória, pode-se realizar o anatomopatológico de congelação, cuja acurácia não é objeto deste estudo.

Cientes da possibilidade dos carcinomas endometriais de baixo risco poderem prescindir de um estadiamento completo, desde a mudança no método de estadiamento pela FIGO, em 1988, tem-se avaliado a capacidade das biópsias pré-operatórias em representar adequadamente a avaliação da peça cirúrgica. Uma das primeiras avaliações neste sentido, em 1988, por Daniel *et col.*, avaliou retrospectivamente 223 pacientes que tiveram o diagnóstico após BE ou DC, e comparou os resultados com as características obtidas a partir da peça cirúrgica, em relação ao grau tumoral definido. Foi verificado que 16% das BE e 10% das DC tiveram seu grau aumentado na peça cirúrgica, e, ao avaliar somente os tumores G1 na avaliação pré-operatória, esses valores subiram para 20% e 15% respectivamente. As diferenças entre a BE e a DC não foram significativas. A grande maioria das diferenças ocorreu de G1 para G2, ocorrendo somente em 1 caso mudança de G1 para G3. Nesta amostragem houve mudança de G2 para G3 em 14% de todos os casos. Com bases nesses dados, os autores sugerem que não há justificativa para realizar DC em todas as pacientes se o diagnóstico já foi obtido a partir de uma BE, mas acreditam que uma discrepância de 15-20% é muito grande, justificando a realização sistemática da linfadenectomia ou a utilização de outros critérios para determinar o estadiamento completo(69).

Larson *et al.* obtiveram resultados similares ao avaliar 183 pacientes, avaliando-se que 10% dos diagnósticos por DC apresentavam grau maior na peça cirúrgica, enquanto após BE, este valor elevou-se para 26%. Neste trabalho, foi avaliado também o índice *kappa* (*k*) para expressar a concordância, obtendo-se um valor de 0,35 para a BE, considerado fraco, e de 0,65 para a DC, uma concordância considerada boa. Do mesmo modo, os autores concluíram que mesmo a DC apresenta uma discordância muito grande para determinar a extensão cirúrgica com base somente nas informações pré-operatórias(70).

Alguns autores avaliaram a eficácia da avaliação pré-operatória para diagnosticar especificamente lesões bem diferenciadas, já que tais lesões seriam as que teriam o menor benefício em ser submetidas a tratamento cirúrgico completo, encontrando taxas de concordância variando entre 78 e 84%(71, 72). O maior deles, incluindo 490 casos de lesões endometrioides G1 na avaliação pré-operatória demonstrou que quase 15% das lesões eram de grau maior na peça cirúrgica, porém apenas 1% delas mudou de G1 para G3. Além disso, pouco mais de 1% das lesões foram determinadas como sendo de tipo não endometrióide na peça cirúrgica. Análise secundária dos dados deste artigo publicada posteriormente demonstrou que as amostragens obtidas por BE apresentavam quase o dobro de *upgrade* do que as obtidas por DC (8,7% vs. 17,7%,  $p=0,007$ ), não tendo ocorrido nenhum *upgrade* de G1 para G3 entre as DC, enquanto entre as BE isto ocorreu em 1,7% dos casos(73). Os autores concluem que a amostragem pré-operatória não deve ser utilizada como parâmetro para definir a extensão do tratamento cirúrgico devendo-se oferecer o estadiamento completo a todas as pacientes que apresentam condições pra procedimento de tal porte. Ao mesmo tempo, constatam que entre as amostras obtidas por DC associadas a congelação sem doença residual ou com doença limitada ao endométrio, nenhuma peça cirúrgica demonstrou doença de alto risco, enquanto em todas as outras combinações feitas houve uma chance elevada (16,7 a 90%) de características de alto risco na peça cirúrgica.

Apesar das melhores definições e critérios, o tipo histológico também apresenta discrepâncias significativas em sua concordância. A literatura descreve um índice de concordância geral entre 0,62 e 0,87 (*kappa*). A maior dificuldade em relação ao tipo histológico envolve a diferenciação dos tipos endometrioides poucos diferenciados dos tipos não-endometrioides, já que estes últimos apresentam características similares às lesões G3, sendo a concordância provavelmente menor considerando apenas estas lesões. Entre as características que dificultam essa diferenciação estão algumas variantes entre os tipos não-

endometrioides, como lesões serosas que podem apresentar arquitetura glandular ou áreas sólidas, assim como o contrário, com lesões endometrioides apresentando crescimento papilar(8).

Alguns autores investigaram a concordância envolvendo o tipo histológico, sempre atrelado também a do grau histológico. A principal e mais recente avaliação foi realizada por Helpman *et col.*, onde 653 pacientes foram incluídas, sendo 464 endometrioides e 189 não-endometrioides. Estes últimos apresentaram a melhor concordância, com 93% mantendo a classificação, porém houve 5 casos em que a peça cirúrgica demonstrou tumores endometrioides G1-2. Entre os endometrioides, por sua vez, enquanto as lesões classificadas como G1 e G2 apresentaram *upgrade* para um tipo não-endometriode em 2% e 10% dos casos, respectivamente, entre os G3 isso ocorreu em 24% dos casos. Em relação à concordância do grau tumoral, os resultados obtidos foram bastante similares a outros trabalhos. Como parte deste trabalho, o grupo de autores elaborou um modelo preditivo bastante esclarecedor combinando o resultado da biópsia pré-operatória com a congelação, aplicando, posteriormente, os critérios da *Mayo Clinic* elaborados por Mariani *et col.*(22), já previamente discutidos. Através deste modelo, considerando uma incidência de 10% de doença linfonodal conforme o GOG 33(9), demonstrou que realizando estadiamento completo apenas das lesões consideradas G3 no pré-operatório, sem avaliação transoperatória, levaria a perda de 7% dos casos com linfonodos comprometidos (falsos negativos), enquanto aplicando o protocolo citado, esta taxa cai para 1%(74).

