

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE**

**Prevalência dos Receptores
Hormonais, p53 e Ki-67 no
Adenocarcinoma Endometrióide do
Endométrio e sua Relação com as
Recidivas Tumoriais**

Autor: Karina Pederiva Mazzarino Bassols

Orientador: Professor Dr. Cláudio Galleano Zettler

Co-Orientador: Professor Dr. Gustavo Py Gomes da Silveira

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade de Ciência da Saúde de Porto Alegre como requisito para
obtenção do grau de Mestre em Patologia Experimental**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

2009

Ao Guilherme, meu amor, parceiro incondicional.

À Suzana Arenhart Pessini, conselheira, amiga e mãe teórica.

Aos meus pais, que sofrem calados minha ausência e vibram com minhas vitórias.

Meus exemplos de vida, de caráter e trabalho.

AGRADECIMENTOS

Às pacientes, que nos permitiram entrar em suas vidas, confiando em nossos cuidados, e contribuindo para a construção deste estudo.

Ao Prof. Cláudio Galleano Zettler, meu orientador, pela confiança e paciência com que me acolheu.

Ao Prof. Gustavo Py Gomes da Silveira, co-orientador e mestre querido, por me ajudar a alcançar meus objetivos e por me guiar através do caminho da Oncoginecologia.

À Prof. Suzana Arenhart Pessini, por ser um exemplo de mulher e de profissional, sem a qual este trabalho não teria sido concluído.

Aos médicos residentes de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa, entre os anos 1995 e 2007, que participaram do atendimento às pacientes.

À companheira e amiga Maria Cristina Barcellos Anselmi, por estar perto nos momentos mais difíceis, minha lealdade sempre.

À Rosalva Meurer e Terezinha Stein pela disponibilidade e atenção.

Às queridas amigas Mila Pontremoli Salcedo e Patrícia El Beitune, pelo carinho e incentivo.

Ao Dr. Guilherme Fagundes Bassols, pelo auxílio na formatação desta dissertação.

SUMÁRIO

1. Lista de abreviaturas	V
2. Lista de tabelas	VI
3. Introdução	1
4. Revisão da literatura	3
4.1. Epidemiologia	3
4.2. Etiologia e Fatores de Risco	5
4.3. Diagnóstico.....	8
4.4. Estadiamento e Tratamento	10
4.5. Seguimento	17
4.6. Fatores Prognósticos	17
4.6.1. Classificação patogenética.....	18
4.6.2. Estádio	19
4.6.3. Grau de Diferenciação e Invasão Miometrial	19
4.6.4. Tipo Histológico.....	20
4.6.5. Invasão do Espaço Linfovascular	23
4.6.6. Citologia Peritoneal	24
4.6.7. Invasão Cervical	24
4.6.8. Tamanho do Tumor	25
4.6.9. Perfil Imunoistoquímico	26
4.6.9.1. Receptores Hormonais.....	26
4.6.9.2. p53.....	28
4.6.9.3. Ki-67 (MIB-1).....	29
4.6.10. Variáveis Clínicas	30
5. Referências bibliográficas	32
6. Hipóteses	46
7. Objetivos	46
8. Justificativa	46
9. Artigo em Língua Portuguesa.....	48
10. Artigo em Língua Inglesa	69
11. Anexos	89

1. LISTA DE ABREVIATURAS

CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

D&C – Dilatação e Curetagem

EE – Espessura Endometrial

EUA – Estados Unidos da América

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

G – Grau de diferenciação histológica

G1 – Bem diferenciado

G2 – Moderadamente diferenciado

G3 – Pouco diferenciado ou Indiferenciado

GOG – Gynecologic Oncology Group

HNPCC - Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

IARC – International Agency for Research Cancer

IELV – Invasão do Espaço Linfovascular

IMC – Índice de Massa Corporal

IMQ – Imunoistoquímica

INCA – Instituto Nacional de Câncer

Ki-67 – Antígeno Nuclear Ki-67 ou MIB-1

NCI – National Cancer Institute

p53 – Proteína p-53

RE – Receptor de Estrogênio

RH – Receptores Hormonais

RP – Receptor de Progesterona

RR – Risco Relativo

SGO - Society of Gynecologic Oncologists

US-TV – Ultrassonografia Trans-vaginal

2. LISTA DE FIGURAS E TABELAS

2.1. Revisão da Literatura

Tabela 1: Prevalência do câncer de endométrio por raça/etnia

Tabela 2: Fatores de risco para o câncer de endométrio

Tabela 3: Estadiamento do câncer de endométrio (FIGO 1988)

Tabela 4: Estratificação do risco de doença metastática linfonodal

Tabela 5: Fatores prognósticos no câncer de endométrio

Tabela 6: Tipos histológicos de câncer de endométrio

2.2. Artigo

Tabela 1: Características clínicas e histopatológicas

Tabela 2: Característica Imunoistoquímica das Pacientes com Recidiva Tumoral

Tabela 3: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por Presença de Recidiva Tumoral

Tabela 4: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por Grau de Diferenciação Histológica

Tabela 5: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por Estádio Cirúrgico

3.INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a neoplasia mais comum do corpo uterino. É, atualmente, o câncer pélvico mais freqüente entre as mulheres dos países desenvolvidos, ocupando a quarta posição entre as neoplasias malignas mais freqüentes no sexo feminino, sendo superado, em freqüência, apenas pelas neoplasias de mama, cólon e pulmão (INCA,2009; NCI,2009). Nos países em desenvolvimento ele ocupa a segunda posição como câncer pélvico mais freqüente, sendo o câncer de colo uterino o mais freqüente nesta população. O comportamento alimentar, maior prevalência de obesidade e maior expectativa de vida dos países desenvolvidos ocidentais, explicam a maior prevalência do câncer de endométrio neste grupo de países (NCI,2009; IARC,2009).

A maioria dos casos incide após os 50 anos e a média de idade no momento do diagnóstico é de 63 anos, de acordo com dados norte-americanos (NCI, 2009).

Costuma cursar com bom prognóstico se comparado a outras neoplasias ginecológicas. Os últimos dados oficiais da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) mostram uma sobrevida global em 5 anos de 77,6% (Cresman, 2006).

Os casos de pior prognóstico estão relacionados, principalmente, ao estágio cirúrgico no momento do diagnóstico, idade da paciente, índice de massa corporal (IMC), raça, tipo histológico, grau de diferenciação histológica e invasão do espaço linfovascular. Marcadores tumorais ou biomarcadores parecem apresentar um papel relevante para a avaliação prognóstica destas pacientes. Dentre eles se destacam os receptores hormonais (receptores de estrogênio e progesterona) que, quando positivos, indicam melhor prognóstico e o p53 e o Ki67, que estão relacionados a mau prognóstico e tipos histológicos mais agressivos (Doll, 2008).

Poucos estudos brasileiros contribuem com as estatísticas mundiais, sobre a relevância destes marcadores no câncer de endométrio, sendo a maioria dos dados de pacientes norte-americanas, européias ou asiáticas. No desejo de contribuir com a melhor compreensão desta doença, que avança a cada ano em nosso país, surgiu a idéia deste estudo, que visa verificar a prevalência destes biomarcadores nas pacientes com adenocarcinoma endometrióide do endométrio atendidas pelo Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, e verificar o perfil imunohistoquímico das pacientes que evoluíram com recidiva da doença.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Epidemiologia

A partir da década de 70 houve aumento importante da prevalência mundial do câncer de endométrio, provavelmente relacionado ao aumento da expectativa de vida feminina, aumento da obesidade populacional, aumento do uso de estrogênio em mulheres na pré e pós-menopausa e diminuição da incidência de câncer de colo uterino, devido à prevenção secundária (Rose,1996).

A incidência mundial de câncer do corpo uterino é em torno de 6,5 casos/100.000 mulheres/ano. Nos países desenvolvidos estes índices atingem 13,6 casos/100.000 mulheres/ano e nos países em desenvolvimento a média de incidência fica em torno de 3 casos/100.000 mulheres/ano (IARC, 2009).

Nos Estados Unidos da América (EUA) é a 4ª neoplasia maligna mais freqüente na mulher, ocupando o primeiro lugar dentre os tumores pélvicos. A prevalência nos EUA, no ano de 2006 foi de 572.603 e estima-se para 2009 o diagnóstico de 42.160 novos casos, 23,3casos/100.000 mulheres (NCI, 2009).

O câncer de endométrio é mais prevalente em mulheres de raça branca ou negra, e menos comum em pacientes hispânicas e asiáticas.

Tabela 1: prevalência do câncer de endométrio por raça/etnia

RAÇA / ETNIA	PREVALÊNCIA
TODAS RAÇAS	23,3/100.000
BRANCA	24,2/100.000
NEGRA	20,3/100.000
ASIÁTICA	16,8/100.000
HISPÂNICA	17,8/100.000

Tabela adaptada NCI

Nos países em desenvolvimento o câncer de colo uterino continua sendo a neoplasia pélvica maligna mais freqüente, contando com 16,6/100.000 casos novos

a cada ano, contra 2,5/100.000 de câncer de endométrio. Na Colômbia houve aumento da incidência desta neoplasia nos últimos anos, o que parece ser uma tendência entre os países em desenvolvimento, na medida em que aumenta a expectativa de vida de suas populações. Em Cali (Colômbia), no ano de 1997, havia 5 casos de câncer de endométrio a cada 100.000 mulheres. Em 2007 este número aumentou para 5,9 casos/100.000 mulheres (IARC,2009).

No Brasil não existem dados oficiais registrados pelo INCA, devido à notificação não obrigatória de seu diagnóstico e à confusão no momento do preenchimento de prontuários e atestados de óbito, gerada pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), que apresenta dois possíveis códigos para o diagnóstico: C-54 para câncer de Endométrio e C-55 para câncer de útero não especificado (Pessini, 2008).

Dados regionais da cidade de São Paulo mostraram incidência de 7,4/100.000 mulheres no ano de 2007 (IARC,2009). Segundo registros do Hospital Santa Rita, Centro de Câncer do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, o câncer de endométrio é o 4º mais freqüente entre as pacientes atendidas pela instituição, após mama, colo uterino e pele num levantamento de dados do ano de 1997-2001 (Zelmanowicz,2006).

A mortalidade mundial por câncer de endométrio varia 1 a 2,5 mortes/100.000 mulheres/ano. No Brasil, está em torno de 1,6 mortes/100.000 mulheres/ano. O prognóstico é animador quando comparado aos dados de mortalidade por câncer de colo uterino, 10,2/100.000, e ovário, 3,3/100.000 (IARC, 2009).

A neoplasia endometrial é mais freqüente em mulheres no período peri e pós-menopausa, cerca de 80% dos casos encontra-se na faixa etária entre 55 e 75 anos.

A média de idade no momento do diagnóstico nos Estados Unidos é de 63 anos e apenas 7,5% das pacientes têm idade inferior a 44 anos.

No Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Porto Alegre, a média de idade no momento do diagnóstico é de 63,3 anos. Na faixa entre 60 e 69 anos encontram-se a maioria das pacientes tratadas neste serviço, 41,7%. A média de idade no momento da morte é de 73 anos e a faixa etária com o maior número de mortes é entre 75 e 84 anos (Pessini, 2007).

4.2. Etiologia e Fatores de Risco

A etiopatogenia do câncer de endométrio ainda não é bem compreendida. A maioria dos casos é esporádica, associada à exposição prolongada ao estímulo estrogênico na ausência de contraposição progesterônica. Assim sendo, mulheres nulíparas, com anovulação crônica não induzida, menarca precoce ou menopausa tardia, usuárias de estrogênio terapia não conjugada a progestogênios ou com tumores produtores de estrogênio, pertencem ao grupo de risco aumentado para câncer de endométrio (Abrão, 2006; Jongen, 2002; Pessini, 2008).

Alguns autores sugerem que o carcinoma endometrial origine-se de uma lesão pré-maligna, provavelmente desencadeada pelo estímulo estrogênico. A neoplasia intra-epitelial endometrial ou hiperplasia endometrial com atipias tem um importante potencial de transformação maligna. Pacientes diagnosticadas com este tipo de lesão endometrial podem evoluir para câncer de endométrio em 25% das vezes e devem ser tratadas prontamente, sendo a histerectomia total sem anexectomia o procedimento padrão (Pessini, 2008).

Os principais fatores de risco para o carcinoma de endométrio estão listados na tabela 2:

Menopausa após os 52 anos de idade
Obesidade
Nuliparidade e gordura predominante na parte superior do corpo (obesidade central ou “em maçã”)
Diabete mellitus
Cor branca
Nível sócio-econômico elevado
Moradora urbana
Estresse
Dieta rica em gordura animal
Uso de estrogênio sem progestogênio
Ciclos anovulatórios; Síndrome dos ovários policísticos
Tumor produtor de estrogênio
Usuárias de tamoxifeno
Usuárias de drogas de ação estrogênica, como digitálicos
Hiperplasia endometrial ou pólipos endometrial progressivos
História familiar positiva e história pessoal ou familiar de câncer de mama, colon, ovário
Irradiação prévia

Tabela 2: Fatores de risco para o câncer de endométrio (adaptado de Pessini, 2008).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, alguns merecem destaque pela sua importância e prevalência em nossa população.

4.2.1. Obesidade

A obesidade é o principal fator de risco independente. Mulheres obesas têm risco aumentado em 5 vezes para o desenvolvimento de câncer de endométrio, principalmente aquelas com índice de massa corporal (IMC) maior de 35kg/m² (Austin 1991). O aumento no risco é justificado pelo aumento da conversão periférica de androgênios em estrogênios, estimulando a hiperplasia do tecido endometrial devido a grande quantidade de estrogênio disponível (Austin, 1991; Fader, 2009).

4.2.2. Estrogênios exógenos e Tamoxifeno

O uso indiscriminado de estrogênio terapia sem oposição de agentes progestogênicos na década de 70 teve grande impacto no aumento da prevalência do câncer de endométrio em todo mundo. Estudos comprovaram esta associação, demonstrando um aumento de 4 a 5 vezes no risco de desenvolver câncer de

endométrio em mulheres usuárias de estrogênio sem oposição progestogênica (Mack, 1976; Weiderpass, 1999). O problema foi facilmente resolvido com a conjugação de agentes progestogênicos que causam a supressão do crescimento endometrial ao competirem com o estrogênio nos receptores endometriais (Tsen, 1975).

O uso do tamoxifeno também merece destaque. A droga, que até hoje é largamente utilizada como hormonioterapia para o tratamento do câncer de mama, tem efeito pró-estrogênico no endométrio (apesar de seu efeito anti-estrogênico no tecido mamário). Literatura sobre o assunto apresenta números entre 2,2 e 7,5 de risco relativo para câncer de endométrio (Fornander, 1989; Gal, 1991).

