

Carcinoma Endometrial: Tratamento

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Cancerologia

Elaboração Final: 10 de outubro de 2011

Participantes: Cairo AA, Fonseca R, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: *(Endometrial Neoplasm OR Carcinoma, Endometrial OR Endometrial Cancers OR Endometrium Cancer OR Uterine Neoplasm OR Neoplasm, Uterus OR Uterus Cancers OR Cancer of the Uterus OR Uterine Cancers) AND Adenocarcinoma AND Risk Factors AND (Neoplasm Staging OR Tumor Staging OR Cancer Staging) AND Neoplasm Invasiveness AND Neoplasm Metastasis AND Lymphatic Metastasis AND (Antineoplastic Agent, Hormonal OR Hormonal Antineoplastic Drugs) AND Medroxyprogesterone AND Tamoxifen AND (Neoplasm Recurrence, Local OR Local Neoplasm Recurrence) AND Recurrence AND (Lymph Node Excision OR Lymph Node Dissections OR Node Dissection, Lymph) AND (Adjuvant Chemotherapy OR Chemotherapy, Adjuvant) AND (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Antineoplastic Agents, Combined OR Cancer Chemotherapy Protocol) AND (Adjuvant Radiotherapy OR Radiotherapy, Adjuvant) AND Radiotherapy, High-Energy AND Combined Modality Therapy AND (Laparoscopy OR Surgical Procedures, Laparoscopic OR Laparoscopic Surgery OR Laparoscopic Surgical Procedures) AND Laparotomy AND Postoperative Complications AND Follow-Up Studies.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Examinar as principais condutas no tratamento do carcinoma endometrial de acordo com as evidências disponíveis.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O câncer endometrial apresenta-se como uma das neoplasias malignas do trato genital feminino mais frequentes em países da Europa ocidental e América do norte^{1,2}(D). Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres com idade superior aos 50 anos (média de idade de 63 anos), contribuindo para 1 a 2% de todas as causas de morte por câncer. O sintoma mais comum é o sangramento vaginal e se diagnosticado logo após o início do sintoma, em mais de 75% das pacientes a doença estará restrita ao útero, portanto em estadio inicial, com prognóstico favorável e taxas elevadas de sobrevida global (80% a 85%) no período de cinco anos³(D).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) introduziu em 1988, e atualizado em 2009, o sistema de estadiamento para o câncer de endométrio, sendo este cirúrgico-patológico e definido após a histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e periaórtica e citologia peritoneal, sendo o prognóstico dependente da idade, histologia e grau do tumor, profundidade de invasão no miométrio, comprometimento cervical e metástases linfonodais^{4,5}(B)⁶(C)⁷(D).

1. O EMPREGO DA TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL DETERMINA UMA MELHORA NA SOBREVIDA GLOBAL?

A terapêutica primária do carcinoma de endométrio, representada, sobretudo pela cirurgia e radioterapia, principalmente nos casos de tumores indiferenciados e com infiltração profunda da musculatura miometrial, não demonstra resultados favoráveis no controle tumoral. Sendo o carcinoma endometrial uma doença hormônio-dependente, advogou-se a hipótese de que o emprego de terapia adjuvante endócrina poderia determinar melhoras, prevenindo recorrência e morte, em pacientes portadoras da doença em estádios iniciais⁸⁻¹¹(A).

Em estudo prospectivo, avaliando-se mulheres com idade média de 63 anos submetidas à terapia cirúrgica (histerectomia abdominal, salpingooforectomia bilateral e colpectomia parcial) com diagnóstico histológico de carcinoma de endométrio estadio I ou II (FIGO)

sendo 57% estadio IB e subsequentemente submetidas à terapia endócrina adjuvante com emprego de acetato de medroxiprogesterona (AMP) na dose de 500 mg/dia ou tamoxifeno 30 mg/dia pelo período médio de 56 meses, a sobrevida global foi semelhante entre os dois grupos de tratamento comparados com grupo controle, RRA= 0,001 com IC95% (-0,090 a 0,092) e RRA= -0,023 com IC95% (-0,001 a 0,163), para o AMP e tamoxifeno respectivamente)¹²(B).