Tais discrepâncias são atribuídas a dois motivos principais: o caráter polimórfico das lesões endometriais e a baixa concordância entre os patologistas. Os tumores endometriais apresentam-se com áreas de diferentes graus dentro da mesma lesão, geralmente estando presentes as áreas de maior diferenciação na superfície da lesão, sendo esta a área mais facilmen-

te acessível para amostragem pré-operatória. Como o grau arquitetural é avaliado considerando o percentual de crescimento sólido do tumor(8, 72), em muitas situações o laudo pode mostrar um grau menor o que o verdadeiro grau arquitetural do tumor simplesmente pelas áreas menos diferenciadas não estarem representadas na biópsia pré-operatória. As definições de grau tumoral também são responsáveis pela discordância entre os patologistas. Como revisado anteriormente, a lesão G1 diferencia-se da lesão G2 pela primeira apresentar crescimento sólido em menos de 5% da lesão, enquanto na segunda isso ocorre em mais de 5% até 50% da lesão. A quantificação do crescimento sólido é arbitrária nos casos próximo aos pontos de corte entre os graus, além da falta de critérios rigorosos para avaliação das atipias nucleares(7, 8).

Com isso, apresenta-se outra dificuldade no que se refere ao papel da amostragem pré-operatória. Além de comparar as amostragens pré-operatórias com a peça cirúrgica, diversos autores também têm avaliado a concordância interobservador das biópsias pré-operatórias e estudado métodos de melhorar tal avaliação, como a criação de métodos diversos de graduação das lesões. Recentemente, Nofech-Mozes *et al.* avaliou 105 biópsias endometriais quanto ao tipo histológico e grau arquitetural entre 6 patologistas especialistas em oncologia ginecológica e comparando com o laudo inicial. Neste ambiente, foi obtido um  $k = 0,63$  para o tipo histológico, considerado bom, enquanto para os graus tumorais obteve um  $k = 0,36$ , uma concordância fraca. Ao avaliar um sistema de graduação de apenas dois graus diferentes, nos quais G1 e G2 são unidos em um grau apenas, este nível melhora, obtendo-se um  $k = 0,64(75)$ . Tal avaliação corrobora o que já foi demonstrado previamente, que uma classificação em dois graus exibe um nível mais adequado de concordância do que a divisão em uso com 3 graus, além de uma melhor projeção prognóstica, já que não há evidências clínicas de que haja diferença prognóstica entre uma lesão com 5% e outra com 10% de crescimento sólido(8).

A sugestão de uma graduação em dois níveis unindo os tumores G1 e G2 como baixo grau e G3 com alto grau foi avaliada quanto ao seu papel em representar o prognóstico tumoral por Scholten *et al.*, revisando 253 pacientes. A maioria destas pacientes foi diagnosticada antes da definição da classificação pela FIGO, assim, enquanto na avaliação original apenas 21% dos pacientes apresentava-se como G1 e 57% como G2, após a revisão, estes valores mudaram para 67% e 8% respectivamente. Entretanto, mesmo com as mudanças, em ambas as distribuições, os pacientes não apresentaram diferença significativa na sobrevida entre G1 e G2, somente comparando estes com os tumores G3(76). Sugere desse modo, o uso de sistema de graduação proposto por Lax *et al.*, no qual divide as lesões em baixo e alto risco, a partir da presença de dois dos seguintes critérios: crescimento sólido maior que 50%, padrão de invasão infiltrativo e presença de necrose tumoral. Este sistema mostrou-se como um fator prognóstico independente, comparável ao sistema da FIGO atualmente em uso e apresenta uma melhor reprodutibilidade, com uma maior concordância interobservador ( $k=0,65$  e  $0,55$ , respectivamente) neste grupo de pacientes(77).

Em relação à reprodutibilidade do tipo histológico, Gilks *et al.* avaliando especificamente no diagnóstico de lesões de alto grau, incluiu 56 pacientes com tumores endometrioides G3, PS, CC e outros subtipos menos frequentes, sendo estes casos reavaliados por 3 patologistas. Houve concordância em 62,5% dos casos, com um índice *kappa* entre os patologistas variando entre 0,57 e 0,68. Uma observação importante em relação a este estudo é que inclui uma grande quantidade de tumores mistos, cerca de um terço da amostra. Os autores ressaltam que não há um ponto de corte estabelecido a partir da qual a reprodutibilidade pode ser considerada adequada, mas compara com as avaliações de neoplasias de mama e ovário, nas quais uma concordância acima de 90% já foi atingida e acredita que o próximo passo será a inclusão de critérios biomoleculares para definição(78).



#### 4. JUSTIFICATIVA

O tipo histológico e o grau tumoral do carcinoma endometrial são informações obtidas em tempo pré-operatório através da análise histológica da amostra endometrial diagnóstica. Estes dados têm sido tradicionalmente utilizados para definir a necessidade de esvaziamento linfonodal em pacientes com carcinoma de endométrio, já que há evidências crescentes de que pacientes com tumores de baixo grau podem prescindir do estadiamento completo.

A literatura científica descreve índices de discordância entre a análise anatomopatológica da amostragem pré-operatória e da peça cirúrgica, tanto no que se refere ao grau tumoral quanto ao tipo histológico. Isto tem comprometido o planejamento cirúrgico, tanto por poder levar a uma abordagem cirúrgica insuficiente ou insatisfatória, podendo levar a desfechos oncológicos aquém do esperado, assim como levar a cirurgias de extensão desnecessária.

Como esta discrepância pode apresentar grande variação entre os diferentes serviços, é importante que cada instituição envolvida no diagnóstico e tratamento do carcinoma de endométrio conheça a acurácia diagnóstica específica dos seus serviços. A partir disso, será possível desenvolver protocolos de condutas que podem ser definidas com base nos resultados das amostragens pré-operatórias, de modo a melhor poder individualizar o tratamento de cada paciente.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Geral:**

Avaliar a concordância histológica entre a amostra pré-operatória e a peça cirúrgica de carcinoma de endométrio.

### **5.2. Específicos**

Avaliar a concordância histológica quanto ao grau tumoral entre a amostra pré-operatória e a peça cirúrgica de carcinoma de endométrio.