4.2.3. Diabetes mellitus

Uma metanálise publicada em 2007 demonstrou que pacientes diabéticas tem um risco relativo (RR) de 2,1 de desenvolver câncer de endométrio. Estudos mais antigos demonstram a associação com valores de RR que variam entre 2,1 e 3,1 (Friberg, 2007; Parazzini, 1999).

4.2.4. Fatores genéticos e familiares

Somente 5 a 10% das pacientes com câncer de endométrio desenvolvem a neoplasia devido à alterações genéticas. A Síndrome Lynch II, também conhecida como Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC), é a mais freqüente e a mais estudada. A HNPCC apresenta grande importância clínica, pois suas portadoras têm um risco cumulativo de desenvolver câncer de endométrio em torno de 50 a 70% ao longo da vida, dependendo do tipo de mutação genética que a paciente carrega (Meyer, 2009).

4.3. Diagnóstico

Geralmente o câncer de endométrio não apresenta quadro florido de sinais e sintomas. O sangramento uterino anormal é o principal sinal clínico e costuma estar presente mesmo nos estádios iniciais. Em torno de 89% dos casos de câncer de endométrio apresentam sangramento uterino anormal e por isso, qualquer sangramento uterino no período pós-menopausa ou sangramento uterino aumentado na peri-menopausa devem ser investigados a fim de afastar a hipótese de doença maligna ou pré-maligna do endométrio (Abrão, 2006).

Outros sintomas, como drenagem de secreção purulenta e piometra são achados raros. Massa pélvica ou abdominal, e presença de ascite estão relacionadas a estádios mais avançados da doença (Pessini,2008).

A probabilidade de que um sangramento na pós-menopausa seja causado por câncer de endométrio é de 9% para mulheres com 50 anos. Essa probabilidade aumenta diretamente com a idade da paciente, chegando a 60% para pacientes com mais de 80 anos (Abrão, 2006).

O diagnóstico definitivo é realizado através da análise anatomopatológica do endométrio. Inúmeros estudos foram realizados a fim de definir o método mais acurado para obter uma amostra endometrial capaz de diagnosticar a doença na maioria dos casos. Existem três técnicas principais para adquirir uma amostra do tecido endometrial:

1. Biópsia dirigida por histeroscopia.
2. Biópsia às cegas – os dois instrumentos mais populares para realizar este tipo de biópsia são a pipelle e a cureta de Novak.
3. Dilatação e curetagem (D&C).

Indiscutivelmente a biópsia dirigida por histeroscopia representa o exame padrão-ouro para o diagnóstico desta neoplasia. O exame pode ser realizado em caráter ambulatorial e, geralmente, sem anestesia. Permite a visualização completa da cavidade uterina e a realização da biópsia no local exato da alteração endometrial. No entanto, o custo elevado e a necessidade de um profissional treinado são fatores limitantes para seu uso. Este exame possui sensibilidade de 86,4% e especificidade de 99,2%. A chance de uma paciente ter câncer de endométrio com biópsia negativa guiada por histeroscopia é de 0,6% (Clark, março, 2002).

Um estudo multicêntrico com 6.466 pacientes demonstrou uma prevalência de 0,2% de carcinoma endometrial em pacientes na pré-menopausa e 2,7% na pós-menopausa, em mulheres que foram submetidas à histeroscopia (Viscomi, 2002). Dois estudos semelhantes, realizados no Serviço de Ginecologia da Santa Casa, demonstraram prevalência de 12% e 7,07% (Almeida, 2002; Pessini, 2007).

A biópsia às cegas é aceita como passo inicial da investigação. Quando a paciente apresenta uma boa permeabilidade do orifício cervical interno, o exame é de fácil execução e baixo custo. Este exame apresenta acurácia de 90 a 95% (Pessini, 2008). Em alguns estudos as taxas de falso negativos podem chegar a 32% (Clarck, outubro, 2002).

Com taxas de falso negativo menores do que a biópsia às cegas, em torno de 10%, a D&C é um exame que permite a amostragem de toda cavidade endometrial, no entanto necessita de anestesia para sua realização, além de apresentar risco de perfuração uterina em tumores avançados (Clarck, outubro, 2002).

Os métodos de imagem podem auxiliar na seleção das pacientes a serem submetidas à amostragem endometrial. A ultrassonografia trans-vaginal (US-TV)

representa o exame de maior custo-efetividade no auxílio do diagnóstico do câncer de endométrio. Através dele é possível avaliar a aparência do tecido endometrial, se homogêneo, heterogêneo ou cístico, sua espessura e se há destruição da linha endometrial (Fleischer, 1986; Hann, 1986). Dentre estes parâmetros o mais valioso e mais estudado é sem dúvida a espessura endometrial (EE). O ponto de corte para EE em mulheres na pós-menopausa é de 5 mm. Valores iguais ou superiores a 5 mm apresentam sensibilidade de 96% para câncer de endométrio, no entanto a EE média das pacientes com câncer de endométrio é em torno de 27mm (Karlsson,1995; Smith-Bindman, 1998).

A US-TV, também pode ser usada como método de rastreamento do câncer de endométrio em pacientes assintomáticas, mas não há evidências de custo-efetividade para a população em geral. Pode ser realizada anualmente em pacientes que apresentem alto risco para câncer de endométrio (usuárias de tamoxifeno, exposição prolongada à estrogênios exógenos ou endógenos sem contraposição de progestogênios, obesas e diabéticas), e deve ser realizado a cada 6-12 meses em pacientes com síndrome HNPCC suspeita ou confirmada (Rijcken,2003; Quinn, 2003; Sonoda, 2006).

4.4. Estadiamento e Tratamento

Atualmente o estadiamento do câncer de endométrio é cirúrgico, reservando-se o estadiamento clínico para os casos inoperáveis ou para pacientes sem condições clínicas para o procedimento. O sistema de estadiamento mais utilizado foi estabelecido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) na reunião do Comitê de Ginecologia Oncológica no Rio de Janeiro, em outubro de 1988 e está representado na tabela abaixo (Benedet, 2006).

Tabela 3: Estadiamento do câncer de endométrio (FIGO 1988)

Estádio Ia	Tumor limitado ao endométrio
Estádio Ib	Invasão inferior a metade do miométrio em espessura
Estádio Ic	Invasão igual ou superior a metade do miométrio em espessura
Estádio IIa	Envolvimento glandular endocervical
Estádio IIb	Invasão do estroma cervical
Estádio IIIa	Tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou os anexos e/ou citologia peritoneal positiva
Estádio IIIb	Envolvimento vaginal (metástases ou extensão direta)
Estádio IIIc	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou lomboaórticos
Estádio Iva	Invasão tumoral da bexiga e/ou intestino grosso
Estádio Ivb	Metástases à distância, incluindo linfonodos intra-abdominais e/ou inguinais

O sistema de estadiamento visa avaliar o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão miometrial e cervical, e analisar as estruturas adjacentes, bem como os ovários e os linfonodos retroperitoneais. A cirurgia de estadiamento padrão recomendada pela FIGO compreende:

1. Incisão abdominal mediana;
2. Coleta de citologia peritoneal abdominal e pélvica;
3. Inventário da cavidade abdominal, visual e palpatório, do omento, fígado, fundos de saco, anexos uterinos, áreas de linfonodos pélvicos e para-aórticos;
4. Histerectomia total extra-fascial com salpingo-ooforectomia bilateral e abertura do útero para avaliar extensão miometrial e localização do tumor;
5. Linfadenectomia pélvica e para-aórtica.

A cirurgia de estadiamento é também o tratamento primário do câncer de endométrio, por isso é alvo de grandes discussões ao redor do mundo, principalmente relacionadas à extensão da linfadenectomia e a via de acesso cirúrgico (laparotômica x laparoscópica x vaginal).

Fatores como idade, condições clínicas e localização do tumor podem modificar o plano cirúrgico padrão. Pacientes com doença restrita ao corpo do útero (estádio I) podem ser submetidas a procedimentos mais conservadores, caso sejam portadoras de condições clínicas ou dificuldades anatômicas que contra-indiquem o procedimento cirúrgico padrão. A histerectomia com salpingo-ooforectomia via vaginal é uma opção para pacientes idosas ou obesas, pois diminui o tempo cirúrgico e o risco de sangramento (Susini, 2005; Tozzi, 2005).

O tratamento videolaparoscópico em pacientes com estágio I clínico apresenta taxas de sobrevida e recorrência similares às do tratamento por via laparotômica. Apesar dos bons resultados, ainda é considerado tratamento experimental, pois faltam dados sobre resultados nos estádios mais avançados. No que diz respeito ao inventário da cavidade e à linfadenectomia, os resultados são equivalentes ao realizado pela via laparotômica, tendo como vantagem menor número de complicações e melhor recuperação pós-operatória (Amant, 2007; Palomba, 2008).

A histerectomia radical (cirurgia de Wertheim-Meigs) com salpingo-ooforectomia é a opção terapêutica para o estágio II (comprometimento do colo uterino), caso seja possível seu diagnóstico na avaliação pré-operatória (Benedet, 2006).

Embora integre o estadiamento recomendado pela FIGO, a linfadenectomia permanece controversa. A simples palpação dos linfonodos pélvicos e para-aórticos

é considerada, por muitos autores, como adequada no estadiamento de tumores bem diferenciados e restritos ao útero. Deve-se ressecar todos os linfonodos de tamanho aumentado ou suspeitos de comprometimento tumoral (Bernardini, 2009). Estudo multicêntrico, realizado nos EUA, demonstrou não haver diferença de sobrevida total ou sobrevida livre de doença em pacientes submetidas ao estadiamento cirúrgico com e sem linfadenectomia. No estudo foram randomizadas 704 pacientes em cada grupo, estas pacientes foram seguidas por um tempo mínimo de 24 meses, no total houve 251 mortes/recidivas, sendo a maioria delas pertencentes ao grupo submetido a cirurgia padrão associada a linfadenectomia (144 pacientes) (ASTEAC study group, Kitchener, 2009).

Amostragem seletiva dos linfonodos é prática bastante comum em alguns centros, mas tem valor duvidoso quando empregada de rotina. A linfadenectomia completa é mais comumente empregada em casos de alto risco para doença metastática e está associada a aumento da morbidade cirúrgica (Berclaz, 1999). Creasman em 1987 estratificou o risco de doença metastática em linfonodos de acordo com o grau de diferenciação do tumor, invasão miometrial e presença de citologia peritoneal positiva (Creasman, 1987 – Tabela 4).

Tabela 4: Estratificação do risco de doença metastática linfonodal

Nível de Risco	Metástase em linfonodos Pélvicos / Para-aórticos
Baixo risco: Estádio Ia G1	0% / 0%
Risco intermediário: Estádios Ia G2 e G3, e Ib qualquer G	3-6% / 2%

Alto risco: Estádios Ic qualquer G, estádios II e III	18-61% / 8-30%
--	----------------

G: Grau histológico.

Adaptado de Creasman, 1987.

No serviço de ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre fazem parte do protocolo de estadiamento do câncer de endométrio: coleta de citologia peritoneal, inventário da cavidade abdominal, histerectomia total extrafascial com anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e lombo-aórtica – em forma de amostragem ou sistemática de acordo com a avaliação de risco realizada no pré e trans-operatório (avaliação caso a caso). A omentectomia pode ser associada ao estadiamento cirúrgico caso a paciente seja portadora de câncer endometrial com tipo histológico de comportamento agressivo, como o seroso-papilífero e o de células claras (Pessini, 2008).

O tratamento primário para o câncer de endométrio é a pan-histerectomia com anexectomia bilateral, a linfadenectomia permanece controversa em relação aos benefícios terapêuticos e deve ser realizada com intuito diagnóstico e prognóstico, como já discutido anteriormente. É tratamento exclusivo para pacientes com baixo risco de doença à distância (adenocarcinoma estágio Ia, G1), uma vez que a sobrevida para estas pacientes é superior a 90% em 5 anos (FIGO, 2009).

Para todas as pacientes com risco intermediário ou alto risco para metástase a terapêutica adjuvante deve ser empregada.

A radioterapia é o principal tratamento adjuvante do câncer de endométrio e tem papel fundamental no controle das recidivas. Obrigatoriamente deve ser realizada após a cirurgia, salvo em casos de tumores inoperáveis. O uso da radioterapia adjuvante está relacionado com a diminuição dos casos de recidiva pélvica, porém não apresenta impacto sobre a sobrevida global. Pacientes no

estádio I devem ser submetidas a radioterapia se portadoras de fatores de risco (tumores G3, invasão do espaço linfovascular e tipos histológicos que não o adenocarcinoma endometrióide), nestes casos pode-se realizar tanto a braquiterapia exclusiva quanto a braquiterapia associada a teleterapia pélvica. Pacientes diagnosticadas com estágio II ou maior devem sempre ser submetidas a tele e braquiterapia adjuvantes (ASTEC study group, Blake, 2009).

A hormonioterapia é indicada como tratamento paliativo, e indicada a pacientes com recidiva tumoral ou doença metastática. O tratamento consiste na administração diária de progesterona sintética, acetato de medroxiprogesterona 200mg/d, dose esta, que demonstrou melhor resposta terapêutica com menores efeitos adversos (Polyzos, 2006). A resposta terapêutica é muito variada na literatura e é dependente das características do tumor, havendo benefício reconhecido em pacientes com tumores bem diferenciados e com receptores hormonais positivos. Taxas de regressão da doença de até 37% em pacientes com tumores G1 e receptores hormonais positivos são relatadas, contra apenas 9% de regressão em tumores G3 e receptores hormonais negativos. A média de sobrevida para pacientes submetidas a este tratamento é de 7 a 12 meses. Os principais efeitos adversos são: o tromboembolismo, alterações gastrintestinais, sonolência e fadiga (Carey, 2006). Uma metanálise publicada em 2008 reuniu pesquisas sobre o uso da hormonioterapia em pacientes com estágio I de câncer de endométrio, concluindo que pacientes em estágio inicial não apresentam nenhuma indicação para o uso de hormonioterapia, uma vez que não houve diferença nas taxas de sobrevida global, recorrência ou sobrevida livre de doença em relação às pacientes tratadas apenas com cirurgia padrão (Gien, 2008).

A quimioterapia com doxorubicina associada à cisplatina é o tratamento padrão para pacientes com recidiva tumoral ou estádios avançados da doença. Vários estudos importantes demonstraram que a associação destas drogas apresenta melhores taxas de regressão tumoral quando comparada à administração de uma das drogas isoladamente. Apesar da presença de regressão do tumor com a administração da quimioterapia adjuvante, a maioria dos estudos não demonstra impacto do deste tratamento na sobrevida global (Amant, 2007; Hogberg,2008).