Quanto aos efeitos adversos, estes ocorreram com maior frequência nas usuárias do AMP e tamoxifeno (59% e 49% respectivamente), sendo a deterioração do controle glicêmico e edema periférico mais observado com o uso do AMP¹²(B).

Recomendação

Nas pacientes portadoras de carcinoma endometrial em estadio inicial, não há indicação do emprego da terapia endócrina adjuvante.

2. A REALIZAÇÃO DA LINFADENECTOMIA PÉLVICA EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL EM ESTADIO INICIAL ESTÁ RELACIONADA À MELHORES RESULTADOS QUANTO À SOBREVIDA GLOBAL E RECORRÊNCIAS?

O carcinoma endometrial desenvolve-se com maior frequência na parede posterior e fundo do útero, dissemina-se por continuidade através do corpo uterino por meio de invasão miometrial e comprometimento cervical e apresenta como sítio mais frequente de metástases os linfáticos retroperitoneais (linfonodos pélvicos), e menos frequentemente linfonodos periaórticos. Pacientes com carcinoma endometrial em estadio inicial (estadio I) apresentam metástases para os linfonodos pélvicos com uma frequência de

aproximadamente 10%. Considerando o mesmo estadiamento, pacientes que apresentam invasão miometrial superficial por tumor bem diferenciado, demonstram comprometimento linfonodal em cerca de 3% a 5% dos casos, sendo que esta proporção se eleva para 20% em tumores pouco diferenciados e invasão profunda do miométrio. Sabe-se também, que mediante comprometimento linfonodal de retroperitônio, tanto dos linfonodos pélvicos quanto periaórticos, o prognóstico de sobrevida em cinco anos é comprometido com taxas variáveis de 44% a 52%¹³(D). Sendo assim, grau tumoral, profundidade de invasão e tipo de tumor apresentam-se como fatores prognósticos de extrema importância, utilizados para antever a possibilidade de recorrências bem como a necessidade de emprego da terapia adjuvante.

Desde 1988, quando a FIGO introduziu a necessidade da linfadenectomia para o estadiamento do câncer de endométrio, muitos questionamentos têm sido feitos principalmente quanto a extensão da linfadenectomia, indicação, riscos e benefícios referentes à sobrevida global e recorrências. Apesar de alguns estudos retrospectivos terem apresentado associação entre linfadenectomia e melhoras nas taxas de sobrevida, outros com elevada força de evidência são discordantes destes resultados^{14,15}(B).

Um estudo randomizado multicêntrico que avaliou pacientes com idade média de 62 anos e diagnóstico histológico de carcinoma endometrial restrito ao corpo uterino (FIGO estadio I) submetidas a procedimento cirúrgico padrão (histerectomia total abdominal com salpingooforectomia bilateral) associado ou não a linfadenectomia pélvica sistemática e seguimento médio de 49 meses, demonstrou

que não houve influência da realização ou não da linfadenectomia tanto no número de recorrências (12,9% versus 13,2% respectivamente), quanto na sobrevida global. Observou-se também um maior número de metástases em linfonodos e mudança do estadio (13,3% versus 3,2% de estadio IIIC) com a realização ou não da linfadenectomia respectivamente¹⁶(A).

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo randomizado, onde no período de seguimento médio de 37 meses, mulheres com carcinoma endometrial em estadio inicial submetidas primariamente à terapia cirúrgica padrão (histerectomia total abdominal com salpingooforectomia bilateral) associada ou não a linfadenectomia, não demonstraram benefícios evidentes em termos de sobrevida¹⁷(A).

Recomendação

Nas pacientes diagnosticadas com carcinoma endometrial em estadio inicial, a realização da linfadenectomia pélvica associada à cirurgia padrão (histerectomia total e salpingooforectomia bilateral), permite a realização de um estadiamento mais adequado, por tornar possível a maior detecção de metástases para linfonodos. Não demonstra, contudo melhora na sobrevida global ou redução na taxa de recorrência.