Avaliar a concordância histológica quanto ao tipo histológico entre a amostra pré-operatória e a peça cirúrgica de carcinoma de endométrio.

Correlacionar o tipo histológico e o grau tumoral com os fatores: status hormonal, intervalo entre data do procedimento diagnóstico e data da cirurgia, método utilizado para obtenção da amostra pré-operatória (biópsia endometrial aspirativa, curetagem uterina ou histeroscopia com amostragem endometrial), peso do espécime diagnóstico (amostra endometrial).

Avaliar a concordância interobservador do grau tumoral e do tipo histológico na amostra endometrial diagnóstica pré-operatória.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):385-92. Epub 2014/06/07.
2. INCA. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. 2014 [06/05/2015]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
4. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2002;11(12):1531-43.
5. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(11):1931-43.
6. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011;37(10):1423-6. Epub 2011/06/10.
7. Announcements. *Gynecologic oncology*. 1989;35(1):125-7.
8. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol*. 2010;63(5):410-5. Epub 2010/04/27.
9. 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;60(8 Suppl):2035-41. Epub 1987/10/15.

10. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology*. 2003;42(4):372-8. Epub 2003/03/26.
11. Lampe B, Kürzl R, Hantschmann P. Reliability of Tumor Typing of Endometrial Carcinoma in Prehysterectomy Curettage. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1995;14(1):2-6.
12. Society AC. What are the key statistics about endometrial cancer? 2015 [cited 2015 06/05/2015]; Available from: <http://www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/detailedguide/endometrial-uterine-cancer-key-statistics>.
13. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. SEER web site; 2015 [updated April 201507 abr 2015]; based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site.]. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012).
14. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):121-7.
15. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(1):1-12. Epub 2012/01/17.
16. Rose PG. Endometrial carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1996;335(9):640-9. Epub 1996/08/29.
17. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, Zhang R, Osann KE, Maxwell L, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(7):832-8. Epub 2011/01/26.
18. Appel M, Garcia TS, Kliemann LM, Magno V, Mônego H, Wender MCO. Adenocarcinoma de endométrio: epidemiologia, tratamento e sobrevida de pacientes

atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Clinical & Biomedical Research*. 2015;35(1):27-34.

19. Pessini SA, Zettler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira GP. Survival and prognostic factors of patients treated for Stage I to Stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *European journal of gynaecological oncology*. 2007;28(1):48-50. Epub 2007/03/23.

20. Elshaikh MA, Munkarah AR, Robbins JR, Laser BS, Bhatt N, Cogan C, et al. The impact of race on outcomes of patients with early stage uterine endometrioid carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):171-4. Epub 2012/10/30.

21. Long B, Liu FW, Bristow RE. Disparities in uterine cancer epidemiology, treatment, and survival among African Americans in the United States. *Gynecologic oncology*. 2013;130(3):652-9. Epub 2013/05/28.

22. 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. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11-8. Epub 2008/02/29.

23. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55-65. Epub 1991/01/01.

24. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—A clinical and pathological evaluation. *Gynecologic oncology*. 2012;124(1):15-20.

25. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Wan PC, Mack TM, et al. Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Endometrial Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(15):1110-6.

26. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, et al. Risk of Localized and Widespread Endometrial Cancer in Relation to Recent and Discontinued Use of Conjugated Estrogens. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(16):969-72.

27. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
28. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2376-81.
29. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2000;13(3):309-27. Epub 2000/04/11.
30. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Paul Morrow C. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1995;75(1):81-6.
31. Cirisano Jr FD, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and Surgicopathologic Findings of Papillary Serous and Clear Cell Endometrial Cancers When Compared to Endometrioid Carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999;74(3):385-94.
32. Usach I, Blansit K, Chen LM, Ueda S, Brooks R, Kapp DS, et al. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):188 e1-6. Epub 2014/08/26.
33. Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(4):311-6.
34. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015;25(7):1292-9.
35. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2015.

36. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):160-7. Epub 2010/06/23.
37. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(17):1510-7. Epub 1998/11/11.
38. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):401-8. Epub 2003/02/20.
39. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-72. Epub 2000/10/24.
40. 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. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001;80(12):1131-6. Epub 2002/02/16.
41. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;125(2):97-8.
42. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy Compared With Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5331-6.
43. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(4):360.e1-.e9.

44. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1998;70(2):163-4. Epub 1998/09/19.
45. Tang X, Tanemura K, Ye W, Ohmi K, Tsunematsu R, Yamada T, et al. Clinicopathological factors predicting retroperitoneal lymph node metastasis and survival in endometrial cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 1998;28(11):673-8. Epub 1998/12/23.
46. Orr JW. Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecologic oncology*. 1998;71(3):335-9. Epub 1999/01/15.
47. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999;74(3):385-94. Epub 1999/09/10.
48. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;82(2):375-9. Epub 2001/09/05.
49. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36. Epub 2008/12/17.
50. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16. Epub 2008/11/27.
51. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD007585. Epub 2015/09/22.
52. Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2009;21(1):10-4. Epub 2009/01/07.



53. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668-75. Epub 2005/03/02.
54. 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. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):714-8. Epub 2006/06/03.
55. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):60-4.
56. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(5):1141-9. Epub 2010/10/23.
57. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.
58. Fader AN, Starks D, Gehrig PA, Secord AA, Frasure HE, O'Malley DM, et al. An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecologic oncology*. 2009;115(2):244-8. Epub 2009/08/29.
59. Fader AN, Nagel C, Axtell AE, Zanotti KM, Kelley JL, Moore KN, et al. Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecologic oncology*. 2009;112(3):558-62. Epub 2009/01/03.
60. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD010681. Epub 2014/05/17.

61. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2000;216(2):444-9. Epub 2000/08/05.
62. Mavromatis ID, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Frangos CC, Skalkidou A, Creatsas G, et al. Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(7):779-93.
63. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;95(3):463-8.
64. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Jr., Conner M, Novak L, Wang W, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(6):1375-9. Epub 2006/12/02.
65. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6):1506-19. Epub 2000/06/28.
66. Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1990;37(1):47-50. Epub 1990/04/01.
67. Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur M, Aydin A. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1415-9.
68. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *The lancet oncology*. 2007;8(9):831-41. Epub 2007/09/04.
69. Daniel A, Peters WI. Accuracy of Office and Operating Room Curettage in the Grading of Endometrial Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*. 1988;71(4):612-4.

70. 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. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(1):38-42. Epub 1995/07/01.
71. Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, et al. Endometrial cancer: accuracy of the finding of a well differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1999;9(5):383-6.
72. Leitao Jr MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):244-8.
73. Leitao Jr MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2009;113(1):105-8.
74. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(3):609-15. Epub 2013/12/25.
75. Nofech-Mozes S, Ismiil N, Dube V, Saad RS, Ghorab Z, Grin A, et al. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. *Obstetrics and gynecology international*. 2012;2012:414086. Epub 2012/04/13.
76. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(4):1067-74. Epub 2002/04/18.
77. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(9):1201-8. Epub 2000/09/08.

78. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(6):874-81. Epub 2013/05/01.

## 7. ARTIGO

### **Agreement between preoperative endometrial sampling and surgical specimen and interobserver agreement in endometrial carcinoma**

Tiago Selbach Garcia<sup>1</sup>, Marcia Appel<sup>2</sup>, Raquel Rivero<sup>3</sup>, Lucia Kliemann<sup>3</sup>, Maria Celeste Osório Wender<sup>4</sup>

1 – Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2 – Unit of Gynecologic Oncology, Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

3 – Professor, Department of Pathology, UFRGS

4 – Professor, Department of Gynecology and Obstetrics and Postgraduate Program in Medical Sciences, UFRGS

Correspondence to:

Prof. Dr. Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar – sala 1125 – Porto Alegre – RS – Brasil – CEP: 90035-903

FAX: +55 (51) 33598148

E-mail: mceleste@ufrgs.br

## Abstract

**Objectives:** to evaluate the agreement between the preoperative endometrial samples and the surgical specimens in endometrial carcinoma, correlating it with characteristics of the samples and the patients, and evaluate the interobserver agreement of the preoperative biopsy.

**Methods:** patients submitted to surgery as primary treatment for endometrial carcinoma at Hospital de Clínicas de Porto Alegre with a preoperative endometrial sampling were included. Their medical charts were reviewed. The available samples of the preoperative biopsies were recollected for reanalyzes by two different pathologists. **Results:** 166 patients were included, with a mean age of 64.6 years. The histological results of the biopsies were: endometrioid cancer (118), non-endometrioid (38) and hyperplasia (10). The agreement rates were 93.2% for endometrioid tumors and 68.9% for non-endometrioid, with a kappa index of 0.73 for the tumor cell type. The tumor FIGO grade distributed as G1 in 37.1%, G2 in 35.7% and G3 in 27.1%, with an agreement rate of 61.5%, 56% and 78.9%, respectively. The general kappa index for FIGO grading was 0.46. Of the G1 tumors, only 1.9% upgraded to G3, while 16% of the G2 lesions upgraded. There was no statistical difference in the agreement rates of tumor cell type and FIGO grading for any variables, except that biopsies weighing more than 3g had a significantly better agreement in FIGO grading ( $p=0.040$ ). 105 Samples were available at HCPA and were reevaluated by 2 pathologists, with a general interobserver agreement 73.3% ( $k=0.58$ ) for tumor cell type and 57.9% ( $k=0.54$ ) for grading.

**Conclusion:** the accuracy of the preoperative biopsy in predicting the definite surgical characteristics is not ideal. Caution must be taken when using this information to determine the surgical extension, due to the risk of under staging. These low rates of agreement are correlated with the low interobserver agreement. Implementation of new grading systems or specialists teams are possible ways of improving this issue.

Key words: endometrial neoplasms, endometrial biopsy, tumor grade, agreement, accuracy

## INTRODUCTION

Endometrial carcinoma is currently one of the most prevalent neoplasms, especially in the developed countries, and its frequency is increasing in the developing ones. It's estimated that almost 6.000 new cases has been diagnosed in 2014(1); in USA, this number is around 50.000, with almost 9000 deaths attributable to this disease, being the most common gynecologic malignancy in this country(2). Most cases involve low grade tumors, or type I, which includes endometrioid histology and FIGO grades 1 or 2. High grade, or type 2 tumors, includes endometrioid lesions grade 3 or non-endometrioid histology, like serous or clear cell carcinoma, and occurring in around 10-20% of cases, but are responsible for the greatest amount of deaths due to endometrial carcinoma(3).

Since 1989, the treatment of this disease is based in a surgical staging, including hysterectomy, salpingo-ooforectomy, and systematic pelvic and paraortic lymphadenectomy, establishing the extent of the disease, prognosis and the necessity of adjuvant therapy(4). It is known that most cases of low grade disease can be cured with a simples hysterectomy, so the extent of the staging have been discussed since then and varies between the different surgeons(5, 6). There are two randomized clinical trials demonstrating no survival benefit of systematic lymphadenectomy(7, 8).

Different criteria have being discussed to define the patients who will benefit from an extensive staging procedure, including myometrial invasion and tumor size evaluation by frozen section and the histological subtype and tumor grade obtained from a preoperative biopsy(6, 9). The main study associating the pathological characteristics with the spread patterns uses the surgical final specimen(10). As this information is not available in the moment of the surgery, the cell type and tumor grading from preoperative assessment become the main informations for stratification of the risk before surgery(11).



It is widely accepted that high grade lesions should receive a full extent surgery, at least for prognostic and definition of adjuvant therapy. However, for the low grade lesions (with a small risk of nodal metastasis) (6), it is important to rely on an accurate preoperative assessment method to determine those in which a simpler procedure is sufficient. The preoperative endometrial histology should be accurate and correlate with the surgical specimen histology. Different authors have compared the analysis of the endometrial biopsy sample with the surgical specimens and also compared the reports from different pathologists for the same sample, reporting different agreement rates among the institutions for the FIGO grade, as much as for the cell type(3, 11-17).