A associação de uma terceira droga ao esquema quimioterápico tem apresentado resultados animadores. O paclitaxel parece aumentar o tempo de sobrevida global, no entanto há aumento importante da toxicidade e a decisão de incluí-lo no tratamento deve ser tomada em conjunto com a paciente. Dentre os principais efeitos, a neurotoxicidade é o mais comum (Greven, 2006).

Em 2006, Ayoub e col. publicaram um estudo randomizado comparando o tratamento com quimioterapia isolada e quimioterapia associada à hormonioterapia. Os resultados apontaram para melhores taxas de sobrevida e de resposta tumoral no grupo da quimioterapia associada a hormonioterapia. (Ayoub,1988)

4.5. Seguimento

Conforme o protocolo de seguimento adotado pelo Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre as pacientes são reavaliadas a cada 3 meses no primeiro ano após tratamento primário, a cada 6 meses no segundo ano e após anualmente até completar 5 anos de seguimento (Pessini,2008).

Em todas as visitas as pacientes são questionadas quanto a sinais e sintomas que possam sugerir recidiva da doença como: emagrecimento, inapetência, cansaço, dor, tosse, dispnéia e confusão mental. São submetidas, também, a exame ginecológico completo e coleta de citologia do fundo de saco vaginal.

Radiografia de tórax e ecografia abdominal total são realizadas anualmente.

4.6. Fatores Prognósticos

O câncer de endométrio costuma cursar com bom prognóstico na maioria dos casos. A cada três anos a FIGO promove a publicação do *Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*, que reúne dados sobre o tratamento e prognóstico do câncer ginecológico em vários centros mundiais. A última publicação, em novembro de 2006, relata uma taxa de sobrevida total de 80% em 5 anos contra 77,6% da publicação anterior, demonstrando um padrão de aumento da sobrevida para as pacientes com câncer de endométrio (Creasman, 2006).

Múltiplos fatores estão envolvidos no prognóstico do câncer de endométrio. Podemos organizá-los em variáveis histopatológicas e variáveis clínicas, listadas na tabela 5.

Tabela 5: Fatores prognósticos do câncer de endométrio

FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO
VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS
Estádio
Grau de diferenciação histológica e invasão miometrial
Tipo histológico
Invasão do espaço linfovascular
Citologia peritoneal
Invasão cervical
Tamanho do tumor
Perfil imunoistoquímico

VARIÁVEIS CLÍNICAS

Idade e menopausa

Índice de massa corporal (IMC)

Raça

4.6.1. *Classificação patogenética*

Em 1983, Bokhman sugeriu uma classificação que dividia as pacientes com câncer de endométrio em 2 grupos. De acordo com achados histopatológicos e fatores genético-ambientais, ele identificou 2 tipos distintos de carcinoma endometrial, que diferiam em comportamento e prognóstico (Bokhman, 1983).

Tipo 1: mulheres mais jovens, abaixo dos 60 anos, na perimenopausa e com história de exposição prolongada ao estrogênio (nuliparidade, menopausa tardia, anovulação crônica). Tumores bem diferenciados e ricos em receptores de estrogênio e progesterona. Geralmente o tipo histológico é o adenocarcinoma endometrióide, apresentando, em geral, um melhor prognóstico.

Tipo 2: mulheres que encontram-se na pós-menopausa, com idade mais avançada em relação ao tipo 1 e sem história de hiperestrogenismo. Tumores indiferenciados ou de tipos histológicos que não o endometrióide e pobre em receptores hormonais. As pacientes que fazem parte deste grupo estão associadas a baixos índices de sobrevida e mau prognóstico em geral.

4.6.2. *Estádio*

O estágio no momento do diagnóstico é sem dúvida o fator prognóstico de maior importância para as pacientes com câncer de endométrio. As altas taxas de sobrevida em 5 anos (80%), são justificadas pelo fato de que 71% das pacientes, encontram-se no estágio I no momento do diagnóstico, ou seja, a doença é restrita ao corpo do útero (Creasman,2006; Fung-kee-fung, 2006).

Quando estratificamos os casos pelo estadiamento percebe-se uma queda importante da sobrevida conforme aumenta o estágio da doença. De acordo com o Annual Report da FIGO a sobrevida em 5 anos para o estágio I é em torno de 90%, caindo para 25% no estágio IV (Amant, 2005; Creasman, 2006; Havrilesky, 2009).

Um estudo retrospectivo com 291 pacientes demonstrou taxas de recidiva da doença em 5% das pacientes no estágio I, 14% no estágio II, 21% no III e 50% no IV (Goudge, 2004). Outro estudo evidenciou que apenas 58% das pacientes no estágio III não apresentaram recidivas durante um seguimento de 5 anos (Hoekstra, 2009).

4.6.3. Grau de diferenciação histológica (G) e invasão miometrial

Os adenocarcinomas endometrióides são estratificados de acordo com o grau de diferenciação celular, sendo classificados em bem diferenciados ou G1 (menos de 6% das células com padrão sólido, não-escamoso e não morular), moderadamente diferenciados ou G2 (entre 6% e 50% das células com padrão sólido, não-escamoso e não morular) e indiferenciados ou G3 (mais de 50% das células com padrão sólido, não-escamoso e não morular) (Benedet, 2006).

O grau de diferenciação é um fator prognóstico independente muito importante. Quanto mais diferenciado o tumor, melhores as chances de sobrevida e menores as taxas de recorrência. A sobrevida em 5 anos para o adenocarcinoma no estágio I é de 92,9% para tumores G1, 89,9% para tumores G2 e apenas 78,9% para tumores G3. Todos os estágios apresentam este padrão de decréscimo na sobrevida enquanto aumenta a desordem arquitetural das células neoplásicas (Creasman, 2006).

A profundidade de invasão miometrial é classificada em 3 níveis de penetração: ausência de invasão miometrial, até 50% de invasão miometrial, e mais

de 50% de invasão miometrial. Ela está relacionada ao aumento do número de recorrências e maiores chances de comprometimento linfonodal. A presença de metástases em linfonodos pode ocorrer em torno de 6% das pacientes com invasão miometrial inferior a 50% da espessura miometrial total. Já em pacientes com mais da metade da espessura miometrial comprometida, a doença linfonodal ocorre em 36,1% dos casos (Creasman,2006).

4.6.4. Tipo Histológico

O câncer de endométrio é classificado de acordo com a linha de diferenciação seguida pela célula neoplásica, cada qual com padrão de comportamento próprio, podendo ser mais ou menos agressivo. A classificação dos tipos histológicos do câncer de endométrio encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 6: tipos histológicos de câncer de endométrio

Tipo histológico
Adenocarcinoma endometrióide: -habitual -papilar ou viloglandular -secretor -com diferenciação escamosa
Adenocarcinoma mucinoso
Adenocarcinoma seroso-papilífero

Adenocarcinoma de células claras
Carcinoma escamoso
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma misto

Adenocarcinoma endometrióide: é tipo histológico mais comum, representando 60% a 80% dos casos de câncer de endométrio. É composto por estruturas glandulares ou sólidas semelhantes às células endometriais. Em geral é o tipo histológico menos agressivo e de melhor prognóstico, aproximadamente 90% de sobrevida em 5 anos (Wilson,1990). Uma variante importante é o adenocarcinoma endometrióide com diferenciação escamosa, assim designada, por apresentar em sua arquitetura áreas focais de epitélio escamoso. De acordo com as características das células escamosa, este tumor pode ser dividido em adenoacantoma (componente escamoso de aspecto benigno) ou carcinoma adenoescamoso (componente escamoso de aspecto maligno). A avaliação do componente escamoso é fundamental, uma vez que o carcinoma adenoescamoso tem um comportamento mais agressivo quando comparado ao adenoacantoma. Apesar desta particularidade, o fator mais importante para previsão do prognóstico é o grau de diferenciação do componente do componente glandular (G1, G2 ou G3) (Zaino, 1991).

Adenocarcinoma seroso-papilífero: compreende 5% a 10% de todas as neoplasias malignas do endométrio. É caracterizado pela presença de corpúsculos psamomatosos, tendo uma arquitetura histológica muito semelhante a do carcinoma seroso-papilífero do ovário. Costuma apresentar comportamento agressivo e mau prognóstico, sendo responsável por 40% das mortes por câncer de endométrio.

Estima-se que a sobrevida em 5 anos para pacientes no estágio I seja em torno de 60% (Crum, 2000; Hendrickson, 1994; Mendivil, 2009).

Adenocarcinoma de células claras: contribui com 4% dos casos de câncer de endométrio. Apresenta pior prognóstico quando comparado com o adenocarcinoma endometrióide, sendo responsável por 8% das mortes causadas por esta neoplasia. As recidivas costumam ser freqüentes, e cerca de 50% delas ocorrem nos primeiros 3 anos após o tratamento. A sobrevida em 5 anos é de 79% nos estádios iniciais e apenas 21% nos estádios III e IV (Christopherson, 1982; Crum, 2000; Hendrickson, 1994).

Adenocarcinoma mucinoso é encontrado em 0,5% a 6% dos casos e raramente como tipo histológico único no tumor. É caracterizado pela presença de células mucossecretoras e em anel de sinete, muito semelhantes à histologia do carcinoma de endocérvice uterina. Seu diagnóstico exige esta diferenciação, que é auxiliada pelo perfil imunistoquímico da neoplasia. Devido a sua raridade existem poucos dados prognósticos, acredita-se que apresente comportamento semelhante ao adenocarcinoma endometrióide bem diferenciado (Abrão, 2006).

Carcinoma escamoso ou epidermóide é um tipo histológico muito raro. Sua freqüência é de cerca 0,5% de todos os casos de câncer de corpo uterino. Para ser considerado como originado do endométrio não pode haver conexão do tumor com as células escamosas da cérvice uterina. Devido a sua raridade, não existem dados precisos em relação à recorrência e sobrevida, mas costuma ser muito agressivo (Pessini, 2008).

Carcinoma indiferenciado é uma forma rara de tumor endometrial. Não apresenta arquitetura celular caracteristicamente glandular ou escamosa. Este tumor costuma ser agressivo e seu prognóstico bastante desfavorável.

Carcinoma misto é composto por dois ou mais dos tipos histológicos mencionados anteriormente. Cada componente deve ocupar pelo menos 10% do tumor. O prognóstico depende dos tipos histológicos envolvidos (Abrão, 2006).

4.6.5. Invasão do espaço linfovascular (IELV)

Apesar de não ser reconhecido pela FIGO como fator prognóstico, alguns estudos demonstram associação com metástases em linfonodos e mau prognóstico de pacientes em estádios iniciais. A prevalência da IELV é em torno de 25% considerando-se todos os estádios. Um estudo demonstrou que esta prevalência é menor em pacientes no estágio Ia e Ib, cerca de 12%. Neste estudo, pacientes que não tinham IELV não apresentaram recidivas em seguimento de 5 anos, enquanto 60% das pacientes com IELV morreram devido à recorrência da neoplasia (Briet, 2005; Hanson, 1985; O'Brien, 2009).

A associação com tumores pouco diferenciados (G3) e invasão miometrial profunda já foi comprovada, e pode estar relacionada com o pior prognóstico dos casos em estádios iniciais (De Gois, 1993; Stefansson, 2004).

4.6.6. Citologia peritoneal

A presença de células neoplásicas na cavidade peritoneal (citologia peritoneal positiva) pode ocorrer em 11% dos casos de câncer de endométrio (Whetington, 2009). A associação entre citologia peritoneal positiva e presença de doença extra-

uterina, como metástases em linfonodos para-aórticos e omento, é bem documentada (Taskiran, 2006).

Apesar da dificuldade em provar sua importância como fator prognóstico independente, observa-se que pacientes com citologia peritoneal positiva (estádio IIIA1) tem sobrevida em 5 anos semelhante àquelas com invasão da serosa uterina ou metástases em anexos uterinos (estádio IIIA2), 68% e 62%, respectivamente, índices menores do que a sobrevida geral para câncer de endométrio (77,6%) (Havrilesky, 2007).

Em publicação recente da *Society of Gynecologic Oncologists* (SGO), foi possível identificar um grupo de pacientes que apresentava bom prognóstico mesmo com citologia peritoneal positiva. Pacientes com doença restrita ao útero, sem invasão miometrial e tumor bem diferenciado, apresentaram baixas taxas de recidiva, apenas 4,2% em um acompanhamento médio de 4,4 anos (Havrilesky, 2009).

4.6.7. Invasão cervical

Cerca de 10% dos casos de câncer de endométrio apresentam invasão cervical no momento do estadiamento cirúrgico. Pacientes em estágio II (invasão glandular IIA ou estromal IIB) apresentam índices de sobrevida inferiores às do estágio I, 78,3% em 5 anos contra 89,6%, respectivamente. Apesar da evidente associação com pior prognóstico, ainda não é possível determinar se a invasão cervical pode ser considerada como fator prognóstico independente (Orezolli, 2009).

Alguns estudos demonstraram que o estágio II está associado a tumores G3 e presença de invasão miometrial, dois importantes fatores prognósticos independentes (Morrow, 1991). Um estudo publicado em 2009 demonstrou que a

profundidade da invasão cervical não afeta a sobrevida das pacientes em estágio II, ou seja, não há diferença estatística na sobrevida entre os estádios IIA e IIB. Neste mesmo estudo foi observado que a presença de invasão linfovascular é fator de mau prognóstico para as pacientes em estágio II, e que o tratamento com histerectomia radical apresenta menores índices de recidiva quando comparado com a histerectomia extra-fascial com anexectomia bilateral (Orezzoli 2009).

4.6.8. Tamanho do tumor

Shah e col, publicaram estudo em 2005 que mostrou associação entre o tamanho do tumor e presença de doença extra-uterina. Em análise multivariada eles provaram que o tamanho do tumor não é uma variável prognóstica independente, no entanto, quanto maiores as dimensões do tumor, maiores as chances de metástases em linfonodos pélvicos. Tumores com 2 cm de diâmetro ou menos, apresentaram 6,3% de metástases linfonodais, enquanto tumores maiores de 2 cm apresentaram 26,3% de metástases em linfonodos. Apenas tumores com mais de 8 cm de diâmetro apresentaram risco de recorrência semelhantes a outros fatores prognósticos importantes como o grau de diferenciação tumoral e a invasão miometrial (Shah, 2005).

4.6.9. Perfil imunoistoquímico (IMQ)

A busca por biomarcadores ou marcadores tumorais que possam prever o comportamento das neoplasias endometriais já existe há mais de 50 anos, quando, pela primeira vez, foi descrita a existência de receptores celulares para os hormônios esteróides (estrogênio e progesterona) nas células endometriais neoplásicas

(Gurpide,1981). Desde então inúmeros biomarcadores foram relacionados com o prognóstico das pacientes com câncer de endométrio.

A técnica que apresenta melhor relação custo-benefício para a pesquisa destes biomarcadores é a imunistoquímica (Chambers, 1988; Friberg,1993). No entanto, se não há dúvidas em relação a técnica a ser empregada, o impacto do uso clínico destes marcadores ainda não está bem definido.

