

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

Douglas Ribeiro da Silva

**Comparação Entre os Achados
Ecográficos, Histeroscópicos e o
Anatomopatológico de Pacientes
Pós Menopausa Encaminhadas Para
o Ambulatório de Histeroscopia.**

UFCSPA
**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2015**

Douglas Ribeiro da Silva

Comparação Entre os Achados Ecográficos, Histeroscópicos e o Anatomopatológico de Pacientes Pós Menopausa Encaminhadas Para o Ambulatório de Histeroscopia.

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientadora: Dra. Mirela Foresti Jimenez

**Porto Alegre
2015**

Agradecimentos

A realização desta pesquisa contou com a ajuda e dedicação de diversas pessoas que contribuíram para os resultados aqui apresentados. Gostaria de agradecer algumas destas pessoas citadas logo abaixo.

Aos Professores Doutores

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação da UFCSPA, em especial a Maristela Pasin, pela atenção e auxílio.

Aos familiares e todos os amigos pelo apoio, compreensão e carinho durante a realização da pesquisa.

Sumário

1. Introdução	1
1.2 Revisão da literatura	8
1.2.1. Conceito de câncer de endométrio	8
1.2.2. Epidemiologia do câncer de endométrio	8
1.2.3. Fatores de risco e de proteção do câncer de endométrio	9
1.2.4. Diagnóstico clínico do câncer de endométrio	10
1.2.5. Diagnóstico histopatológico do câncer de endométrio	10
1.2.6. Fatores prognósticos do câncer de endométrio	11
1.2.7. Estadiamento do câncer de endométrio	12
1.2.8. Tratamento do câncer de endométrio e segmento	12
1.5. Referências bibliográficas	14
2. Objetivos	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. Artigo científico redigido em inglês	18
4. Anexos	40

Lista de Abreviaturas

ANOVA: análise de variância

DNA: ácido desoxirribonucleico

DP: desvio padrão

IC: intervalo de confiança

INCA: Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde do Brasil

LDH: enzima desidrogenase láctica

Md: mediana

mm: milímetros

mm²: milímetros quadrados

p: significância estatística

POA: Porto Alegre

RS: Rio Grande do Sul

T1: referente ao estadiamento

T4: referente ao estadiamento

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

ACS: AMERICAN CANCER SOCIETY

DIU: Dispositivo intra Uterino

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos

TV: Transvaginal

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

OMS: Organização Mundial de Saúde

USG TV: ultrassonografia transvaginal

TC: Tomografia Computadorizada

RNM: Ressonância nuclear magnética

CA-125: marcador bioquímico

TU: tumor

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

Lista De Figuras

Quadro1 – Estadiamento de neoplasia de endométrio (FIGO).....	12
---	----

Lista de Tabelas

Artigo redigido em inglês

Table 1 – Table of frequencies of hysteroscopy indications	31
Table 2 – Frequencies of anatomopathological findings in the sample	32
Table 3 – Comparative table of characteristics of patients with atypical findings or neoplasm on anatomopatholgy, and patients without atypical findings or neoplasm.....	33
Table 4 – Univariate and multivariate logistic regression	34

Lista de Gráficos**Artigo redigido em inglês**

Graph 1 – Frequencies of hysteroscopy findings	35
Graph 2 – ROC curve ofr endometrial thickness in patients with and without atypical findings or neoplasms	36

Resumo da Dissertação

Introdução: A incidência de câncer de endométrio tem aumentado, parte justificada pelo aumento da expectativa de vida e parte pelos fatores de risco: menor paridade, estrogonioterapia, menarca precoce, obesidade, sedentarismo, diabetes e hipertensão arterial. O câncer de endométrio acomete principalmente mulheres na pós-menopausa e tem como principal sinal o sangramento vaginal. Para investigar o endométrio temos: a ecografia (que avalia subjetivamente) e a histeroscopia (permite visualização direta e biópsia de material para o anatomopatológico).