3. A INDICAÇÃO DA RADIOTERAPIA PÉLVICA ADJUVANTE EM PACIENTES COM CARCINOMA ENDOMETRIAL ESTADIO INICIAL TRATADAS CIRURGICAMENTE DETERMINA MELHORA NO CONTROLE DAS RECORRÊNCIAS LOCORREGIONAIS?

Como já comentado anteriormente, os fatores prognósticos mais significativos no carcinoma endometrial são o estadio, grau histológico e profundidade de invasão miometrial. Outros fatores

são representados pela idade da paciente, o tipo histológico, citologia peritoneal, atividade do receptor de progesterona e tamanho uterino^{18,19}(B). Na presença de fatores de alto risco para recidiva tais como invasão miometrial igual ou superior a 50% ou graus histológicos 2 ou 3, a radioterapia pélvica apresenta-se indicada. Em análise retrospectiva, pacientes portadoras de carcinoma endometrial estadio I tratadas cirurgicamente e submetidas à radioterapia adjuvante apresentaram taxas de sobrevida global em cinco anos variando de 80% a 95% e taxas de recorrência locorregional em torno de 4% a 8%²⁰(A)²¹(B).

Em estudo prospectivo randomizado, avaliando-se mulheres com idade média de 66 anos, portadoras de carcinoma endometrial estadio I, grau histológico 1 e invasão de miométrio \geq 50%, ou grau histológico 2 com qualquer grau de invasão ou ainda grau histológico 3 com invasão $<$ 50%, submetidas ou não a radioterapia pélvica adjuvante perfazendo dose total de 46 Gy, observa-se no período de seguimento médio de 52 meses, que as recorrências locorregionais são mais frequentemente diagnosticadas nas pacientes não submetidas a radioterapia (14% versus 4% respectivamente com RRA = 0,080 e IC95%: 0,043 a 0,117), sendo a maioria das recorrências restritas a vagina. Com relação à sobrevida global, não se observa diferença significativa entre fazer ou não a radioterapia (RRA = -0,028 com IC95%: 0,080 a 0,024). Quanto aos eventos adversos, observa-se que as complicações tardias são mais frequentes nas pacientes submetidas à radioterapia adjuvante (25% versus 6% respectivamente com $p < 0,001$), sendo 1/3 das complicações severas²²(A).

Expandindo-se a avaliação para o período de 97 meses, observa-se a manutenção da redução das recorrências locorregionais nas pacientes

submetidas à radioterapia adjuvante (5% versus 14% respectivamente com $p < 0,0001$)²³(B).

Recomendação

O emprego da radioterapia adjuvante em pacientes com carcinoma endometrial estadio inicial, demonstra redução nas recorrências local-regionais, entretanto sem influenciar na sobrevida. Em virtude dos eventos adversos relacionados ao emprego da radioterapia adjuvante, esta não deve ser o tratamento de escolha para impedir apenas a recidiva local, não estando, portanto indicada em carcinomas iniciais na ausência de fatores de risco para metástases.

4. A CIRURGIA LAPAROSCÓPICA É SEGURA E EFICAZ NO TRATAMENTO DO CARCINOMA ENDOMETRIAL?

A abordagem padrão para o tratamento e estadiamento do carcinoma endometrial é realizada através da histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e periaórtica e lavado peritoneal⁴(D). Entretanto, nos últimos anos, há um interesse crescente a respeito de técnicas cirúrgicas para o tratamento de patologias malignas ginecológicas, particularmente a laparoscopia, no tratamento do carcinoma endometrial²⁴(B)²⁵(C). Comparada a laparotomia, a cirurgia laparoscópica apresenta vantagens tais como: menor incisão, melhor visibilidade do campo operatório, menor perda sanguínea, menor dor no pós-operatório, maior rapidez na recuperação pós-operatória com menor tempo de internação e retorno mais rápido as atividades habituais, sem as limitações cirúrgicas para pacientes obesas e idosas²⁶⁻²⁹(B).