Dentre os biomarcadores já estudados no prognóstico do câncer de endométrio, podemos dar destaque para os receptores hormonais, p53 e Ki67 (MIB-1). Estes são os biomarcadores mais estudados até o momento, e são também os que apresentam resultados mais concretos. Inúmeros outros biomarcadores estão sendo pesquisados. Dentre os mais promissores encontra-se o c-erb-B2 (HER-2), o bcl-2, a Cox-2 e as ciclinas (Doll, 2007; Ferradina, 2005; Orejuela, 2005).

4.6.9.1. Receptores Hormonais (RH)

Os receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) estão presentes tanto no endométrio saudável quanto no endométrio neoplásico. Durante o ciclo menstrual os receptores hormonais (RH) estão presentes em maior número na fase proliferativa do ciclo. O endométrio neoplásico apresenta-se semelhante ao da fase proliferativa em número de RH (Gurpide, 1981).

De modo geral, os RH, estão presentes em cerca de 60% a 70% dos casos de câncer de endométrio (Maeda, 2002). São mais comuns no adenocarcinoma endometrióide e estão intimamente associados a tumores bem diferenciados e estádios cirúrgicos mais precoces. (Bonfitto, 2003; Fukuda, 1998; Kadar, 1993; Orejuela, 2005)

A relação com tumores bem diferenciados é descrita em inúmeros estudos. Os RH estão presentes em 80 a 70% dos casos em tumores G1, enquanto apenas cerca de 30% dos tumores G3 apresentam RH positivos (Fukuda,1998).

Os RH também estão relacionados com a profundidade de invasão miometrial. Os RE e RP são positivos em 57,1% e 73,2%, respectivamente, nos casos de invasão miometrial inferior a 50% da espessura. Quando a invasão é superior a 50%, apenas 25% e 33,3% dos casos apresentam RE e RP positivos, respectivamente (Fukuda,1998). Jeon et al, em 2005, comprovaram forte associação entre RH negativos e tumores pouco diferenciados e invasão miometrial profunda, sugerindo que estes resultados poderiam ser usados na avaliação pré-operatória para indicação de tratamento cirúrgico menos conservador (Jeon, 2006).

Vários estudos apontam para a existência de associação entre os RH e o estágio cirúrgico. RP são positivos em 68,3% das pacientes em estádios iniciais (estádios I e II) enquanto apenas 28,1% encontram-se nos estádios III e IV (Fukuda, 1998).

Alguns autores consideram os RH como fator prognóstico independente. Kadar et al, em 1995, constataram forte associação entre RH fortemente positivos e aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença (Kadar, 1993). Num seguimento de 15 meses 93,3% dos óbitos foram em pacientes com RH negativos (Fukuda, 1998).

4.6.9.2. p53

A proteína p53 é considerada supressora tumoral e é produzida pelo gene localizado no braço curto do cromossomo 17. A mutação deste gene já foi amplamente estudada e correlacionada à carcinogênese de neoplasias em diversos sítios. Cólon, mama e pulmão são os exemplos mais importantes (Kohlberger,1996;

Lukes 1994). A maioria dos estudos considera como positiva a expressão do p53 quando 10% ou mais das células tumorais são positivas para a reação IMQ (Jeon, 2004).

A proteína mutante pode estar presente em 21,3% a 65,8% das neoplasias malignas do endométrio (Geisler, 1996; Maeda, 2002; Oreskovic, 2004). Jiko et al, em 1993, demonstraram que o gene mutante está presente no tecido endometrial neoplásico e ausente no endométrio normal ou hiperplásico (Geisler, 1996).

Ito e col encontraram expressão IMQ da p53 em 21,3% das pacientes com adenocarcinoma endometrióide do endométrio. Quando os casos foram agrupados por presença ou ausência de recorrência da doença, a prevalência da p53 subiu para 46,2% no grupo que apresentava recidiva contra apenas 15,9% no grupo sem recidiva (Ito, 1994).

Em 1996, Geisler e col comprovaram que a expressão IMQ da p53 era mais comum nos tipos histológicos de pior prognóstico do que no adenocarcinoma endometrióide. As taxas de positividade da reação IMQ podem chegar a 90% nos carcinomas serosos papilíferos do endométrio. Um estudo de coorte de 2005 encontrou forte associação entre a expressão IMQ da p53 e o carcinoma seroso papilífero e a expressão IMQ da p53, não encontrando a mesma associação para os outros tipos histológicos (Geisler, 1999; Ragni, 2005).

Apenas um estudo descreveu associação com invasão do espaço linfovascular (Geisler, 1996).

Em 2009, Jongen et al conferiram a p53 o status de fator prognóstico independente, ao encontrarem associação de sua expressão IMQ com morte por câncer de endométrio (RR=3) (Jongen, 2009).

4.6.9.3. Ki-67 (MIB-1)

Este antígeno nuclear identifica células nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, refletindo a taxa de proliferação celular, ou seja, células que estão em franco processo de proliferação apresentam alta expressão do Ki-67 (Morsi, 2000; Oreskovic, 2004).

No endométrio saudável pode-se detectar a presença deste marcador. Índices máximos de atividade proliferativa podem chegar a 29,7% no endométrio proliferativo, enquanto que os menores índices são detectados no endométrio secretor, em torno de 2,5% (Morsi, 2000).

Em 1997, Lax et al demonstraram associação entre a forte expressão IMQ do Ki-67 e tipos histológicos mais agressivos, como os tumores seroso-papilífero e de células claras (Lax, 1997). O mesmo grupo, em estudo subsequente, comprovou a associação entre o grau histológico dos tumores endometrióides e a expressão do Ki-67. Tumores G3 apresentaram em média uma taxa de 37% de expressão do Ki-67, enquanto os tumores G1 e G2 tiveram uma média de 20% de expressão ($p=0,005$) (Lax, 1998).

Oreskovic e col não encontraram correlação entre a expressão IMQ do Ki-67 e grau histológico do tumor, mas confirmaram a existência de relação com tipos histológicos de pior prognóstico, sugerindo que a expressão do Ki-67 está relacionada com mau prognóstico. (Oreskovic, 2004).

4.6.10. *Variáveis clínicas*

Idade: existe uma associação bem estabelecida na literatura entre idade e prognóstico do câncer de endométrio. Diversos estudos mostraram que pacientes diagnosticadas com 60 anos ou mais, costumam ser acometidas por tumores mais

agressivos. Kaku e col. observaram que o grupo de pacientes com 65 anos ou mais apresentava tumores menos diferenciados e com invasão miometrial mais profunda do que o grupo de pacientes com menos de 50 anos. (Alektiar, 2003; Bellino, 2001; Kaku, 1996).

Menopausa: em análise multivariada, observou-se que pacientes na pós-menopausa apresentam pior prognóstico do que aquelas na pré-menopausa, quando em estádio iniciais da doença (Ia e Ib). Em estádios mais avançados a associação perdeu força estatística (Nakanishi, 2001).

Índice de massa corporal: pacientes com sobrepeso ou obesas costumam apresentar doença de melhor prognóstico. Já foi descrita associação com tumores do tipo endometrióide, bem diferenciados (G1), com menor invasão endometrial e diagnosticados em estádios mais precoces (Anderson, 1996; Pavelka, 2004). Em 2008 um estudo demonstrou que a média de sobrevida das pacientes com câncer de endométrio foi de 2,16 anos para aquelas com IMC superior a 30 e apenas 1,19 anos para as pacientes com IMC entre 20 e 25 kg/m² (Münstedt, 2008).

Raça: embora o câncer de endométrio seja mais comum em mulheres brancas, mulheres da raça negra têm pior prognóstico, apresentando índices menores de sobrevida e estando relacionadas a fatores de mau prognóstico como presença de metástases em linfonodos, invasão miometrial e tumores indiferenciados (Allard, 2009; Aziz, 1993). Em estudo norte-americano o tempo de sobrevida para mulheres brancas foi em média 121 meses, enquanto as mulheres negras apresentavam uma taxa média de 61,1 meses de sobrevida. Estratificando estas pacientes por estádio a diferença na sobrevida mantém sua relevância estatística ($p < 0,05$) (Madison, 2004).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Abrão MS, Neme RM, Marques JA. Câncer de endométrio. Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento. In: Abrão FS. Tratado de oncologia genital e mamária. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2ª edição, 2006.

02. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 98(11): 2368-77, 2003.
03. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control*. 2009 Jan;16(1):53-6.
04. Almeida SB, Pessini SA, Ayub AV et al. Prevalência de câncer, hiperplasia e pólipos endometriais em pacientes com sangramento pós-menopáusicos. Porto Alegre: XI Congresso Sul-Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia da Febrasgo. Abstracts, 2002.
05. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
06. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Treatment modalities in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2007 Sep;19(5):479-85.
07. Anderson B, Connor JP, Andrews JI et al. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(4):1171-8.
08. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
09. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):137-46.

10. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Res.* 1991 Jan 15;51(2):568-72.
11. Ayoub J, Audet-Lapointe P, Methot Y, Hanley J, Beaulieu R, Chemaly R, et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status. *Gynecol Oncol* 1988;31:327–37.
12. Aziz H, Rotman M, Hussain F et al. Poor survival of black patients in carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(2): 293-301.
13. Bellino R, Arisio R, D'Adatto F et al. Pathologic features of endometrial carcinoma in elderly women. *Anticancer Res.* 2001;21(5): 3721-4.
14. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). 2006; <http://www.figo.org/publications>. último acesso em 28 junho de 2009.
15. Berclaz G, Hänggi W, Kratzer-Berger A, et al. Lymphadenectomy in high risk endometrial carcinoma stage I and II: no more morbidity and no need for external pelvic radiation. *Int J Gynecol Cancer.* 1999; 9(4): 322-8.
16. Bernardini MQ, Murphy JK. Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Mar 15;99(4):232-41.
17. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10-7.
18. Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation

- with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J*. 2003 Jul 1;121(4):163-6.
19. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:799–804.
 20. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Apr;101(1):158-67.
 21. Chambers JT. Sex steroid receptors in endometrial cancer. *Yale J Biol Med*. 1988 Jul-Aug;61(4):339-50.
 22. Christopherson WM, Alberhasky RC, Conelly PJ. Carcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*. 1982;49(8):1511-23.
 23. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002 Mar;109(3):313-21.
 24. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1610-21.
 25. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
 26. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of

- Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.
27. Crum CP. Aparelho genital feminino. In: Cotran RS, Kumar VK, Collins TC. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional.* Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.
28. De Gois NM, Martins NV, Abrão FS et al. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Ver Paul Med.* 1993;111(3): 385-90.
29. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):221-9.
30. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):121-7.
31. Ferrandina G, Ranelletti FO, Gallotta V, Martinelli E, Zannoni GF, Gessi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Sep;98(3):383-9.
32. Fleischer AC, Kalemeris GC, Machin JE, Entman SS, James AE Jr. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1986 Aug;5(8):445-52.
33. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfverswärd C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1989 Jan 21;1(8630):117-20.

34. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007 Jul;50(7):1365-74.
35. Friberg LG, Norén H. Prognostic value of steroid hormone receptors for 5-year survival in stage II endometrial cancer. *Cancer*. 1993 Jun 1;71(11):3570-4.
36. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998 Jun;69(3):220-5.
37. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):520-9.
38. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, Lebowicz J, Lev R, Tancer ML. Oncogenic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer--preliminary report. *Gynecol Oncol*. 1991 Aug;42(2):120-3.
39. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):468-71.
40. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 May;61(2):245-8.
41. Gien L, Kwon J, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Adjuvant hormonal therapy for stage I endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2008 Jun;15(3):126-35.
42. Goudge C, Bernhard S, Cloven NG, Morris P. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93(2): 536-9, 2004

43. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):155-9.
44. Gurpide E. Hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2 Suppl):638-41.
45. Hann LE, Crivello MS. Imaging techniques in the staging of gynecologic malignancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1986 Sep;29(3):715-27.
46. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55:1753–7.
47. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL, et al. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:401–5.
48. Havrilesky LJ, Secord AA, O'Malley DM, Broadwater G, Bae-Jump V, Cohn DE, Gehrig PA. Multicenter analysis of recurrence and survival in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):279-83.
49. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3): 261-3.
50. Hoekstra AV, Kim RJ, Small W Jr, Rademaker AW, Helenowski IB, Singh DK, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):273-8.
51. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):463-9.

52. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
53. International Agency for Research and Cancer (IARC). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponível em URL: <http://www.iarc.fr>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
54. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). IJGO – Annual Report on Gynecological Cancer. Disponível em URL: <http://www.igo.org/publications>. último acesso em 28 junho de 2009.
55. Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer Res.* 1994 Sep 1;54(17):4667-70.
56. Jeon YT, Kang S, Kang DH, Yoo KY, Park IA, Bang YJ, et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expressions in endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Sep;13(9):1538-42.
57. Jeon YT, Park IA, Kim YB, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett.* 2006 Aug 8;239(2):198-204.
58. Jongen VH, Briët JM, de Jong RA, Joppe E, ten Hoor KA, Boezen HM, et al. Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May;19(4):670-6.
59. Jongen VH, Sluijmer AV, Heineman MJ. The postmenopausal ovary as an androgen-producing gland; hypothesis on the etiology of endometrial cancer. *Maturitas.* 2002 Oct; 25;43(2):77-85.

60. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol.* 1993 Sep;50(3):281-6.
61. Kaku T, Matsumura M, Sakai K et al. Endometrial carcinoma in women 65 years of age or older: a clinicopathologic study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17(5):357-60.
62. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172(5):1488-94.
63. Kohlberger P, Gitsch G, Loesch A, Tempfer C, Kaider A, Reinthaller A, et al. p53 protein overexpression in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996 Aug;62(2):213-7.
64. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998 Jun;29(6):551-8.
65. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol.* 1998 Sep;29(9):924-31.
66. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer.* 1994 May 1;73(9):2380-5.

67. Mack TM. Estrogens and endometrial cancer: selection of matched controls. *N Engl J Med.* 1976 Dec 2;295(23):1319.
68. Madison T, Schottenfeld D, James SA, Schwartz AG, Gruber SB. Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health.* 2004 Dec;94(12):2104-11.
69. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, Yamamoto K, Inoue T, Ishiko O, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2002 Apr;33(4):386-91.
70. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control.* 2009 Jan;16(1):46-52.
71. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control.* 2009 Jan;16(1):14-22.
72. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):55-65.
73. Morsi HM, Leers MP, Jäger W, Björklund V, Radespiel-Tröger M, el Kabarity H, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2000 Apr;19(2):118-26.