Metodologia: Foram avaliadas 3492 pacientes que realizaram histeroscopia e incluímos no estudo 1952 (na menopausa e encaminhadas por espessamento endometrial ou sangramento vaginal). O critério de exclusão foi não estar na menopausa ou não possuir dados sobre as variáveis do estudo. Foram descritas as variáveis quantitativas pela média e o desvio padrão e comparadas entre os grupos pelo teste t de Student para amostras independentes. Foram descritas as variáveis categóricas pela frequência absoluta, frequência relativa e percentual e comparados entre os grupos pelo teste de Qui-quadrado com Correção de Yates ou teste Exato de Fisher e razões de chance (Odds ratio) pela Regressão Logística univariada e multivariável. $p < 0.05$

Resultados: Das 1952 pacientes: a idade foi de $57 \pm 7,8$ anos, 1648 eram de Porto alegre e a espessura endometrial foi de $1,2 \pm 0,47$ cm. Os motivos para o encaminhamento para histeroscopia: sangramento pós-menopausa 281(14,4%), suspeita de pólipos 422 (21,6%) e espessamento endometrial 989 (50,7%). Os resultados da histeroscopia: pólipos 38,6%, atrofia 16%, normal

14,6%, espessamento endometrial 7,8%; neoplasia 2,6%. Do total de 1952 apenas 5 não possuíam resultado do anatomopatológico e os resultados encontrados: endométrio normal 57%; endométrio atrófico/hipotrófico 16,3%; pólipos 12,6%; atipias/neoplasia 3,6% (70 pacientes). Na comparação entre as 70 pacientes com atipia/neoplasia e as restantes 1977 encontramos, respectivamente, para a idade: $59,9 \pm 8,2$ anos e $56,9 \pm 7,8$ anos ($p=0,001$); sangramento vaginal em 28,6% (20) e 14,4% (1582) ($p=0,002$); espessura endometrial de $1,64 \pm 0,66$ cm e $1,18 \pm 0,45$ cm ($p=0,001$). Após a regressão logística, confirmou-se a significância do espessamento endometrial, que quando superior a 1,29cm indica um risco de 4,2 vezes mais de ocorrência de atipia/neoplasia de endométrio com $p<0,001$.

Conclusão: A grande maioria das pacientes que apresentam espessamento endometrial ou sangramento pós-menopáusico são acometidas por patologias benignas: pólipo, mioma, atrofia endometrial. Nos casos de câncer endometrial/atipia: sangramento vaginal, espessamento endometrial não inferior a 129mm. A idade média das pacientes foi de 60 anos.

A histeroscopia se confirmou com o exame de escolha para investigação da cavidade uterina, apresentado grande sensibilidade no diagnóstico do câncer endometrial e o anatomopatológico como padrão ouro.

O melhor ponto de corte da espessura endometrial para detectar câncer de endométrio foi 1,29cm. Esses valores por si só não são sólidos o suficiente para justificar a não investigação dos casos de espessamento endometrial superiores a 4mm, principalmente quando estão associados ao sangramento vaginal pós-menopausa. Novos estudos poderão contribuir para a possibilidade de um acompanhamento conservador com ecografia para valores endometriais

entre 4 e 129mm reservando a histeroscopia imediata para espessamentos superiores.

1. INTRODUÇÃO

A passagem da fase reprodutiva para a menopausa representa um período de intensas modificações físicas e psicológicas na vida da mulher, movidas principalmente pela falta de ovulação e diminuição da produção de estrógenos (Girão e cols., 2009).

Segundo definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma mulher chega à menopausa após a ausência consecutiva da menstruação por 12 meses, o que ocorre normalmente entre os 45 e 55 anos. Nos países industrializados, em média, a menopausa é vivida pelas mulheres de 50-52 anos, e um ou dois anos a menos em países em desenvolvimento. No Brasil, apesar de não haver estudos epidemiológicos de base populacional – tendo em vista que os estudos nacionais relacionados à idade da menopausa foram baseados apenas em mulheres que frequentam serviços médicos – a média de idade das mulheres que entram na menopausa varia dos 45,1 aos 48,5 anos (Trench e cols., 2005).