Com relação à sobrevida global e número de recorrências, estudos prospectivos e retros-

pectivos têm demonstrado não haver diferença significativa entre a abordagem laparoscópica e a laparotomia, para o tratamento de pacientes portadoras de carcinoma endometrial em estadio inicial^{30,31}(B). O mesmo pode ser observado com relação às complicações no intra-operatório³²(B).

Em estudo prospectivo randomizado, submetendo-se mulheres portadoras de carcinoma endometrial estadio inicial (estadio I) a laparotomia ou laparoscopia, e segmento médio de 38 meses, não houve diferenças significativas tanto no número de recorrências entre as duas abordagens (11,5% versus 8,6% respectivamente) quanto às complicações no intra-operatório³³(A). Outro estudo prospectivo com pacientes portadoras de carcinoma endometrial estadio inicial, tratadas por laparoscopia ou laparotomia, realizou seguimento mais longo, de sete anos, com o intuito de avaliar recorrências e não observou diferença significativa entre os dois procedimentos (20% versus 18,4% respectivamente com $p = 0,860$)³⁴(A).

Recomendação

Apesar da abordagem laparoscópica não ser a cirurgia padronizada para o tratamento do carcinoma endometrial, quando realizada por profissionais treinados, demonstra ser alternativa segura e eficaz para o tratamento de carcinoma endometrial em estadio inicial, sem comprometer a radicalidade oncológica necessária.

5. O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL DE ALTO RISCO (ESTÁDIOS IB G3, II G3 COM INVASÃO MIOMETRIAL > 50% E ESTADIO III) DEMONSTRA BENEFÍCIOS EM TERMOS DE SOBREVIDA GLOBAL QUANDO COMPARADA À RADIOTERAPIA PÉLVICA?

Aproximadamente 10% a 15% das pacientes portadoras de carcinoma endometrial em estadio inicial irão apresentar recorrência da doença^{22(A)}^{35(B)}. Desta maneira, tanto a quimioterapia quanto a radioterapia têm sido utilizadas objetivando-se a redução nas taxas de recorrência. Entretanto, o melhor método terapêutico ainda permanece controverso. Estudos randomizados, utilizando-se da radioterapia adjuvante para carcinoma endometrial em estadio inicial, têm demonstrado uma significativa redução nas recorrências locorregional, mas sem influenciar na sobrevida^{22(A)}. Em virtude disso, estudos utilizando-se da quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes têm sido desenvolvidos na tentativa de aumentar a sobrevida.

Em estudo randomizado multicêntrico, avaliaram-se pacientes com idade média de 59 anos, portadoras de carcinoma endometrial nos estadios IC (61%) a IIIC (11,9%) com invasão miometrial superior a 50%, submetidas inicialmente a histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e periaórtica (realizadas em 96% e 28% das pacientes respectivamente). Posteriormente ao procedimento cirúrgico, a radioterapia pélvica na dose de 45 a 50 Gy e quimioterapia no esquema CAP (ciclofosfamida, doxorrubicina e cisplatina) foi utilizada. Não houve diferença significativa tanto no número de recorrências (tanto intra quanto extra pélvicas) entre as duas abordagens (RRA= -0,006 com IC95%: -0,057 a 0,045 e RRA= -0,026 com IC95%: -0,097 a 0,045 respectivamente) quanto à sobrevida global (RRA= -0,036 com IC95%: -0,108 a 0,036) após seguimento de 59 meses^{36(A)}. Outro estudo randomizado, utilizando-se do mesmo esquema quimioterápico e radioterápico em pacientes portadoras de carcinoma endometrial de alto risco, também não

conseguiu demonstrar, no período de avaliação de 95 meses qualquer diferença entre os tratamentos quanto ao aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida total (RRA= 0,039 com IC95%: -0,062 a 0,140 e RRA= -0,003 com IC95%: -0,052 a 0,046 respectivamente)^{37(B)}.