74. Münstedt K, Wagner M, Kullmer U, Hackethal A, Franke FE. Influence of body mass index on prognosis in gynecological malignancies. *Cancer Causes Control*. 2008 Nov;19(9):909-16.
75. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y et al. Association between menopausal state and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2001;11(6):483-7.
76. National Cancer Institute (NCI). Endometrial Cancer (PDQ): Treatment. Disponível em URL: <http://www.cancer.gov>. Acessado em 25 de junho de 2009.
77. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG*. 2009 Jun;116(7):991-4.
78. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):483-8.
79. Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004 Apr;93(1):34-40.
80. Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol*. 2009 Jun;113(3):316-23.

81. Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):415-21.
82. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer.* 1999 May 17;81(4):539-42.
83. Pavelka JC, Ben-Sachar I, Fowler JM et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):588-92.
84. 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. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):48-50.
85. Pessini SA. Câncer de corpo uterino. In: Silveira GPG. *Ginecologia baseada em evidências.* São Paulo: Editora Atheneu, 2ª edição, 2008.
86. Polyzos NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: an overview of survival data. *Eur J Cancer.* 2006 Feb;42(3):319-26.
87. Quinn MA. Screening and prevention of gynaecological cancer. *Reviews in Gynaecological Practice.* 2003, 3:148–155.
88. Ragni N, Ferrero S, Prefumo F, Muschiato B, Gorlero F, Gualco M, et al. The association between p53 expression, stage and histological features in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Nov 1;123(1):111-6.

89. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):74-80.
90. Rose PG. Endometrial Carcinoma. *N. Engl J med*. 1996 Aug 29;335(9):640-9.
91. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, et al. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3):564-70.
92. 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*. 1998 Nov 4;280(17):1510-7.
93. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Apr;20(2):363-77.
94. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumor cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology*. 2004;44(5):472-9.
95. Susini T, Massi G, Amunni G et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):362-7.
96. Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:1342-7.

97. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):1-3.
98. Tsen GL & Gurpide E. Induction of human estradiol dehydrogenases by progestins. *Endocrinology.* 1975;97:25-29.
99. Viscomi FA, Lima SMRR, Aldrighi JM, Ihlenfeld MFK. Freqüência de adenocarcinoma de endométrio em ambulatório de histeroscopia: um estudo multicêntrico. *RBGO.* 2002;24(1):45-50.
100. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jul 7;91(13):1131-7.
101. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009 Oct;115(1):18-25.
102. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA et al. Evaluation of unfavourable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):418-26.
103. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1991 Nov 15;68(10):2293-302.
104. Zelmanowicz AM, Costa MC. Registro Hospitalar de Câncer. Relatório 1997 - 2001. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. 2006

6. HIPÓTESE

A prevalência dos biomarcadores RE, RP, p53 e Ki-67 nas pacientes com adenocarcinoma endometrióide de endométrio, tratadas no Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, é semelhante às taxas encontradas na literatura mundial.

Os biomarcadores RE e RP são mais prevalentes nas pacientes que não apresentaram recidiva tumoral durante o seguimento clínico, enquanto que os biomarcadores p53 e Ki-67 serão mais prevalentes nas pacientes que apresentaram recidiva tumoral durante o seguimento clínico.

7. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Estabelecer a prevalência dos biomarcadores RE, RP, Ki 67 e p53 nas pacientes com adenocarcinoma endometrióide do endométrio atendidas no Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Objetivo secundário:

Avaliar se existem diferenças na prevalência destes biomarcadores em pacientes com e sem recidiva da neoplasia endometrial.

8. JUSTIFICATIVA

O câncer de endométrio é a neoplasia maligna pélvica mais comum nos países desenvolvidos. A melhoria das condições sócio-econômicas e o aumento da expectativa de vida nos países em desenvolvimento contribuem para o aumento da frequência do câncer de endométrio também nestes países.

No Brasil, o Rio Grande do Sul é o estado que mais se aproxima das condições sócio-econômicas e culturais dos países desenvolvidos e por isso, a melhor compreensão do perfil imunoistoquímico e fatores prognósticos das

pacientes com câncer de endométrio poderá abrir caminho para novas intervenções terapêuticas e indicações mais precisas dos tratamentos adjuvantes.

9. ARTIGO EM LÍNGUA PORTUGUESA

PREVALÊNCIA DOS RECEPTORES HORMONAIS, P53 E KI-67 NO ADENOCARCINOMA ENDOMETRIÓIDE DO ENDOMÉTRIO E SUA RELAÇÃO COM AS RECIDIVAS TUMORAIS

Mazzarino-Bassols KP*, Zettler CG**, Silveira GPG*, Pessini SAP, Mazzarino KP***.

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Serviço de Ginecologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, Brasil. **Departamento de Patologia e Serviço de Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, Brasil. *** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

RESUMO

Introdução e objetivos: O câncer de endométrio é o câncer pélvico mais freqüente entre as mulheres dos países desenvolvidos. Alguns marcadores tumorais

têm sido apontados como fatores prognósticos, os receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), p53 e Ki-67 são os mais importantes. Este estudo tem como objetivo verificar a prevalência dos RE, RP, p53 e Ki-67 em pacientes do sul do Brasil e correlacionar estes marcadores com a recidiva da doença.

Métodos: Foram selecionadas 64 pacientes com adenocarcinoma endometrióide do endométrio, tratadas entre 1995 e 2007 no Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Através de estudo imunohistoquímico (IMQ) foram medidas as prevalências de RE, RP, p53 e K-67. Os achados foram correlacionados com a presença de recidiva tumoral. Análise estatística: foi utilizado o teste do qui-quadrado ($p \leq 0,05$). Delineamento: estudo de coorte.

Resultados: A prevalência dos marcadores tumorais na amostra foi: 60,9% de RE, 75% de RP, 3,1% de p53 e 23,4% de Ki-67. Nove pacientes apresentaram recidiva tumoral (14,1%) durante o acompanhamento, destas 44,5% apresentaram RE e RP positivos, 22,2% apresentaram Ki-67 positivo e nenhuma apresentou p53 positivo.

Conclusão: A prevalência de RE, RP e Ki-67 foi semelhante e a do p53 foi inferior à da literatura mundial. Não foi possível associar a presença de recidiva tumoral com o perfil IMQ das pacientes, provavelmente devido ao n da população. A expressão dos RE e RP foi mais prevalente do que a expressão do p53 e do Ki-67. Em análise multivariada foi possível associar a ausência do Ki-67 com tumores G2.

INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a neoplasia mais comum do corpo uterino. É, atualmente, o câncer pélvico mais freqüente entre as mulheres dos países

desenvolvidos, ocupando a quarta posição entre as neoplasias malignas na mulher^{1,2}. Nos países em desenvolvimento ele ocupa a segunda posição como câncer pélvico mais freqüente, perdendo apenas para o câncer de colo uterino³.

O prognóstico do câncer de endométrio está relacionado ao estágio cirúrgico, idade da paciente, índice de massa corporal (IMC), raça, tipo histológico, grau de diferenciação histológica (G) e invasão do espaço linfovascular^{4,5}.

Pesquisas mostraram que alguns marcadores tumorais ou biomarcadores estão relacionados ao comportamento da neoplasia e podem apresentar papel prognóstico no câncer de endométrio. Dentre os inúmeros biomarcadores estudados, os receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP), p53 e Ki-67 são os que apresentam resultados mais consolidados para a avaliação prognóstica⁶.

Poucos estudos brasileiros contribuem com as estatísticas mundiais sobre a relevância destes marcadores no câncer de endométrio, sendo a maioria dos dados de pacientes norte-americanas, européias ou asiáticas. Tendo em vista estes aspectos, realizamos este estudo para verificação das taxas de prevalência dos RE, RP, p53 e Ki-67 e sua relação com a presença ou ausência de recidivas, nas pacientes com adenocarcinoma endometrióide do endométrio atendidas pelo Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

MÉTODOS

Foram revisados todos os casos de câncer de endométrio tratados no Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre entre janeiro de 1995 a março de 2007. Foram incluídos no estudo apenas casos de adenocarcinoma de endométrio tipo endometrióide puro. Das 99 pacientes tratadas neste período, 7 apresentavam outros tipos histológicos de carcinoma endometrial que não o adenocarcinoma endometrióide puro. Dezenove pacientes não possuíam bloco de parafina adequado para a realização da avaliação imunoistoquímica (IMQ) e 9 pacientes não foram localizadas, totalizando uma amostra de 64 pacientes. Todas as pacientes foram tratadas pela mesma equipe cirúrgica, com cirurgia ou cirurgia e radioterapia conforme preconizado pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Foram consideradas recidivas, os casos de diagnóstico clínico ou histopatológico de retorno da doença após tratamento completo e sem evidência de doença macroscópica residual.

As pacientes com seguimento inferior a 5 anos após o tratamento primário, foram avaliadas, através de anamnese, exame físico e preenchimento do protocolo de câncer de endométrio (anexo 1), em consulta de rotina. No mesmo momento foram submetidas à leitura e assinatura do consentimento informado (anexo 2) para autorização do uso dos dados cadastrais e do bloco de parafina. Àquelas, cujo tratamento primário havia ocorrido a mais de 5 anos, foram contatadas por via telefônica ou através dos correios, respondendo a um questionário sobre seu estado de saúde e assinando o consentimento informado. Para as pacientes que não foram localizadas, um termo de confidencialidade e responsabilidade (anexo 3) foi aplicado, e os dados obtidos através da pesquisa dos prontuários ambulatoriais do Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Porto Alegre.

Após a coleta dos dados, os blocos de parafina da peça cirúrgica foram submetidos à análise imunohistoquímica (IMQ). Para realização dos estudos IMQ foi utilizado o tecido tumoral, fixado em formalina e incluído em parafina. Os blocos foram cortados na espessura de 3 micrômetros, desparafinados e reidratados para realização da reação IMQ. Foi utilizado o método estreptoavidina-peroxidase, para detecção das proteínas: RE, RP, Ki-67, e p53. A recuperação antigênica foi realizada com Tris-EDTA pH 9.0 para RE e RP e citrato de sódio (pH 6,0) para Ki-67 e P53 aquecido a 95-98°C em banho-maria, por 40 minutos. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada, utilizando-se dois banhos de 10 minutos em peróxido de hidrogênio (H₂O₂) 30V, a 5%, em metanol. O bloqueio das proteínas inespecíficas foi realizado com Albumina Bovina Fração V (BSA) 1%.

A incubação com anticorpo primário realizou-se durante a noite, à temperatura de 4°C. Os anticorpos primários utilizados foram: RE clone 6F11, diluição 1/200 e RP clone 16, diluição 1/100 - (Novocastra® Newcastle,UK) p53 clone DO-7 (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark), diluição 1/100; Ki-67 Clone – MIB-1 (DakoCytomation® Glostrup, Denmark), diluição 1/200. A incubação com anticorpo secundário (biotinilado) e anticorpo terciário (complexo estreptoavidina-biotina-peroxidase) foi realizada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Como controle positivo para RE, RP e p53, foram utilizadas amostras de câncer de mama previamente positivas e para Ki-67 foi utilizado amostra de tonsila palatina. Para controle negativo foram utilizados os mesmos tecidos, incubados com os mesmos anticorpos, exceto o primário, que foi substituído por BSA 1%. A ligação antígeno-anticorpo foi visualizada com o cromógeno DAB (3,3-diaminobenzidina tetrahydrochloride). A contracoloração foi feita com hematoxilina de Harris. As lâminas foram desidratadas e montadas com entelan.

A leitura das lâminas foi realizada pelo mesmo médico patologista. Para cada caso foram montadas 4 lâminas: uma para leitura do RE, uma para RP, uma para Ki-67 e uma para p53. Considerou-se a reação IMQ positiva quando 10% ou mais de células tumorais fossem coradas pela reação IMQ.

Análise Estatística

As variáveis foram descritas sob a forma de médias, desvios-padrão e valores mínimos e máximos. Para a avaliação da associação entre recidiva da neoplasia e presença ou ausência dos biomarcadores (RE, RP, p53 e Ki-67) foi utilizado o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer. Em todas as comparações foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A média de idade das pacientes foi 64,7 anos no momento do diagnóstico, idade mínima: 44 anos e máxima: 86 anos (DP=8,89). A maioria das pacientes encontrava-se na faixa etária entre 51 e 70 anos, 65,6% dos casos. Apenas 4 pacientes tinham 50 anos ou menos (6,3%) e 18 pacientes tinham 71 anos ou mais no momento do diagnóstico (28,1%).

A média do índice de massa corporal (IMC) foi de 30,7 kg/m². Trinta e sete pacientes apresentavam IMC igual ou superior a 30 kg/m² (57,8%).

Em relação ao grau de diferenciação histológica 28,1% eram G1 (18 pacientes), 54,7% eram G2 (35 pacientes) e 17,2% eram G3 (11 pacientes).

Quarenta e quatro pacientes estavam no estágio I (68,8%), 9 pacientes no estágio II, 10 pacientes no estágio III e apenas 1 paciente no estágio IV.

As 64 pacientes incluídas no estudo foram acompanhadas por um período médio de 51,6 meses (máximo=115,2 meses e mínimo=9 meses). Duas pacientes apresentaram seguimento inferior a 24 meses por evoluírem para óbito com 9 e 10 meses de seguimento clínico.

Nove pacientes apresentaram recidiva da neoplasia durante o seguimento (14,1%). Três delas apresentaram recidiva vaginal, duas em órgãos pélvicos, uma em órgãos pélvicos e vagina, uma em pelve óssea, uma em abdome e uma em retroperitônio e medula óssea. Em cinco pacientes o diagnóstico da recidiva foi clínico, através de exames de imagem, nas outras quatro pacientes foi possível a realização de biópsia para análise histopatológica. O tempo médio para a recidiva da doença foi 19,1 meses, sendo o tempo mínimo de 9 meses e máximo de 33 meses.

Destas, 6 pacientes foram a óbito após a recidiva e as outras 3 continuam em acompanhamento após tratamento quimioterápico adjuvante. O perfil clínico e histopatológico da amostra está resumido na tabela 1 e o perfil IMQ das pacientes com recidiva tumoral, na tabela 2 e 3.

O RE foi positivo em 60,9% dos casos (39/64 pacientes). No grupo de pacientes com RE positivo, 89,8% não apresentaram recidiva tumoral durante o acompanhamento clínico, e entre aquelas com RE negativo, 80% não evoluíram com recidiva tumoral. No grupo de pacientes com recidiva da neoplasia (n=9), 44,5% eram RE positivos. Não foi possível fazer associação estatística entre a expressão de RE e os casos de recidiva ($p=0,706$).

O RP foi positivo em 75% (48/64 pacientes) da amostra. No grupo de pacientes com RP positivo 91,7% não apresentaram recidiva tumoral durante o

acompanhamento clínico, nas pacientes com RP negativo, 68,7% não evoluíram com recidiva tumoral.