Atualmente, as mulheres pós-menopáusicas representam uma parcela significativa da população, e a tendência é que este número aumente tendo em vista a expectativa de vida feminina (Machado e cols., 2003). De 1998 a 2010, a expectativa de vida da população brasileira ao nascer passou de 69,66 anos (69 anos, 7 meses e 29 dias) para 77,3 anos (77 anos, 3 meses e 18 dias). Em 2013 a expectativa de vida feminina ficou em 78,6 anos (IBGE, 2014). Pode-se concluir, portanto, que as mulheres passam mais de um terço de suas vidas na pós-menopausa (Machado e cols., 2003). Assim, torna-se fundamental o

melhor entendimento de todas as possíveis alterações biológicas enfrentadas pelas mulheres nessa fase.

Na pós-menopausa, a diminuição dos níveis de estrogênio leva a inúmeras manifestações clínicas tanto genitais quanto extragenitais. (Na genitália externa, se percebe a perda do turgor da pele e diminuição dos pelos. Há ainda a redução do tecido adiposo e da elasticidade dos grandes lábios, causando proeminência dos pequenos lábios. Modifica-se o epitélio da vagina: identifica-se falta de glicogênio nas células epiteliais, se eleva o pH e diminui a espessura da mucosa, aumentando a predisposição para sintomas como dispareunia, sangramento durante o intercuro sexual, infecção secundária, corrimento e prurido (Girão e cols., 2009).

A redução dos níveis hormonais também se manifesta na uretra e na bexiga. A diminuição da pressão intra-uretral propicia o surgimento da incontinência urinária aos esforços. O colo uterino torna-se menor progressivamente, apresentando estreitamento de seu canal e diminuição do calibre o orifício externo. Há atrofia das glândulas endocervicais, reduzindo a produção de muco. O endométrio e o miométrio também se modificam com a menopausa. Ambos podem envolver de maneira a diminuir o volume uterino. Sem o estímulo estrogênico, o endométrio se torna inativo e sua espessura cai para valores menores que 5mm. A atrofia endometrial favorece o sangramento por fragilidade da parede vascular (Girão e cols., 2009).

Enfim, a chegada à menopausa gera uma série de transformações estruturais e psicológicas no organismo feminino. E, da mesma forma como em outros momentos do seu crescimento fisiológico, a mulher pós-menopáusica necessita seguir acompanhamento ginecológico periódico a fim de detectar

precocemente as patologias mais incidentes nessa fase, dentre elas o câncer de endométrio.

Segundo dados epidemiológicos, a incidência de câncer de endométrio tem aumentado nos últimos anos (Campaner e cols., 2004), destacando-se mais nos países em desenvolvimento, diferentemente do que acontece com os casos de câncer de colo uterino. Aliás, observa-se que, nos lugares com maior incidência de câncer de corpo uterino há menos casos de câncer de colo uterino (Maluf e cols., 2010).

No Brasil, a incidência do câncer de útero não é adequadamente estabelecida, tendo em vista que os dados epidemiológicos não costumam especificar o sítio primário do tumor (colo ou corpo uterino) (Maluf e cols., 2010).

No que se refere à idade, observa-se que o câncer de útero acomete preferencialmente mulheres na pós-menopausa, com idade média de 60 anos – apenas menos de 5% das pacientes apresentam menos de 40 anos de idade (Maluf e cols., 2010; INCA, 2015; ACS, 2015).

Cerca de 90% dos tumores do corpo uterino são de natureza epitelial e, devido a isso, são denominados carcinomas endometriais (Maluf e cols., 2010).

Segundo Maluf (2010) e Freitas (2011) as neoplasias do endométrio dividem-se em dois tipos , de acordo com sua patogênese, histologia e comportamento biológico:

- Tumores **TIPO I (endometrióides)** ou tumores estrogênio-dependentes (80-85%);
- Tumores **TIPO II (seroso ou de células claras)** ou tumores não estrogênio-dependentes (15-20%);

A incidência de carcinoma endometrial tem aumentado nos últimos anos, em parte pelo aumento da expectativa de vida feminina e, em parte, por alguns dos seus fatores de risco que também parecem ter aumentado gradativamente: menor paridade, uso extenso de estrogênioterapia, idade precoce da menarca, obesidade, sedentarismo, diabetes melitus e hipertensão arterial (Campaner e cols., 2004).