Recomendação

Tanto o emprego da quimioterapia quanto da radioterapia pélvica adjuvantes, em pacientes portadoras de carcinoma endometrial de alto risco não demonstra diferença significativa com relação à sobrevida global.

6. O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA INDICADO NO TRATAMENTO DO CARCINOMA ENDOMETRIAL DE ALTO RISCO, APRESENTA RESULTADOS SUPERIORES EM TERMOS DE METÁSTASES A DISTÂNCIA QUANDO COMPARADO A RADIOTERAPIA ISOLADA?

A Invasão miometrial, o grau histológico do tumor e presença de doença extra-uterina estão associadas à elevada incidência de comprometimento cervical, anexial e metástases para linfáticos do retroperitônio^{4,38(B)}^{39(C)}. A radioterapia adjuvante empregada em carcinoma endometrial de alto risco (invasão miometrial, cervical e grau histológico avançado) tem demonstrado resultados consistentes a favor da redução de recidivas locorregionais, entretanto sem modificar o comprometimento a distância, fator que interfere com taxas de sobrevida^{22(A)}. Desta maneira, a associação da radioterapia à quimioterapia começou a ser avaliada com o intuito de se elevar a sobrevida total.

Avaliando-se pacientes com idade média de 74 anos, portadoras de carcinoma endometrial estadios IA-B e grau histológico 3 ou

estádios IC-IIIa com graus histológicos de 1 a 3, submetidas inicialmente à histerectomia total abdominal, salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica realizada em 80% das pacientes e posteriormente à radioterapia pélvica (dose total de 56 Gy) ou radioterapia pélvica associada a quimioterapia composta por três ciclos de cisplatina 50 mg/m², epirrubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 500mg/m², após período de seguimento de cinco anos observou-se que o esquema combinado não é capaz de prevenir a ocorrência de metástases a distância (fígado, linfonodos retroperitoneais, pulmão, ossos e cérebro), apresentando taxas de 20,2% versus 13,9% para a quimioterapia associada à radioterapia e radioterapia isolada respectivamente, não sendo a diferença significativa (RRA= -0,063 com IC95%: -0,180 a 0,054)⁴⁰(A). Não houve diferença significativa na sobrevida das pacientes comparando-se os dois esquemas terapêuticos (82,1% versus 84,7% para a quimioterapia associada a radioterapia e radioterapia isolada, respectivamente com RRA= -0,026 e IC95%: -0,143 a 0,091)⁴⁰(A).

Recomendação

O emprego da quimioterapia associada à radioterapia em pacientes portadoras de carcinoma endometrial de alto grau não demonstra redução nas taxas de metástases a distância e não melhora a sobrevida total.

7. O EMPREGO DA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORAS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL EM ESTADIO AVANÇADO (ESTÁDIOS III OU IV) ESTÁ RELACIONADA A MAIOR SOBREVIDA TOTAL, QUANDO COMPARADO AO EMPREGO DA RADIOTERAPIA ISOLADA?

Pacientes portadoras de carcinoma endometrial em estádio avançado, raramente são candidatas a cirurgia. O carcinoma endometrial

nos estádios III e IV apresenta-se como grupo heterogêneo de tumores com prognóstico variável, e a individualização do tratamento deve ser realizada, de acordo com a extensão da doença⁴¹(B). Em virtude das elevadas taxas de recorrência, nos últimos anos a radioterapia abdominal total tem sido utilizada e, para tratamento das metástases extra-abdominais indica-se a quimioterapia, com melhoras substanciais nas taxas de sobrevida total destas pacientes, porém sem desprezar a citotoxicidade da quimioterapia^{42,43}(A)⁴⁴⁻⁴⁶(B).