Dentre as pacientes sem recidiva da neoplasia, 13 apresentaram discordância na expressão dos receptores hormonais (RH), 11 delas apresentavam RP positivos e RE negativos, enquanto apenas 2 pacientes apresentavam RP negativos e RE positivos. Das 9 pacientes com recidiva 44,5% tinham RP positivo, estas mesmas pacientes também expressavam os RE. O restante das pacientes com recidiva tumoral (55,5%) não expressavam nem RE e nem RP. Não houve associação estatística entre a expressão de RP e os casos de recidiva ($p=0,706$).

Houve expressão do p53 em apenas 2 das 64 pacientes do estudo (3,1%). Os dois casos apresentaram forte expressão do p53 (90% e 80% das células tumorais coradas pela IMQ). Nenhuma das pacientes com recidiva apresentou expressão do p53, não sendo possível fazer associação estatística entre a expressão do p53 e a presença ou ausência de recidiva ($p=1,000$).

O Ki-67 superior a 10%, foi expresso por 23,4% dos casos (15/64 pacientes). No grupo das pacientes com recidiva, a expressão do Ki-67 ocorreu 22,2% dos casos. Das pacientes com Ki-67 positivo, 13 apresentavam RE positivo (86,7%), 14 apresentavam RP positivo (93,3%) e 1 apresentava p53 positivo. Nenhuma associação estatística foi encontrada entre o Ki-67 e as recidivas ($p=0,668$).

Em análise multivariada do perfil IMQ com outras características histopatológicas, foi encontrada associação estatística entre tumores G2 e Ki-67. Este biomarcador foi negativo em 88,6% dos tumores G2 ($p=0,034$). O Ki-67 também foi negativo na maioria dos tumores G1 (66,7%), mas não foi observada diferença estatística nesta associação. Dados do perfil IMQ em relação ao grau histológico e estadiamento estão representados nas tabelas 4 e 5.

DISCUSSÃO

O câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais freqüente entre as mulheres dos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento é o câncer de colo uterino que ocupa esta posição, no entanto o número de casos de câncer de endométrio também cresce anualmente nesta população, de acordo com estatísticas mundiais. No Brasil não existem dados oficiais sobre a prevalência da neoplasia, apenas dados de publicações regionais.

De acordo com Pessini et al, as pacientes com câncer de endométrio, tratadas no Serviço de Ginecologia da Santa Casa de Porto Alegre, apresentam taxa de sobrevida e características como: idade, IMC, raça, tipos histológicos e grau de diferenciação, muito semelhantes aos das publicações mundiais, representando de forma fidedigna a população do sul do Brasil⁴. É por isso que usamos esta amostra para descrever a prevalência do RE, RP, p53 e Ki-67.

Receptores Hormonais (RH): RE e RP

Os receptores hormonais, RE e RP, estão presentes em 100% das células endometriais normais. No câncer de endométrio sua expressão é em torno de 60% a 70% dos casos de adenocarcinoma endometrióide⁷. Em outros tipos histológicos, como o carcinoma seroso-papilífero e o carcinoma de células claras, a freqüência de positividade dos RE e RP caem para 29% e 14%, respectivamente⁸. A prevalência destes receptores, em nossa população, foi de 60,9% e 75%, respectivamente, estando em concordância com os dados mundiais^{7,8,9,10,11}.

A prevalência de RE e RP aumenta para 70% a 80%, nos casos de adenocarcinoma G1 e decresce conforme aumenta a graduação histológica,

podendo estar presentes em apenas 44,4% dos tumores G3^{8,9,12,13}. Nossos dados demonstram a positividade de RE em 77,8% e RP em 88,9% das pacientes com tumores G1. Nas pacientes com tumores G2 estas taxas caem para 51,4% e 71,4%, respectivamente. Quando o adenocarcinoma é G3, 63,3% das pacientes apresentam RE e RP positivos. Apesar da aparente diferença não houve associação estatística para esta análise ($p=0,241$).

Dados discordantes na literatura associam a positividade dos RH com o estágio cirúrgico do câncer de endométrio. Fukuda et al¹² demonstraram que pacientes em estádios I e II apresentavam maior frequência de RP positivos do que aquelas nos estádios III e IV (68,3% X 28,1%; $p=0,001$), os autores não encontraram a mesma relação para os RE. Outros autores não evidenciaram tal associação^{8,9}. Na presente série, das 48 pacientes com RP positivos, 68,1% encontravam-se no estágio I e 31,9% encontravam-se em estágio II, III ou IV. Dentre as 38 pacientes com RE positivo 76,3% estavam no estágio I e 23,7% estavam nos estádios II ou maior, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,105$ e $p=1$, respectivamente).

Kadar et al¹³, em 1995, constataram forte associação entre os RE e RP e aumento da sobrevida global e sobrevida livre de doença, esta associação também foi descrita por outros autores^{10,14}. Num seguimento de 15 meses 93,3% dos óbitos foram em pacientes com RE ou RP negativos¹². Pertschuk et al¹⁴ em 1996, demonstrou que mulheres com RE negativos apresentavam chance 4 vezes maior de morrer pelo câncer de endométrio. Morris et al¹⁰ em 1995, demonstrou que pelo menos um dos dois receptores era negativo em 62% das pacientes que evoluíam com recidiva da neoplasia. Em nossa amostra apenas 9 pacientes apresentaram recidiva tumoral durante o seguimento e 6 delas evoluíram para óbito devido à

neoplasia endometrial. Os RE e RP foram positivos em 44,5% dos casos de recidiva. Nas pacientes que não evoluíram com recidiva tumoral, os RE estavam presentes em 63,6% dos casos e os RP em 80% deles. Estes dados demonstram que os RH têm uma prevalência menor no grupo das pacientes com recidiva, no entanto a análise estatística demonstrou que a diferença não é relevante ($p=0,705$ e $p=0,189$). Das 6 pacientes que evoluíram para óbito 4 apresentavam RH negativos e 2 apresentavam RH positivos.

p53

A proteína p53 é considerada supressora tumoral, esta proteína mutante pode estar presente no tecido endometrial hiperplásico e no tecido neoplásico, mas não costuma se apresentar no tecido endometrial normal¹⁵. Considerando todos os tipos histológicos de câncer de endométrio, o p53 pode ser expresso em 21,3% a 65,8% dos casos^{8,9,16,17,18}. No tipo adenocarcinoma endometrióide a prevalência de p53 é de 10% a 20%¹⁶.

Nosso estudo evidenciou uma prevalência menor de p53 do que a relatada pela literatura. Duas das 64 pacientes do estudo apresentaram forte expressão do p53 (3,1%). Outras duas pacientes apresentaram 1% de expressão do p53. Quando consideramos estas pacientes a prevalência atinge 6,3%. Não há consenso na literatura sobre o ponto de corte para expressão do p53. Há estudos que usam como ponto de corte 5% das células tumorais coradas, outros usam 10% ou 15% e alguns acreditam que qualquer expressão deva ser considerada positiva. Talvez esta discordância possa explicar a diferença entre nossos dados e os da literatura. Outro aspecto importante é o fato de o p53 ser associado fortemente com tipos histológicos mais agressivos de câncer de endométrio. A taxa de prevalência no tipo

seroso-papilífero fica entre 71% a 91%, e no carcinoma de células claras 25% dos casos expressam o p53^{8,15,17}.

No grupo de pacientes com recidiva da doença o p53 foi negativo em 100% da amostra, já as pacientes sem recidiva tumoral, tinham p53 negativo em 94,5% dos casos (p=1). Geisler et al¹⁸ demonstraram que pacientes com recorrência do câncer de endométrio expressavam mais fortemente o p53 quando comparadas às pacientes sem recorrência. A média de expressão nas pacientes com recidiva era 22,9% e nas pacientes sem recidiva era de 7,7%. Em 2009, Jongen et al¹⁹ conferiram ao p53 o status de fator prognóstico independente, ao encontrarem associação de sua expressão com morte por câncer de endométrio (RR=3).

Vários estudos associam a expressão de p53 com tumores indiferenciados, tumores não endometrióides e até mesmo com invasão do espaço linfovascular^{6-9,15-19}. Estes parâmetros não puderam ser avaliados no presente estudo devido ao pequeno número de casos com expressão do p53.

Ki-67 (MIB-1)

É um antígeno nuclear que reflete a taxa de proliferação celular, e pode estar presente no endométrio saudável. Pode ser expresso por 29,7% das células endometriais na fase proliferativa e 2,5% das células endometriais na fase secretora²⁰. No câncer de endométrio, a expressão do Ki-67 pode ser detectada em cerca de 67,6% dos casos²¹. O Ki-67 é mais fortemente expresso pelos carcinomas seroso-papilífero e de células claras. No adenocarcinoma endometrióide sua expressão costuma ser semelhante à do endométrio proliferativo^{16,20,22}. Em nossa população o Ki-67 foi positivo em 23,4% das pacientes.

Um estudo comprovou a associação entre o grau histológico dos tumores endometrióides e a expressão do Ki-67. Tumores G3 apresentaram em média uma

taxa de 37% de expressão do Ki-67, enquanto os tumores G1 e G2 tiveram uma média de 20% de expressão ($p=0,005$)¹⁶. Em nossa amostra 33,3% dos tumores G1, 11,4% dos tumores G2 e 45,4% dos tumores G3 expressaram o Ki-67 acima de 10%. A análise estatística encontrou associação dos tumores G2 com ausência de expressão do Ki-67. A presença de Ki-67 também é menos freqüente nos tumores G1, porém esta análise não apresentou força estatística, provavelmente devido ao número da amostra de tumores G1 ($n=18$). O mesmo acontece com os tumores G3, que apresentaram expressão do p53 em um maior número de casos, mas a associação não se confirmou.

No grupo das pacientes com recidiva, 22,2% apresentavam Ki-67 abaixo de 10%, valor semelhante ao da população total do estudo e ao do grupo de pacientes sem recidiva. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,668$).

Através da análise dos dados podemos concluir que a prevalência de RE, RP e Ki-67 na população em estudo é semelhante à encontrada na literatura mundial e a prevalência do p53 foi menor do que a dos estudos citados. Apesar de haver uma diminuição da prevalência do RE e RP no grupo das pacientes com recidiva tumoral, não foi possível encontrar associação dos biomarcadores com a recorrência da doença. Nesta população a expressão dos RE e RP é mais prevalente do que a expressão do p53 e do Ki-67, uma vez que os últimos são menos freqüentes no adenocarcinoma endometrióide do endométrio. Os tumores G2 estão associados a baixa expressão do Ki-67, refletindo uma baixa taxa de proliferação celular neste grupo.

Tendo em vista o aumento da freqüência de câncer de endométrio nos países em desenvolvimento, os autores acreditam que mais estudos sobre o perfil das pacientes brasileiras devam ser realizados. Identificar os fatores de risco para

recidiva é fundamental para o controle desta doença e para o sucesso de seu tratamento, e o perfil IMQ tem papel promissor neste campo. Estudos multicêntricos poderiam ser uma solução para aumentar o número da amostra e proporcionar uma idéia mais fidedigna sobre a importância dos RE, RP, p53 e Ki-67 no prognóstico das pacientes brasileiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
2. National Cancer Institute (NCI). Endometrial Cancer (PDQ): Treatment. Disponível em URL: <http://www.cancer.gov>. Acessado em 25 de junho de 2009.
3. International Agency for Research and Cancer (IARC). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponível em URL: <http://www.iarc.fr>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
4. 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. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(1):48-50.
5. Pessini SA. Câncer de corpo uterino. In: Silveira GPG. *Ginecologia baseada em evidências*. São Paulo: Editora Atheneu, 2ª edição, 2008.
6. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Feb;108(3-5):221-9.
7. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, Yamamoto K, Inoue T, Ishiko O, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol*. 2002 Apr;33(4):386-91.
8. Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J*. 2003 Jul 1;121(4):163-6.

9. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, Yamamoto K, Inoue T, Ishiko O, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2002 Apr;33(4):386-91.
10. Morris PC, Anderson JR, Anderson B, Buller RE. Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1995 Mar;56(3):406-11.
11. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):483-8.
12. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Jun;69(3):220-5.
13. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol.* 1993 Sep;50(3):281-6.
14. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol.* 1996 Oct;63(1):28-33.
15. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998 Jun;29(6):551-8.
16. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous,

- mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol.* 1998 Sep;29(9):924-31.
17. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999 Sep;74(3):468-71.
18. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996 May;61(2):245-8.
19. Jongen VH, Briët JM, de Jong RA, Joppe E, ten Hoor KA, Boezen HM, et al. Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May;19(4):670-6.
20. Morsi HM, Leers MP, Jäger W, Björklund V, Radespiel-Tröger M, el Kabarity H, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2000 Apr;19(2):118-26.
21. Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):34-40.
22. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DM, Heintz AP. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis. *J Clin Pathol.* 2008 Jan;61(1):36-42.

Tabela 1 – Características clínicas e histopatológicas

Característica	Número de Pacientes (%)
Idade	
≤ 50 anos	04 (6,3%)
51-70 anos	42 (65,6%)
≥ 71	18 (28,1%)
Média: 64,7 anos (44 – 86 anos)	
IMC	

< 30kg/m ²	27 (42,2%)
≥ 30kg/m ²	37 (57,8%)
Seguimento (meses)	
Média: 51,6 meses (9 - 115,2 meses)	64 (100%)
Tempo de Recidiva (meses)	
Média: 19,1 meses (9 – 33 meses)	9 (14%)
Óbitos	6 (9,4%)
Estádio Cirúrgico	
I	44 (68,8%)
II	09 (14%)
III	10 (15,6%)
IV	01 (1,6%)
Grau de Diferenciação	
G1	18 (28,1%)
G2	35 (54,7%)
G3	11 (17,2%)
Perfil Imunoistoquímico	
RE positivos	39 (60,9%)
RP positivos	48 (75%)
p53 positivos	02 (3,1%)
Ki-67 positivos	15 (23,4%)

Tabela 2: Característica Imunoistoquímica das Pacientes com Recidiva Tumoral

Pacientes	Óbito por	Tempo	Estádio/G	RE	RP	p53	Ki-67
	Câncer	de					
		Recidiva					

1	Sim	30 meses	I/G2	0%	0%	0%	0%
2	Não	22 meses	II/G2	80%	90%	0%	0%
3	Sim	9 meses	I/G3	0%	0%	0%	0%
4	Sim	29 meses	III/G2	0%	0%	0%	0%
5	Sim	25 meses	I/G2	60%	60%	0%	0%
6	Sim	10 meses	III/G3	0%	0%	0%	0%
7	Não	13 meses	II/G3	0%	0%	20%	1%
8	Sim	19 meses	I/G3	70%	70%	60%	0%
9	Não	33 meses	I/G3	70%	60%	1%	0%

Tabela 3: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por presença de Recidiva Tumoral

Marcadores positivos	Com recidiva (n=9) %	Sem recidiva (n=55) %	Total (n=64) %
RE	44,5% (4/9)	63,6% (35/55)	60,9%
RP	44,5% (4/9)	80% (44/55)	75%
P53	0% (0/2)	3,6% (2/55)	3,1%
Ki-67	22,2% (2/9)	23,6% (13/55)	23,4%

Tabela 4: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por Grau de Diferenciação

Histológica

Grau de diferenciação	RE+/-	RP+/-	p53+/-	Ki-67+/-
------------------------------	--------------	--------------	---------------	-----------------

G1(n=18)	77,8% / 22,8%	88,9% / 11,1%	1,6% / 98,4%	33,3% / 66,7%
G2(n=35)	51,4% / 48,6%	71,4% / 28,6%	0,0% / 100%	11,4% / 88,6%*
G3(n=11)	63,6% / 36,4%	63,6% / 36,4%	1,6% / 98,4%	45,4% / 54,6%
*P=0,034				

Tabela 5: Prevalência dos RE, RP, p53, Ki-67 por Estádio Cirúrgico

Estádio	RE+/-	RP+/-	p53+/-	Ki-67+/-
Cirúrgico				
I (n=44)	31,8% / 68,2%	72,7% / 27,3%	2,3% / 97,7%	22,7% / 77,3%
II, III e IV (n=20)	55% / 45%	75% / 25%	5% / 95%	20% / 80%
P	0,105	1,000	1,000	1,000

10. ARTIGO EM LÍNGUA INGLESA

**PREVALENCE OF STEROID RECEPTORS, p53 AND Ki-67 IN THE
ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA AND RELATIONSHIP
WITH RECURRENCES**

Mazzarino-Bassols KP*, Zettler CG**, Silveira GPG*, Pessini SAP*, Mazzarino KP***.