O sangramento genital é um importante problema durante a Perimenopausa (Bakos e cols., 1998), e também é a principal manifestação clínica do carcinoma endometrial (Machado e cols., 2003; Osthoff e cols., 2007; Branco e cols., 2008; Freitas e cols., 2011; ACS, 20015; INCA, 2015). Embora o sangramento pós-menopáusico possa ser causado por outras condições clínicas, o câncer endometrial parece ser a mais importante (Machado e cols., 2003). A presença dos pólipos e de hiperplasia também parece ser mais frequente em pacientes com carcinoma endometrial do que em grupos controle (Viscomi e cols., 2002). Embora exista certa dificuldade em se analisar a evolução das hiperplasias para o adenocarcinoma propriamente dito, cerca de 23% das hiperplasias com atipias progridem para câncer em um intervalo de 13 anos (Viscomi e cols., 2002).

Entretanto, do ponto de vista clínico, grande parte das pacientes com este tipo de neoplasia são completamente assintomáticas (Campaner e cols., 2004) e (Maluf e cols., 2010) e, talvez por isso, o estudo do endométrio tenha importância relevante em todas as mulheres pós-menopáusicas com a função primordial de detectar possíveis lesões precursoras e carcinomas iniciais.

Por muito tempo, a dilatação e curetagem uterina foram usadas como métodos de escolha para o diagnóstico de câncer de endométrio (Viscomi e

cols., 2002). Entretanto, alguns autores já evidenciaram que este procedimento pode ter resultados falso-negativos em 2 a 10% dos casos (Machado e cols., 2003). Stock e Kanbour (1975) mostraram ainda que em aproximadamente 60% das curetagens realizadas, menos da metade da cavidade uterina era curetada, questionando a acurácia diagnóstica deste método. Em outro estudo Guelmann e Rotstein (1994) concluíram que 20% das pacientes submetidas à histerectomia que apresentavam canal endocervical comprometido tinham curetagem negativa, e, que 100% dos casos que demonstravam acometimento do colo uterino à curetagem fracionada, não evidenciaram invasão da peça cirúrgica.

Uma metanálise de estudos utilizando a histerectomia como padrão-ouro mostrou que a sensibilidade da biópsia para diagnóstico do câncer ou hiperplasia do endométrio é de apenas 68%, com aproximadamente 11% de falha na obtenção do material (Langer e cols., 1997). Considerando-se as lesões focais, a acurácia da biópsia às cegas é menor ainda, estimada em 11% para pólipos, 13% para leiomiomas e 25% para hiperplasias focais (Smith-Bindman e cols., 1998). Além disso, leiomiomas submucosos e pólipos endometriais muitas vezes não são diagnosticados no material de biópsia, apresentando um índice de falha de até 50% (Machado e cols., 2003; Osthoff e cols., 2007).

A ultrassonografia (USG) transvaginal (TV) é, sem dúvida, o método inicial mais usado para avaliação da cavidade uterina (Campaner e cols., 2004; Costa e cols., 2008), e detecção de doenças endometriais (Langer e cols., 1997). Trata-se de um método não invasivo, amplamente disponível e com elevada sensibilidade (Costa e cols., 2008). O uso da USG TV como método de

rastreio para patologias endometriais, entretanto, não tem se mostrado custo-efetivo, tendo em vista que é um exame dito “operador-dependente”, com elevada taxa de resultados falso-positivos, pobre valor preditivo positivo (Langer e cols., 1997) (em torno de 2%) e efeito desprezível sobre as taxas de mortalidade (Costa e cols., 2008). Uma exceção pode ser o uso para rastreio de patologias em mulheres com elevado risco de neoplasia endometrial, tais como as portadoras de Síndrome de Lynch II (síndrome do câncer colo-retal não-polipóide familiar), e aquelas com sangramento genital (Costa e cols., 2008).