Em pacientes portadoras de carcinoma endometrial estádios III ou IV, submetidas inicialmente a cirurgia citorrredutora, com doença residual < 2,0 cm, e tratadas posteriormente com radioterapia abdominal total e reforço na pélvis (30 Gy + reforço de 15 Gy) ou quimioterapia consistindo de oito ciclos de doxorubicina 60 mg/m² associada a cisplatina 50 mg/m², e período de seguimento de 74 meses, observou-se aumento significativo na sobrevida total com esquema quimioterápico (51% versus 38% para a quimioterapia e radioterapia respectivamente com RRA= -0,129 e IC95%: -0,226 a -0,032)⁴⁷(A).

Com relação aos eventos adversos, nota-se que estes, particularmente hematológicos, gastrointestinais, cardiológicos e neurológicos de graus 3 e 4, são significativamente mais frequentes mediante o emprego da quimioterapia⁴⁷(A).

Recomendação

Pacientes portadoras de carcinoma endometrial em estádios avançados (estádios III ou IV) apresentam melhora significativa na sobrevida total mediante emprego da quimioterapia, porém estando associado a maior frequência de eventos adversos.

8. QUAL É A MELHOR ESTRATÉGIA DE SEGUIMENTO DE PACIENTES TRATADAS POR CARCINOMA ENDOMETRIAL E QUE SE APRESENTAM CLINICAMENTE LIVRES DA DOENÇA?

O conceito de vigilância em longo prazo de pacientes tratadas por carcinoma endometrial com intenção curativa é baseada na premissa de que a detecção precoce resulta em redução da morbimortalidade associada à recorrência. Atualmente, protocolos de seguimento apresentam-se altamente variáveis, utilizando-se de diferentes testes diagnósticos e intervalos diversos. Desta maneira, não existe uma recomendação formal com relação ao monitoramento e seguimento destas pacientes⁴⁸(D).

Os principais fatores correlacionados ao tempo de sobrevida e recorrência da doença são representados pelo grau tumoral, histologia, profundidade da invasão miometrial, presença de metástases para linfonodos e presença de doença extra-uterina⁴⁹(B). As localizações anatômicas das recorrências são grosseiramente equivalentes tanto localmente (pélvicas) quanto a distância (abdome e tórax), sendo os sítios de envolvimento mais comuns a cúpula vaginal, pélvis e pulmões⁵⁰(A)⁵¹(B). Com relação às taxas de resgate mediante terapia apropriada na recorrência, existem controvérsias, sendo que em algumas publicações estes valores podem variar de 10% a 38%⁵²(C)⁴⁸(D).

Avaliando-se estudos retrospectivos reportando estratégias de seguimento de pacientes que receberam tratamento potencialmente curativo para o carcinoma endometrial e que estiveram clinicamente livres da doença no início da avaliação, observou-se que a maioria das recidivas (taxa de recorrência de 13% entre os estudos) ocorreram em média nos primeiros três anos após término do tratamento (variação de 2 a 3,5 anos de seguimento), sendo que destas, 77% apresentaram-se sintomáticas⁵³(A)⁵⁴⁻⁵⁸(B).

Com relação aos intervalos de seguimento, observou-se que estes se apresentaram variáveis entre os estudos (variação de 12 a 32 consultas no período de cinco anos de seguimento), sendo os testes realizados para detecção de recorrências representados, sobretudo pelo exame físico, citologia de cúpula vaginal e radiografia de tórax. A utilização da ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e dosagem do CA 125 não foram empregadas no geral como parte da rotina de seguimento nos estudos apresentados^{54,56,59}(B).

A detecção das recorrências assintomáticas nos estudos apresentados variou de 5% a 33% para pacientes submetidas ao exame físico, 0% a 4% com a citologia de cúpula vaginal, 0% a 14% mediante realização de radiografia de tórax, 4% a 13% para o uso da ultrassonografia abdominal, 5% a 21% com a tomografia abdomino/pélvica e 15% em pacientes selecionadas para dosagem do CA 125, sendo que não existem evidências claras de que a solicitação de tais exames reduza a mortalidade na recorrência⁶⁰(A).