The objective of this study is to evaluate the accuracy of the preoperative endometrial samples in reflecting the characteristics of the surgical specimen and correlate it with characteristics of the sample.

## **METHODS**

We analyzed retrospectively all patients submitted to surgery as primary treatment for endometrial carcinoma at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from January 1996 to December 2014.. The inclusion criteria were: endometrial carcinoma cases with preoperative diagnosis by an endometrial sampling. Patients referred from different clinics could be included if the report where adequately transcribed in the medical chart.

Patients characteristics, local, method and date of biopsy, weight of the samples, the tumor characteristics including cell type and tumor FIGO grade from the preoperative endometrial sampling and the surgical specimen, type and date of surgery, were collected. According to OMS definitions for tumor cell type, the lesions were classified in endometrioid or non-endometrioid (mostly serous and clear cell), and also as hyperplasia in case of preoperative sampling; and for tumor grading, according to FIGO, in grade 1, 2 or 3, being the highest de-

gree the lesions less differentiated. All histological assessment was made by general pathologists in their routine, according to department protocol.

For evaluation of the interobserver agreement, we also collected the preoperative biopsies samples available at HCPA for reanalysis. Cases referred from different clinics were also collected if the material was available. All available samples were examined by 2 different pathologists. Each one assessed all the samples for tumor cell type and grade. Each pathologist was masked to the original pathology report, the review of the other pathologist, or the findings in the subsequent hysterectomy.

After grouping by preoperative and postoperative characteristics, we assessed the agreement between the preoperative sample and the surgical specimen and correlated it with other informations in the database. To evaluate the reproducibility, we assessed a general agreement including the original report and the two reviewers and also calculated the agreement between the original report and each one of the pathologists separately. A fourth evaluation was made including the two pathologists only.

## 2.1 Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR) as appropriate. Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. To assess the agreement between the pre and postoperative data, Kappa coefficient was applied. Due to the sample size, the Prevalence and Bias Adjusted Kappa (PABAK) was used when we assessed the agreement within each extract. Pearson's chi-square test was used for agreement rate comparison. In addition, the diagnostic properties

were calculated, such as sensibility, specificity and positive and negative predictive values. The significance level was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ). Statistical analyses were carried out using SPSS v21.0 and WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) v11.43.

The study was approved by the Ethics in Research Committee in HCPA, with the number 31681014.1.0000.5327.

## **RESULTS**

A total of 194 patients were identified as being treated primarily by surgery for endometrial cancer in our institution. Ten of these patients were excluded for not having a diagnostic endometrial sample before surgery. Other 18 patients were excluded due to inadequate transcription of the pathology reports in the medical charts. The remaining 166 patients could be included in the study. The mean age of the sample was 64.6 years, with almost 90% of the patients being postmenopausal. The characteristics of the sample are presented in Table 1.

This series included 118 cases of endometrioid adenocarcinoma in the preoperative biopsy and 38 cases with non-endometrioid histology in the endometrial sampling. Histological data of the cohort are presented in details in Table 2A e 2B.

We could identify the origin of the biopsies in all of the 166 cases: 81.3% were executed at HCPA while the remaining came from several different clinics and private offices. The diagnostic method could be determined in 146 patients and almost half of them were obtained by an hysteroscopy (47.2%); the remaining distributed almost equally between office endometrial sampling (26%) and curetting (23.2%); in 5 cases the diagnosis were obtained by cervical biopsy. Registers of the samples weight could be found in 118 cases, obtaining a mean weight of 5.4g (0.5-67g). The mean interval between the initial sampling and the definite surgery was 69 days.

### **Concordance of Tumor Cell Type**

A general agreement of 81.9% was obtained in our sample, with a better agreement for endometrioid then non-endometrioid lesions (93.2 vs. 68.9%). Of the 10 cases with a preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia, only 1 was classified as a non-endometrioid lesion at the surgical specimen.

From these data, we obtained a kappa index of 0.73 (IC 95% 0.66-0.80,  $P < 0.001$ ) for the tumor cell type, considered a good agreement. Considering the 118 lesions with a preoperative diagnosis of endometrioid adenocarcinoma, 110 remained as endometrioid lesions in the final pathology report, but from the 38 cases initially considered to be non-endometrioid, almost one third become endometrioid lesions. Calculating a kappa index specific for each cell type, the results were 0.54 for endometrioid adenocarcinoma and 0.63 for non-endometrioid lesions (both  $p \leq 0.001$ ). Table 2A shows the distribution of the biopsies and surgical specimens.

### **Concordance of Tumor Grade**

The data about the tumor grade show a worst agreement, with an overall concordance of 64.2%. From these, the calculated kappa index was 0.46, considered to be regular (IC 95%: 0.39 – 0.54;  $p < 0.001$ ). While for grades 1 and 2 biopsies we obtained agreement rates of 61.5% and 56%, respectively, for grade 3 biopsies, the calculated rate was 78.9%. Calculating the kappa index for each grade, the differences are even more prominent: 0.43; 0.29 and 0.70 for grade 1, 2 and 3 samples, respectively. Table 2B shows the distribution of the tumor grades between the biopsies and surgical specimens.

In 52 originally graded as G1 samples, we can observe that among the 20 upgraded biopsies, only 1 becomes G3, while the remaining 36.5% upgraded to G2. A different pattern is seen between the 38 tumors initially graded as G3, which, despite a lower rate of down-

grades (only 8 cases), had a similar distribution between G1 and G2: 3 (7.9%) and 5 (13.2%) cases respectively. Considering the biopsies considered G2 at the original report, it's difficult to identify a tendency, with a significant amount of lesions downgraded and upgraded (28% vs. 16%), but the downgrades occurred almost twice as the upgrades.