*Department of Gynecology and Obstetrics, Unit of Gynecology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Santa Casa University Hospital, Porto Alegre, Brazil; **Department and Unit of Pathology Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Santa Casa University Hospital, Porto Alegre, Brazil; ***Federal University of Health Sciences of Porto Alegre.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Endometrial cancer is the most frequent pelvic cancer among women in developed countries. Some tumor markers have been

pointed out as prognostic factors, and the most important seem to be estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), p53 and Ki-67. This study determined the prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 in patients in Southern Brazil, and correlated these markers with disease recurrence.

Methods: Sixty-four patients with endometrioid endometrial adenocarcinoma treated from 1995 to 2007 in the Gynecology Service of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, were selected for this cohort study. The prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 was determined by immunohistochemistry. Findings were correlated with tumor recurrence. A chi-square test was used for statistical analysis ($p \leq 0.05$).

Results: The prevalence of tumor markers in the sample was: ER = 60.9%; PR = 75%; p53 = 3.1%; and Ki-67 = 23.4%. Nine patients had disease recurrence (14.1%) during follow-up: 44.5% of them had positive results for ER and PR, 22.2% for Ki-67, and none for p53.

Conclusion: The prevalence rates of ER, PR and Ki-67 were similar to those found in international literature, but p53 prevalence was lower. Disease recurrence was not associated with the immunohistochemical profile of patients, maybe due to sample size. ER and PR expression was more prevalent than p53 and Ki-67 expression. Multivariate analysis revealed an association between absence of Ki-67 and G2 tumors.

INTRODUCTION

Endometrial cancer is the most common neoplasia of the uterine corpus, the most frequent pelvic cancer and the fourth most common malignancy overall among women in developed countries^{1,2}. In developing countries, it is the second most common pelvic cancer, after only cervical cancer³.

The prognosis of endometrial cancer is associated with surgical stage, patient age, body mass index (BMI), ethnicity, histology, tumor grade (G) and lymph-vascular space invasion^{4,5}.

Studies showed that some tumor markers, or biomarkers, are associated with tumor behavior and may have a prognostic role in endometrial cancer. Of the several biomarkers investigated, estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), p53 and Ki-67 have been widely shown to be prognostic factors⁶.

Few Brazilian studies have contributed with worldwide statistics about the relevance of these biomarkers in endometrial cancer, and most data available were obtained from studies with North American, European or Asian patients. Therefore, this study calculated the prevalence rates of ER, PR, p53 and Ki-67 and their association with disease recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium seen in the Gynecology Service of Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

METHODS

All cases of endometrial cancer seen in the Gynecology Service of the Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, from January 1995 to March 2007 were reviewed. Cases of pure endometrioid endometrial adenocarcinoma were included in the study if they had at least two years of clinical

follow-up. Of the 99 patients treated in this period, endometrial cancer histology was other than pure endometrioid adenocarcinoma for 7 patients; a paraffin block adequate for immunohistochemistry (IHC) was not available for 19 patients; and 9 patients were not reached or had not been followed up for the minimum time required in the study. The sample, therefore, comprised 64 patients. All patients were treated by the same surgical team, and treatment was surgery or surgery and radiotherapy according to the recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Recurrence was considered when, after complete treatment without macroscopical residual disease, there was clinical or histopathologic diagnose of return of the disease.

The patients followed up for less than 5 years after primary treatment were evaluated according to medical history, physical exam and an endometrial cancer assessment protocol (annex 1) during a routine visit. At that time, they read and signed an informed consent term (annex 2) to authorize the use of data and of their paraffin blocks in the study. Patients whose primary treatment had been completed more than 5 years earlier were contacted by telephone or mail; they answered a questionnaire about their health conditions and signed an informed consent term. For the patients that were not reached, a confidentiality and responsibility term (annex 3) was used, and the data were retrieved from outpatient medical charts of the Gynecology Service of Santa Casa de Porto Alegre.

After data collection, paraffin blocks of the surgical specimens underwent immunohistochemical analyses (IHC), for which tumor tissue fixed in formalin and embedded in paraffin was used. Paraffin blocks were cut in 3-micrometer-thick sections, deparaffinized and rehydrated. The streptavidin-peroxidase method was used to detect the proteins under study, that is, ER, PR, Ki-67, and p53. Antigenic

recovery was performed with Tris-EDTA pH 9.0 for ER and PR, and sodium citrate (pH 6.0) for Ki-67 and p53, heated to 95-98° C in a water bath for 40 minutes. Endogenous peroxidase activity was blocked using two 10-minute baths in 5% hydrogen peroxide (H₂O₂) at 30V in methanol. Unspecific protein block was performed with 1% fraction V bovine serum albumin (BSA).

Incubation with primary antibody was performed overnight at 4° C. The primary antibodies were: ER, clone 6F11, 1:200 dilution; PR, clone 16, 1:100 dilution (Novocastra® Newcastle, UK); p53, clone DO-7 (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark), 1:100 dilution; and Ki-67, clone Mb-1 (DakoCytomation® Glostrup, Denmark), 1:200 dilution. Incubation with secondary (biotinylated) and tertiary (streptavidin-biotin-peroxidase complex) antibodies was performed for 30 minutes at room temperature. The positive controls used for ER, PR and p53 were positive breast cancer samples, and for Ki-67, a sample of palatine tonsil tissue. As negative controls, the same tissues were used, incubated with the same antibodies, except the primary antibody, which was replaced with 1% BSA. Antigen-antibody binding was detected using the chromogen 3,3-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB). Counterstaining was performed with Harris hematoxylin. The slides were dehydrated and mounted with Entellan.

Slides were read by the same pathologist. Four slides were mounted for each biomarker under study: ER, PR, Ki-67, and p53. The IHC reaction was classified as positive when 10% or more tumor cells were stained by the IHC reaction.

Statistical analysis

The variables were described as means, standard deviations, and minimum and maximum values. To evaluate the association between recurrence and presence or absence of biomarkers (ER, PR, Ki-67 and p53), a chi-square or the Fisher exact test was used. The level of significance was set at 5% for all the comparisons.

RESULTS

Mean patient age was 64.7 years at the time of diagnosis (minimum: 44 years; maximum: 86 years; SD = 8.89 years). Most patients' ages ranged from 51 to 70 years (65.6% of the cases). Only 4 patients were 50 years or younger (6.3%), and 18 patients were 71 years or older at the time of diagnosis (29.1%).

Mean BMI was 30.7 kg/m²; BMI was equal to or greater than 30 kg/m² (57.8%) for 37 patients.

The analysis of histological grade revealed that 28.1% (18) of the patients had G1 tumors, 54.7% (35) had G2, and 17.2% (11) had G3 tumors.

Forty-four (68.8%) patients had stage I tumors; 9, stage II; 10, stage III; and only one, stage IV.

Mean follow-up time for the 64 patients included in the study was 51.6 months (maximum = 115.2 months; minimum = 9 months). Two patients were followed up for less than 24 months because they died at 9 and 10 months of clinical follow-up.

Nine patients (14.1%) had recurrences during follow-up. Three in vagina, two in pelvic organs, one in pelvic organs and vagina, one in pelvic bone, one in abdomen and one in retroperitoneum and marrow bone. In five patients the diagnose was clinical, through imaging exams, in the other four patients the diagnose was histopathological, through biopsy of the lesions. Mean time to disease recurrence

was 19.1 months (minimum = 9 months; maximum = 33 months). Six of these patients died after recurrence, and the other three were still being followed up after adjuvant chemotherapy. The clinical and histological profiles of the sample are summarized in Table 1, and the IHC profile of patients with tumor recurrence, in Tables 2 and 3.

ER was positive in 60.9% of the cases (39/64 patients). In the group of patients with ER positive results, 89.8% did not have any disease recurrence during clinical follow-up, and in the group with ER negative results, 80% did not progress to recurrence. In the group of patients whose disease recurred (n=9), 44.5% had ER positive results. No statistically significant associations were found between ER expression and recurrence ($p=0.706$).

PR was positive in 75% (48/64 patients) of the patient population. In the group of patients with PR positive results, 91.7% did not have disease recurrence during clinical follow-up, and in the group with ER negative results, 68.7% did not progress to recurrence.

Of the patients without disease recurrence, 13 had different expressions of hormone receptors (HR): 11 had PR positive and ER negative results, whereas only 2 had PR negative and ER positive results. Of the 9 patients whose disease recurred, 44.5% had PR positive results as well as ER expression. The other patients with recurrence (55.5%) did not express ER or PR. No statistically significant associations were found between PR expression and recurrence ($p=0.706$).

Expression of p53 was found in only 2 of the 64 study patients (3.1%). These two patients had strong p53 expression (90% and 80% of the immunostained tumor cells, respectively). No patient with recurrence p53 positive results, and there were

no statistically significant associations between p53 expression and the presence or absence of recurrence ($p=1.000$).

Ki-67 expression was found in 23.4% of the cases (15/64 patients). In the group of patients with recurrences, Ki-67 expression was found in 22.2% of the cases. Of the patients with Ki-67 positive results, 13 had ER positive results (86.7%), 14 had PR positive results (93.3%), and one had a p53 positive result. No statistically significant associations were found between Ki-67 and recurrences ($p=0.668$).

The multivariate analysis of IHC profiles according to other histological characteristics revealed a statistically significant association between G2 tumors and negative Ki-67 expression: 88.6% of the G2 tumors did not express Ki-67 ($p=0.034$). Ki-67 results were also negative in most G1 tumors (66.7%), but no statistically significant differences were found in this association. Tables 4 and 5 describe IHC profiles according to histological grade and stage.

DISCUSSION

Endometrial cancer is the most frequent gynecologic cancer among women in developed countries. In developing countries, cervical cancer is the most common, but the cases of endometrial cancer have grown annually according to worldwide statistics. In Brazil, there are no official data about the prevalence of this malignancy, only estimates from regional publications.

According to Pessini et al., survival rates and characteristics of patients with endometrial cancer treated in the Gynecology Service of Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, such as age, BMI, histological type and grade, are very similar to those reported in the international literature, and reliably represent a

sample of the population in southern Brazil⁴. Therefore, we chose a sample of these patients to describe the prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 in this population.

Hormone Receptors (HR): ER and PR

The hormone receptors ER and PR are found in 100% of normal endometrial cells. In cases of endometrial cancer, their expression ranges from 60% to 70% of the cases of endometrioid adenocarcinoma⁷. In other histological types, such as serous papillary or clear cell carcinoma, the frequency of ER and PR positive results falls to 29% and 14%⁸. The prevalence of these receptors among our study population was 60.9% and 75%, which is in agreement with worldwide data^{7,8,9,10,11}.

ER and PR prevalence rates reach 70% and 80% in cases of G1 adenocarcinoma, decrease as tumor grade increases, and may be only 44.4% in G3 tumors^{8,9,12,13}. Our data showed that, in the group of patients with G1 tumors, ER was positive in 77.8%, and PR, in 88.9%. In patients with G2 tumors, these rates fell to 51.4% and 71.4%. When the adenocarcinoma was G3, 63.3% of the patients had positive results for ER and PR. Despite the apparent differences, no statistically significant associations were found ($p=0.241$).

Some studies in the literature associate HR positive status with the surgical stage of endometrial cancer. Fukuda et al.¹² found that patients with stage I or II tumors had a greater frequency of PR positive status than those with Stage II or IV tumors (68.3% vs. 28.1%; $p=0.001$); however, they did not find the same association for ER. Other authors did not find any similar associations^{8,9}. In our cohort, of the 48 patients with PR positive results, 68.1% had stage I tumors and 31.9% had stage II, III or IV tumors. Of the 38 patients with ER positive results, 76.3% had stage I tumors and 23.7%, stage II or greater, but the differences were not statistically significant ($p=0.105$ and $p=1$).

In 1995, Kadar et al.¹³ found a strong association between ER and PR and an increase in overall survival and disease-free survival. The same association was found by other authors^{10,14}. In a 15-month follow-up, 93.3% of the patients that died had ER and PR negative results¹². In 1996, Pertschuk¹⁴ reported that the chances of dying due to endometrial cancer were four times greater for women with ER negative results. Morris et al.¹⁰ in 1995, found that at least one of the two receptors was negative in 62% of the patients that had disease recurrences. In our sample, only 9 patients had a recurrence during follow-up, and 6 died due to endometrial tumor. ER and PR were positive in 44.5% of the cases with recurrences. In the patients that did not have recurrences, ER was positive in 63.3% of the cases, and PR, in 80%. These data show that HR have a lower prevalence in the group of patients that have recurrences; however, our statistical analysis showed that the differences were not significant ($p=0.705$ and $p=0.189$). Of the 6 patients that died, 4 had HR negative results.

p53

The p53 protein, classified as a tumor suppressor, may be found in hyperplastic endometrial tissue and in neoplastic tissue, but usually not in normal endometrial tissue¹⁵. Analyses of all histological types of endometrial cancer have revealed that p53 is expressed in 21.3% to 65.8% of the cases^{8,9,16,17,18}. In cases of endometrioid adenocarcinoma, p53 prevalence is 10% to 20%¹⁶.