A solicitação de mamografia e coleta da citologia oncológica deve seguir as orientações de rastreamento do câncer mamário e cervical. Para pacientes com risco para o câncer de cólon solicitar colonoscopia e avaliar a necessidade de endoscopia digestiva alta.

Recomendação

Não há evidências de que o seguimento com exames subsidiários em mulheres assintomáticas e exame normal diminua a mortalidade. Recomenda-se consultas periódicas até três anos (consultas trimestrais ou quadrimestrais) com anamnese dirigida a solicitação de exames de acordo com sintomas e exame alterado. Após este período as consultas poderão ser semestrais até cinco anos e depois anuais⁶⁰(A).

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
3. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:640-9.
4. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
5. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88:394-8.
6. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement—a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991;42:142-5.
7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
8. Lewis GC Jr, Slack NH, Mortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:368-76.
9. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-44.
10. Urbaski K, Karolewski K, Kojs Z, Klimek M, Dyba T. Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 Suppl:98-104.
11. Vergote I, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989;64:1011-6.
12. von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mösch R, et al. Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer—a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial. *Eur J Cancer* 2002;38:2265-71.
13. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol* 1996;61:111-23.
14. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Syman I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668-75.

15. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, Mishima M, Yokota H, Nagano H, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75:1836-41.
16. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
17. 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;373:125-36.
18. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:905-11.
19. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-15.
20. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990;38:99-104.
21. Irwin C, Levin W, Fyles A, Pintilie M, Manchul L, Kirkbride P. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium-results in 550 patients with pathologic stage I disease. *Gynecol Oncol* 1998;70:247-54.
22. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404-11.
23. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-8.
24. Zullo F, Palomba S, Russo T, Falbo A, Costantino M, Tolino A, et al. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: a focus on the quality of life. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1344-52.
25. Lim BK, Lavie O, Bolger B, Lopes T, Monaghan JM. The role of laparoscopic surgery in the management of endometrial cancer. *BJOG* 2000; 107:24-7.
26. Holub Z, Jabor A, Kliment L, Fischlová D, Wágnerová M. Laparoscopic hysterectomy in obese women: a clinical prospective

- study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:77-82.
27. Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239-44.
28. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001;83:563-8.
29. Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol* 1999;73:5-11.
30. Litta P, Fracas M, Pozzan C, Merlin F, Saccardi C, Sacco G, et al. Laparoscopic management of early stage endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:41-4.
31. Magrina JF, Weaver AL. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: five-year recurrence and survival rates. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:439-41.
32. Fram KM. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:57-61.
33. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2009;112:126-33.
34. Zullo F, Palomba S, Falbo A, Russo T, Mocchiari R, Tartaglia E, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:296. e1-9.
35. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
36. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226-33.
37. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2009;95:266-71.
38. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Young PC, Kimes TM, Ehrlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1385-91.

39. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-23.
40. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008; 110:190-5.
41. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1999;75:211-4.
42. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-8.
43. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14:441-8.
44. Gibbons S, Martinez A, Schray M, Podratz K, Stanhope R, Garton G, et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1019-25.
45. Smith RS, Kapp DS, Chen Q, Teng NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:767-78.
46. Smith MR, Peters WA 3rd, Drescher CW. Cisplatin, doxorubicin hydrochloride, and cyclophosphamide followed by radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1677-81.
47. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
48. Menczer J. Endometrial carcinoma. Is routine intensive periodic follow-up of value? *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:461-5.
49. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
50. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.

51. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
52. Ackerman I, Malone S, Thomas G, Franssen E, Balogh J, Dembo A. Endometrial carcinoma--relative effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol* 1996;60:177-83.
53. Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:931-7.
54. Owen P, Duncan ID. Is there any value in the long term follow up of women treated for endometrial cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:710-3.
55. Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1302-7.
56. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:20-4.
57. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Toranos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5.
58. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:229-33.
59. Ng TY, Ngan HY, Cheng DK, Wong LC. Vaginal vault cytology in the routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma: is it useful? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:104-6.
60. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-9.