### **Influence of different variables**

We calculated the agreement rates according to different variables. Not all the patients could be included in every analysis, since some informations were not available for all patients. The distributions of the histological characteristics according to the reanalysis and the agreement rates are displayed in Tables 3A e 3B. The menopause status, the sample origin (biopsy performed inside or outside HCPA), the diagnostic method (office aspirative biopsy, curetting or hysteroscopy), and the time interval between biopsy and surgery with a cutoff of 60 days, showed no statistical difference between the agreement rates of the tumor cell type, or the tumor grades. However, we noticed a higher agreement rate for the tumor grading when the samples weighed 3 grams or more (51.1% vs. 73.3%; p 0.04). The agreement of the tumor cell type showed no statistical significance according to the sample weight.

### **Interobserver agreement**

We were able to collect samples of 105 patients, all derived from biopsies performed at HCPA. After the reevaluations, 6 samples were considered inadequate for analysis by the two pathologists and 3 others were considered inadequate only by the pathologist 2. All of these 9 samples received a diagnosis of hyperplasia or endometrial carcinoma at their initial report.

For the tumor cell type, a general agreement of 73.3% was calculated between the 3 pathologists, with a kappa index of 0.58; for the tumor grading, the general agreement was

57.9%, with a kappa index of 0.54. The distribution of the histological characteristics after reanalysis and the agreement between the different pathologists and between each pathologist and the original report is on Tables 4 and 5. The kappa indexes are all in a moderate range, except the agreement between the two reviewers, which was considered good.

All kappa indexes calculated reached statistical significance ( $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

Few studies have evaluated the accuracy of the endometrial biopsies to diagnose the tumor cell type; most of them evaluated only the FIGO grading system or the ability to identify a high grade tumor. In our study we found a good kappa index for the tumor cell type, secondary to an excellent agreement in endometrioid adenocarcinoma biopsies, which could be adequately identified in 93.2% of the cases, leading us to a positive predictive value of 93% for these type of lesions. However, the kappa index doesn't reflect only these cases, and the agreement of 68.2% between the non-endometrioid lesions and the fact that some of the surgical specimens originally showed hyperplasia in the biopsies tell us why. Our results are different from the results achieved by Helpman *et al.* evaluating 653 patients. Their conclusions show a concordance of 93% between the non-endometrioid lesions and 71% for the endometrioids (11). Although their bigger sample can explain the difference, others authors expect the agreement to be lower between high grade lesions, since some of the nonendometrioid lesions can have borderline characteristics(18).

The FIGO grading system is the most discussed subject in the diagnosis and staging of endometrial cancer, due to its impact in prognosis and treatment. Our concordance of 64.2% is compatible with most of previous studies, with the agreement rate varying between 63.3% and 71.1% (11, 12, 14, 17, 18). The best accuracy in our study and these others is

found among the G3 lesions, since it was accurate in 78.9% of the G3 biopsies. Our rate is similar to those found by Mitchard *et col.* of 75.6%(14), Petersen *et al.* of 84%(17) and Helpman *et al.* of 92%(11). From this data, it seems safe to say that a biopsy showing a G3 lesion is sufficient to indicate a full staging surgery without the need of frozen section evaluation during surgery.

The main discussion regarding the FIGO grading involves the G1 and, specially, G2 lesions, since pathology reports with these grading may led the surgeon to consider a more conservative surgical approach(5). In our cohort, almost 40% of the G1 biopsies upgraded, but only one (1.9%) upgraded to G3 in the surgical specimen. Meanwhile, the fifty samples initially graded as G2 had 16% upgraded to G3 and 28% downgraded to G1. Petersen *et al.* reported very similar results between the G1 lesions, with 34% upgrading to G2 and only 5% upgrading to G3, and among the G2 lesions, 13% were upgraded to G3(17).

This exceedingly high rate of upgrading of G1 and G2 biopsies brings a discussion to the definition of the surgical extension in the treatment of endometrial carcinoma based on the preoperative biopsy. There isn't a definite cutoff of minimum accuracy for the diagnostic tests in endometrial cancer, but extrapolating from breast cancer, in which a 90% cutoff is suggested(3), there is no report in the literature of a cohort with this level of accuracy using FIGO grading system. Leitão *et al.*, evaluating the accuracy of G1 biopsies, obtained an upgrade rate of only 14.7%, but even with this better than average agreement rate suggests that all patients should receive full staging(13).

Possible reasons for this significant disagreement may be due to the criteria used by FIGO to differentiate between the different grades, especially G1 and G2 lesions. Quantification of the percentage of solid growth areas can be arbitrary in cases near the cut off, i.e., be-

tween 5% and 10% of solid growth. Also, the lack of rigorous quantitative and qualitative criteria for nuclear atypia may be complicating its application in the tumor grading (19).

These ideas are supported by the interobserver variability of the biopsies; our series achieved a kappa index of 0.54 in the reproducibility of the tumor grade, with an agreement rate of only 57.9%. Other series, evaluating the reproducibility with different number of pathologists reached even lower results. Nofech-Mozes *et col.*, in a cohort including 105 endometrial biopsies evaluated by 6 six different pathologists elicited a general kappa index of only 0.36, classified as poor(15). This same series showed a kappa index of 0.63 for the cell type, similar to our series, where we could obtain an index of 0.58. This unsatisfying values for reproducibility of the tumor grade where also reported by other authors, which describe kappa indexes ranging between 0.41 and 0.65(19).

Different authors consider this low reproducibility as one of the explanations for the low concordance between biopsy and surgical specimen, especially for tumor grading (16, 17, 19). This is plausible, considering the controversial points encountered in the analysis of the same samples will be exacerbated when comparing the biopsy and the surgical specimen, which have very different sizes and not necessarily represent the same part of the tumor. As pointed by Gilks *et al.*, for individual patients it means that treatment recommendations that are based on histotype will vary from center to center on the basis of the reviewing pathologist and not on intrinsic aspects of their disease, since reporting from center A are likely to be different form center B(3).