The p53 prevalence found in our study was lower than that reported in other studies in the literature. Two of the 64 study patients (3.1%) had strong expression of p53. Other two showed 1% expression of p53, and when these patients were included in the analysis, the prevalence rate reached 6.3%. There is no consensus in the literature about the cut-off point for p53 expression. Some studies use 5%

immunostained tumor cells as the cut-off point, and others, 10% or 15%; still others consider any expression as positive. These differences may explain the disagreement between our data and those found in the literature. Moreover, p53 may be strongly associated with more aggressive histological types of endometrial cancer. The prevalence rate for the serous papillary histology ranges from 71% to 91%, and in the case of clear cell carcinomas, 25% of the cases express p53^{8,15,17}.

In our group of patients with disease recurrence, p53 was negative in all cases; for those without recurrence, p53 was negative in 94.5% of the cases ($p=1$). Geisler et al.¹⁸ in 1996, found that patients with endometrial cancer recurrence expressed p53 more strongly than patients without recurrence. Mean expression in patients with recurrent disease was 22.9%, and in patients without recurrence, 7.7%. In 2009, Jongen et al.¹⁹ classified p53 as an independent prognostic factor because they found an association of p53 expression with death due to endometrial cancer (RR = 3).

Several studies found an association between p53 expression and non-differentiated tumors, non-endometrioid tumors, and even lymph-vascular space invasion^{6-9,15-19}. These parameters were not evaluated in our study because of the small number of cases that expressed p53.

Ki-67 (MIB-1)

Ki-67 is a nuclear antigen that indicates cell proliferation rates and may be found in healthy endometrial tissue. It may be expressed by 29.7% of the endometrial cells in the proliferative phase and 2.5% of the cells in the secretory endometrium²⁰. In endometrial cancer, Ki-67 expression may be detected in about 67.6% of the cases²¹. Ki-67 is more strongly expressed by serous papillary and clear cell carcinomas. In endometrioid adenocarcinoma, its expression is usually similar to that

found in proliferative endometrium^{16,20,22}. In our population, Ki-67 was positive in 23.4% of the patients.

The association between histological grade of endometrioid tumors and Ki-67 expression has already been confirmed in studies that found that the mean expression rate of Ki-67 in G3 tumors was 38%, whereas in G1 and G2 tumors mean expression rate was 20% ($p=0.005$)¹⁶. In our cohort series, 33.3% of G1, 11.4% of G2, and 45.4% of G3 tumors expressed Ki-67. Statistical analyses revealed an association of G2 tumors with absence of Ki-67 expression. Ki-67 was also less frequent in G1 tumors, but this difference was not statistically significant, maybe because of the number of G1 tumors in our sample ($n=18$). The same was found for G3 tumors: p53 was expressed in a larger number of cases, but no significant association was confirmed.

In the group of patients with recurrences, 22.2% had Ki-67 expression, a percentage that was similar to that found in the total study population and in the group of patients without recurrence. No statistically significant differences were found between groups ($p=0.668$).

The prevalence of ER, PR and Ki-67 in our study population was similar to that found in the international literature, but p53 prevalence was lower than that reported in the studies reviewed. Although there was a decrease in ER and PR prevalence rates in the group of patients with tumor recurrence, no association was found between biomarkers and disease recurrence. In this study population, ER and PR were more prevalent than p53 and Ki-67, which are less frequent in cases of endometrioid endometrial adenocarcinoma. G2 tumors are associated with low Ki-67 expression, which reflects a low cell proliferation rate in this group.

The increase in the frequency of endometrial cancer in developing countries suggests that further studies about the IHC profile of Brazilian patients should be conducted. Risk factors for recurrence should be identified to control this disease and ensure treatment success, and IHC profiles may have a promising role in this field. Multicenter studies may be a solution to obtain larger sample sizes and to provide more reliable information about the importance of ER, PR, p53 and Ki-67 in the prognosis of Brazilian patients with endometrial cancer.

REFERENCES

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
2. National Cancer Institute (NCI). Endometrial Cancer (PDQ): Treatment. Disponível em URL: <http://www.cancer.gov>. Acessado em 25 de junho de 2009.
3. International Agency for Research and Cancer (IARC). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Disponível em URL: <http://www.iarc.fr>. Último acesso em 24 de junho de 2009.
4. 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. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):48-50.
5. Pessini SA. Câncer de corpo uterino. In: Silveira GPG. *Ginecologia baseada em evidências*. São Paulo: Editora Atheneu, 2ª edição, 2008.
6. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):221-9.
7. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, Yamamoto K, Inoue T, Ishiko O, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2002 Apr;33(4):386-91.
8. Bonfitto VL, de Angelo Andrade LA. p53, estrogen and progesterone receptors in diagnostic curettage for endometrial adenocarcinoma and their correlation

- with morphological data and disease stage at hysterectomy. *Sao Paulo Med J.* 2003 Jul 1;121(4):163-6.
9. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, Yamamoto K, Inoue T, Ishiko O, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2002 Apr;33(4):386-91.
 10. Morris PC, Anderson JR, Anderson B, Buller RE. Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1995 Mar;56(3):406-11.
 11. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):483-8.
 12. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Jun;69(3):220-5.
 13. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol.* 1993 Sep;50(3):281-6.
 14. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol.* 1996 Oct;63(1):28-33.
 15. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998 Jun;29(6):551-8.

16. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol.* 1998 Sep;29(9):924-31.
17. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999 Sep;74(3):468-71.
18. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996 May;61(2):245-8.
19. Jongen VH, Briët JM, de Jong RA, Joppe E, ten Hoor KA, Boezen HM, et al. Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May;19(4):670-6.
20. Morsi HM, Leers MP, Jäger W, Björklund V, Radespiel-Tröger M, el Kabarity H, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2000 Apr;19(2):118-26.
21. Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):34-40.

22. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DM, Heintz AP. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis. *J Clin Pathol.* 2008 Jan;61(1):36-42.

Table 1 – Clinical and histological characteristics

Characteristic	Number of Patients (%)
Age	
≤ 50 years	04 (6.3%)
51-70 years	42 (65.6%)
≥ 71	18 (28.1%)
Mean: 64.7 years (44-86 years)	
BMI	
< 30 kg/m ²	27 (42.2%)
≥ 30 kg/m ²	37 (57.8%)
Follow-up (months)	
Mean: 51.6 months (9 - 115.2 months)	64 (100%)
Time to recurrence (months)	
Mean: 19.1 months (9 – 33 months)	9 (14%)
Deaths	6 (9.4%)
Surgical stage	
I	44 (68.8%)
II	09 (14%)
III	10 (15.6%)
IV	01 (1.6%)
Grade	
G1	18 (28.1%)
G2	35 (54.7%)
G3	11 (17.2%)
Immunohistochemical profile	
ER positive	39 (60.9%)
PR positive	48 (75%)
p53 positive	03 (3.1%)
Ki-67 positive	15 (23.4%)

Table 2: Immunohistochemical characteristics of patients with disease recurrence

Patients	Deaths due to cancer	Time to recurrence	Stage/Grade	ER	PR	p53	Ki-67
1	Yes	30 months	I/G2	0%	0%	0%	0%
2	No	22 months	II/G2	80%	90%	0%	0%
3	Yes	9 months	I/G3	0%	0%	0%	0%
4	Yes	29 months	III/G2	0%	0%	0%	0%
5	Yes	25 months	I/G2	60%	60%	0%	0%
6	Yes	10 months	III/G3	0%	0%	0%	0%
7	No	13 months	II/G3	0%	0%	20%	1%
8	Yes	19 months	I/G3	70%	70%	60%	0%
9	No	33 months	I/G3	70%	60%	1%	0%

Table 3: Prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 according to disease recurrence

Positive results	With recurrence (n=9)	Without recurrence (n=55)	Total (n=64)
	%	%	%
ER	44.5% (4/9)	63.6% (35/55)	60.9%
PR	44.5% (4/9)	80% (44/55)	75%
P53	0% (0/2)	3.6% (2/55)	3.1%
Ki-67	22.2% (2/9)	23.6% (13/55)	23.4%

Table 4: Prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 according to histological grade

Grade	ER +/-	PR +/-	p53 +/-	Ki-67 +/-
G1(n=18)	77.8% / 22.8%	88.9% / 11.1%	1.6% / 98.4%	33.3% / 66.7
G2(n=35)	51.4% / 48.6%	71.4% / 28.6%	0.0% / 100%	11.4% / 88.6%*
G3(n=11)	63.6% / 36.4%	63.6% / 36.4%	1.6% / 98.4%	45.4% / 54.6%
*P=0.034				

Table 5: Prevalence of ER, PR, p53 and Ki-67 according to surgical stage

Surgical stage	ER +/-	PR +/-	p53+/-	Ki-67+/-
I (n=44)	31.8% / 68.2%	72.7% / 27.3%	2.3% / 97.7%	22.7% / 77.3%
II, III and IV (n=20)	55% / 45%	75% / 25%	5% / 95%	20% / 80%
P	0.105	1.000	1.000	1.000

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1

PROTOCOLO CÂNCER DE CORPO UTERINO

Nome _____ Registro _____

Endereço _____ fone _____

Data nascimento __/__/__ Idade do diagnóstico __ anos

Peso ___ kg Altura __, __ m

Gesta __ Para __ Cesareas __ Abortos __

Menarca __ anos Menopausa () sim __ anos

() não

Raça () branca

Origem () Santa Casa

() mulata

() Santa Rita

() preta

() Grande Porto Alegre

() outra

() Interior estado _____

() desconhecida

Data 1º sintoma __/__/__

() sangramento irregular

() sangramento pós-menopausa

() leucorréia

() outros

Data do diagnóstico __/__/__ por () curetagem

Realizada () Santa Casa

() biópsia endometrial

() Santa Rita

() histeroscopia + BE

() Outros

Tipo histológico () endometrióide
 () adenoescamoso
 () papilífero
 () outro _____

Diferenciação () G1
 () G2
 () G3

Doença associada () não
 () desconhecido
 () diabetes
 () hipertensão
 () cardiopatia
 () nefropatia
 () ginecopatia
 () outras

US abdominal () normal
 () anormalidade _____

US pélvica () espessamento endometrial
 () miomatose
 () massa ovariana
 () normal
 () outras

Tomografia () normal
 () alterada _____
 () ã realizada

Mamografia () normal
 () alterada _____

Colonoscopia () normal () alterada () não realizada

Data cirurgia _ _ / _ _ / _ _

Local () Sta Casa () Sta Rita

Instrutor _____ Residente _____

Cirurgia proposta _____ Cirurgia realizada _____

Macroscopia trans-operatória: tamanho tumor __ cm diâmetro local tumor () fundo
 () até metade cavidade () istmo
 () = ou > que metade cavidade () anterior
 () ã avaliado () posterior
 () lateral

invasão miométrio () ausente
 () < ou = 50 %
 () > 50 %
 () ã avaliado

Revisão cavidade () sem alterações

() alterada _____

Complicação trans-operatória () não () sim _____

Antibioticoprofilaxia () não () sim _____

Heparinização profilática () não () sim _____

Anatomopatológico da peça cirúrgica:

Tipo histológico () endometrióide Diferenciação () G1

() adenoescamoso () G2

() papilífero () G3

() outro

Tamanho tumor __ x __ x __ cm Invasão miometrial () ausente

() < ou = 50 %

() > 50%

() até serosa

Comprometimento canal () não

() apenas glândulas

glândulas e estroma

Ovários / trompas normais

com metástase

Gânglios ã retirados

retirados - nº __ sem metástase

com metástase __ origem _____

Citologia peritoneal negativa

positiva - local _____

Pós-operatório:

Complicações ã

infecção urinária

infecção ferida operatória

infecção respiratória

outras _____

Dias sonda vesical 1

= ou >2

Dias porto-vac ã colocado

até 6

7 ou mais

Alta hospitalar após data cirurgia até 5 6-10 >10

Seguimento

Data do questionário: ____/____/____

Recidiva: sim não

Tempo de sobrevida livre de doença: _____ meses.

11.2. Anexo 2

Termo de Consentimento Informado

Pesquisa: **Estudo Imunoistoquímico dos marcadores prognósticos no adenocarcinoma endometrióide do endométrio em relação às recidivas**

O câncer de endométrio é uma doença que pode ser mais ou menos agressiva dependendo de cada paciente. Um dos fatores responsáveis por esta situação se encontra na genética de cada tumor. O objetivo desta pesquisa é conhecer melhor os fatores que fazem com que o câncer de endométrio apresente diferentes respostas para os mesmos tratamentos.

Para realizar esta pesquisa cada paciente passará pela sua consulta de rotina, autorizando a utilização dos dados da consulta e do bloco de parafina da peça cirúrgica. Uma pequena parte do bloco de parafina será retirada para medida de alguns marcadores tumorais (receptores hormonais, KI-67, p53).

Esta pesquisa não trará nenhum tipo de desconforto para a sua saúde e poderá nos ajudar a entender por que alguns tumores respondem melhor ao tratamento do que outros. Caso existam gastos adicionais estes serão pagos pelo orçamento da pesquisa.

Este documento lhe fornece a garantia de sigilo sobre sua identidade e direito de se retirar da pesquisa em qualquer momento sem prejudicar o seu tratamento.

Eu,.....
fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e autorizo o uso de meus dados clínicos e do bloco de parafina para este fim. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador responsável: Karina P. Mazzarino Bassols

Informações: Qualquer dúvida sobre a pesquisa poderá ser respondida no momento da assinatura deste documento ou pelo telefone 51 – 3214-8153 às segundas-feiras das 8h às 11h.

11.3. Anexo 3

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE DE DADOS TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DE DADOS

Eu, **Karina Pederiva Mazzarino Bassols**, aluna regular do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, juntamente com meu orientador, Professor **Cláudio Galleano Zettler** e com meu co-orientador, Professor **Gustavo Py Gomes da Silveira**, professores do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, o primeiro médico patologista do Laboratório de Patologia da Santa Casa, estamos realizando uma pesquisa em carcinoma de endométrio que necessita a análise imunoistoquímica das peças em parafina.

Conforme o parecer número 168/08 do Comitê de Ética em Pesquisa, de 14 de abril de 2008, o material armazenado anteriormente a 16/10/1998 e o material de pacientes com impossibilidade de se obter consentimento (com a devida justificativa da impossibilidade), podem ser colocados à disposição dos pesquisadores de forma simplificada,

Neste documento, firmamos o anonimato dos sujeitos da pesquisa que se enquadram no parágrafo anterior e nos comprometemos a utilizar apenas uma parte, e não a totalidade, do material em bloco de parafina de cada paciente.

Karina Pederiva Mazzarino Bassols

Claudio Galleano Zettler

Gustavo Py Gomes da Silveira

Porto Alegre, abril de 2008.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)