Our series did not show statistical difference in the agreement rate between the sampling methods, both for tumor cell type and FIGO grading. The conclusions from other studies in this aspect are not always in agreement, with some series demonstrating a statistical advantage for curetting(20); Mitchard *et col.*, obtained very similar results in agreement of



tumor grading (69% vs. 64.5%;  $p=0.16$ ) comparing to ours (69.2% vs. 65.6%)(14). We couldn't find other studies reporting the use of hysteroscopy, but it doesn't seem to improve the accuracy comparing to simple aspirative biopsies and curetting in our series, with a tendency of lower agreement rate for tumor grading in the samples obtained after histeroscopies (65.6% and 69.2% vs. 56.4%).

We couldn't find any statistical significant difference in the agreement related to the origin of the biopsies, so being in a school hospital, a tertiary center, didn't improve the concordance. The same results were obtained for the time lapse between the diagnosis and surgery; almost 60% of the patients were operated more than 60 days after the biopsy, and the agreement rate were similar for tumor cell type and FIGO grading. It seems unlikely that a possible tumor dedifferentiation had occurred in this period worsening the agreement rate(14, 18).

The agreement was higher when the specimen was weighing 3 grams, with an agreement rate of 73.5% in FIGO grading between the biopsy and the surgical specimen, against 51.1% in the samples weighing less than 3 grams. This finding is compatible with the polymorphic character of the lesions, where, within the same lesion, there are areas of more and less differentiation, with the lower degrees being present more frequently in the periphery of the tumor (19). From this, it is plausible concluding that a bigger sample will show a better agreement rate, since it has more analyzable tissue. This conclusion must be considered with caution, since only 116 patients could be included in this analysis, so the statistical power can be low.

Considering the mentioned difficulties, associated with the lack of evidences of survival differences between grade 1 and 2, some authors have suggested some modifications in FIGO grading system(21). Lax *et col.* created a system divided in 2 degrees (low and high

degree) basing on the amount of solid growth (more or less than 50%), pattern of invasion and presence of necrosis. This system proved to be an independent prognostic factor and showed a better reproducibility(22), with a kappa for interobserver agreement reaching as much as 0.75.

Nevertheless, Scholten *et al.*, studying 800 patients from two different studies, found a  $k=0.39$  for the Lax system, and suggested a simpler 2-tiered method of grading (FIGO G1-2 vs. FIGO G3), reaching an agreement rate of 85% and a  $k=0.58$  and still keeping it prognostic significance(23). Considering the data of our study, as it showed a significant rate of interchange between G1 and G2 lesions, but a low rate of downgrading of G3 biopsies, it seems a good alternative to the existing FIGO system in use.

Other proposals to reduce the inaccuracy include the analysis by groups of specialist(14). Our analysis of the interobserver agreement support this suggestion, since we achieved high agreement rates comparing the two pathologists from our institution, both for tumor cell type (90.1%;  $k=0.772$ ) and FIGO grading (86.4%;  $k=0.776$ ). However, involving only gynecologic malignancies pathologists in the interpretation of endometrial carcinoma samples can be difficult to arrange in some countries.

## CONCLUSIONS

The best way to perform a preoperative evaluation of endometrial carcinoma is not yet defined. We suggest, as most of the previous studies, that surgical decisions based on a preoperative biopsy showing a G1 or G2 tumor should be made with caution, since the accuracy is not good and patients with high risk lesions may be at risk of being under staged. Informations like frozen section analysis and preoperative imaging evaluating tumor size and myometrial involvement should be associated to those data to allow a better individualization of the patient treatment. Different grading and subclassification systems must be tested to

reach better accuracy, as well as efforts must be made in order to enable more professionals specialized in the field of gynecologic malignancies pathology.

## 5. References

1. INCA. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. 2014 [06/05/2015]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
2. Howlander N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. SEER web site; 2015 [updated April 201507 abr 2015]; based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site.]. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012).
3. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(6):874-81. Epub 2013/05/01.
4. Announcements. *Gynecologic oncology*. 1989;35(1):125-7.
5. Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *The lancet oncology*. 2007;8(9):831-41. Epub 2007/09/04.
6. 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. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11-8. Epub 2008/02/29.
7. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16. Epub 2008/11/27.

8. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36. Epub 2008/12/17.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6):1506-19. Epub 2000/06/28.
10. 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;60(8 Suppl):2035-41. Epub 1987/10/15.
11. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, *et al*. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(3):609-15. Epub 2013/12/25.
12. 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. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(1):38-42. Epub 1995/07/01.
13. Leitao Jr MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, *et al*. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):244-8.
14. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology*. 2003;42(4):372-8. Epub 2003/03/26.
15. Nofech-Mozes S, Ismiil N, Dube V, Saad RS, Ghorab Z, Grin A, *et al*. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. *Obstetrics and gynecology international*. 2012;2012:414086. Epub 2012/04/13.

16. Obermair A, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, *et al.* Endometrial cancer: accuracy of the finding of a well differentiated tumor at dilatation and curettage compared to the findings at subsequent hysterectomy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1999;9(5):383-6.
17. Petersen RW, Quinlivan JA, Casper GR, Nicklin JL. Endometrial adenocarcinoma--presenting pathology is a poor guide to surgical management. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2000;40(2):191-4. Epub 2000/08/05.
18. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol*. 2010;63(5):410-5. Epub 2010/04/27.
19. Matsuo K, Opper NR, Ciccone MA, Garcia J, Tierney KE, Baba T, *et al.* Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(2):424-33. Epub 2015/01/09.
20. Leitao Jr MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, *et al.* Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2009;113(1):105-8.
21. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(4):1067-74. Epub 2002/04/18.
22. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with

favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(9):1201-8. Epub 2000/09/08.

23. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004;100(4):764-72. Epub 2004/02/11.

## TABLES

**Table 1 – Sample characteristics**

Characteristic	
Population (n)	166
Age (years) – mean $\pm$ SD	64.6 $\pm$ 10.6
Hormonal Status – n(%)	
Premenopausal	13 (7.8)
Postmenopausal	149 (89.7)
Unknown status	4 (2.4)
Place of diagnostic procedure – n(%)	
HCPA	135 (81.3)
Outside HCPA	31 (18.7)
Diagnostic Method – n(%)	n = 146
Endometrial aspirative biopsy	38 (26.0)
Dilation & curettage	34 (23.2)
Hysteroscopy with sampling	69 (47.2)
Others	5 (3.4)
Weight of the sample – n(%)	5.4g (0.5 – 67g) – n=116
< 3g	55/116 (47.4)
$\geq$ 3g	61/116 (52.6)
Time lapse biopsy-surgery – median (P25 – P75)	69.5 (41 – 118)
< 60 days	65 (40.6)
$\geq$ 60 days	95 (59.4)

**Table 2A – Distribution of tumor grading**

	Surgical specimen				Total
		G1	G2	G3	
Preoperative sample	G1	32	19	1	52
	G2	14	28	8	50
	G3	3	5	30	38
	Total	49	52	39	140

**Table 2B – Distribution of tumor cell type**

	Surgical specimen		Total	
	Endometrioid	Nonendometrioid		
Preoperative sample	Endometrioid	110	8	118
	Nonendometrioid	12	26	38
	Hyperplasia	9	1	10
	Total	131	35	166



**Table 3A – Agreement between biopsy and surgical specimen according to variables – tumor cell type**

	Kappa*	Concordância (%)	p**
Origem da amostra			0.270
HCPA	0.70	79.8%	
Não HCPA	0.85	90.3%	
Método			0.538
BE	0.64	76.3%	
DC	0.78	85.2%	
HSC	0.76	83.8%	
Peso da amostra			0.631
< 3g	0.78	85.1%	
≥ 3g	0.70	80.0%	
Intervalo Bx-Cx			0.580
< 60 dias	0.77	84.3%	
≥ 60 dias	0.69	79.5%	

\* kappa - p&lt;0,001

\*\*p &lt; 0,05

**Table 3B – Agreement between biopsy and surgical specimen according to variables – tumor grading**

Variáveis	Kappa*	Concordância (%)	p**
Origem da amostra			0.922
HCPA	0.45	63.4%	
Não HCPA	0.40	60.0%	
Método			0.460
BE	0.48	65.6%	
DC	0.54	69.2%	
HSC	0.35	56.4%	
Peso da amostra			<b>0.040</b>
< 3g	0.41	51.1%	
≥ 3 g	0.60	73.5%	
Intervalo Bx-Cx			0.580
< 60 dias	0.46	64.1%	
≥ 60 dias	0.37	58.2%	

\* kappa – p&lt;0,001

\*\*p &lt; 0,05

**Table 4 – Histological distribution of reevaluated samples**

Variables	Original report	Pathologist 1	Pathologist 2
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Tumor cell type</b>			
Endometrioid	67 (63,8)	74 (70,5)	69 (68,3)
Non endometrioid	32 (30,5)	29 (27,6)	30 (29,7)
Hyperplasia	6 (5,7)	2 (1,9)	2 (2,0)
<b>Tumor grading</b>			
I	31 (33,7)	39 (42,4)	41 (46,6)
II	30 (32,6)	17 (18,5)	9 (10,2)
III	31 (33,7)	36 (39,1)	38 (43,2)

**Table 5 – Interobserver agreement rates and *kappa* indexes**

	P0 vs. P1 ( <i>k</i> ) %	P0 vs. P2( <i>k</i> ) % Conc	P1 vs. P2 ( <i>k</i> ) % Conc
Cell type	0.549 79.0%	0.586 80.2%	0.772 90.1%
Grade	0.542 69.5%	0.502 67.0%	0.776 86.4%

*kappa* indexes – p<0,001

P0 – original report

P1 – Pathologist 1

P2 – Pathologist 2

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O carcinoma endometrial é doença de relevância na oncologia ginecológica. Apesar de sua incidência maior em países desenvolvidos, devido à obesidade crescente no Brasil e América Latina, é possível que haja um aumento em sua incidência em um futuro próximo. Com isso, faz-se necessário o aprimoramento do tratamento da doença, de modo a evitar tanto *over* quanto *undertreatment*.

Tem-se questionado o benefício da linfadenectomia como tratamento, já que diversas evidências sugerem ausência de impacto na sobrevida, contudo, sabe-se que as informações prognósticas fornecidas pela realização do estadiamento completo são importantes para estabelecer a necessidade de tratamento adjuvante. Como tumores de baixo grau em estadios iniciais têm um risco muito baixo de disseminação linfática, a definição sobre sua realização ou não pode ser feita com base, entre outras informações, nas características histopatológicas da amostragem endometrial pré-operatória, contanto que ela reflita com precisão as características da peça a ser removida na cirurgia.

Nossa avaliação demonstrou que em nossa instituição tem-se uma adequada acurácia no diagnóstico de uma lesão endometriode na avaliação pré-operatória, entretanto a definição do grau tumoral não demonstra a mesma característica. Assim como em parte significativa das publicações avaliando o assunto, a chance de uma lesão apresentada como G2 tratar-se de G3 na avaliação final da peça não é desprezível e corre-se o risco de realizar um subestadiamento baseando-se somente na biópsia endometrial. Pode-se obter melhores resultados buscando-se amostras em quantidades mais significativas, já que, como esperado, amostras maiores parecem refletir melhor a heterogeneidade dos tumores endometriais.

Desse modo, como levantado nas publicações avaliadas, decidir pela não realização do estadiamento completo com base somente nesta avaliação pré-operatória pode levar a um número significativo de casos que deixarão de se beneficiar de um possível tratamento adjuvante. Uma possibilidade é a associação desta informação pré-operatória com avaliação por anatomopatológico de congelação e, possivelmente, com exames de imagem pré-operatórios.

Espera-se que em breve novas avaliações em relação ao papel da linfadenectomia no tratamento do carcinoma endometrial tragam uma melhor definição se, de fato, a linfadenectomia não apresenta benefício terapêutico para nenhum paciente ou se há alguns perfis que terão impacto na sobrevida com o procedimento. Também há a perspectiva de que com o avanço das técnicas de biologia molecular surjam novos fatores a serem levados em consideração para individualização do tratamento de cada paciente, como os genes p53, p16 e bcl-2.