O grande problema reside no fato de que, já há alguns anos, vivemos na “era da informação”. Cada vez mais os pacientes têm acesso aos assuntos relacionados às doenças e, cada vez mais, solicitam exames diagnósticos para se prevenirem delas. Com isso, acabamos perdidos num “mar” de testes e exames sem nenhum critério sedimentado.

Da mesma maneira são as USGs. Atualmente, quase todas as pacientes na pós-menopausa saem de sua consulta ginecológica anual com uma requisição para USG TV.

Ainda que a USG TV apresente substancial importância no rastreio do carcinoma endometrial e de suas lesões precursoras, nem sempre ecos com dimensões acima do normal correspondem a alterações reais da mucosa (Campaner e cols., 2004). Isso ocorre porque a USG não permite a diferenciação inequívoca das imagens endometriais entre pólipos, hiperplasias e fenômenos proliferativos resultantes de terapia hormonal (Machado e cols., 2003).

Portanto, o método propedêutico disponível mais apropriado para a avaliação da cavidade uterina de mulheres com espessamento endometrial – sintomáticas ou não – é a histeroscopia (Campaner e cols., 2004 e Branco e cols., 2008).

A histeroscopia é um exame dinâmico, com possibilidade de visão direta da cavidade uterina, podendo ser realizado em regime ambulatorial, sem anestesia ou dilatação do canal cervical, fato que otimiza a sensibilidade, a especificidade e a eficácia do método (Branco e cols., 2008 e Viscomi e cols., 2002). Sua maior vantagem é propiciar a biópsia dirigida, melhorando a acurácia no diagnóstico das lesões endometriais, e a visualização direta do aspecto endometrial (Machado e cols., 2003), que permite diferenciar lesões como de alto e baixo risco.

O presente projeto tem como objetivo correlacionar os achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histológicos de pacientes pós-menopáusicas com espessamento endometrial e/ou sangramento genital e se propõe encontrar um valor do espessamento endometrial onde se faça prioritário a investigação imediata do endométrio.

1.2 Revisão da literatura

1.2.1 Conceito de câncer de endométrio

O endométrio é o tecido que reveste a camada interna do útero. Chamamos de câncer do endométrio aquele que se desenvolve nesse tecido e por isso são chamados carcinomas. A maioria dos carcinomas endometriais são cânceres das células que formam as glândulas do endométrio. Estes são chamados adenocarcionas. O tipo mais comum de câncer de endométrio é o adenocarcinoma endometrióide (57 – 80% dos casos) (Burton e Wells, 1998). São considerados tumores não endometrióides o carcinoma papilar seroso e o carcinoma de células claras, além de outros menos frequentes (Freitas e cols., 2011)

1.2.2 Epidemiologia do câncer de endométrio

O câncer de endométrio é uma das neoplasias mais frequentes do aparelho genital feminino e possui um bom prognóstico (Rincón, 1996).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) espera-se um total de 319 mil novos casos de câncer de endométrio em todo o mundo em 2014 e desses aproximadamente 5900 no Brasil. Excluindo o os tumores de pele não melanoma e considerando apenas as mulheres, o câncer de endométrio é o sétimo mais frequente no Brasil e o nono na região Sul.

Os Estados Unidos são o país com maior incidência da neoplasia e de acordo com a American Cancer Society (ACS) são esperados 50 480 novos casos para o ano de 2015.

Noventa por centodos casos de câncer de endométrio acontecem em mulheres com idade acima de 50 (pós-menopausa) com pico aos 65 anos, o que justifica sua maior incidência em países com expectativa de vida maior. Também é mais prevalente em mulheres da cor branca (Freitas e cols., 2011; INCA, 2015).

1.2.3 Fatores de risco e de proteção do câncer de endométrio

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio estão relacionados às situações onde existe exposição prolongada ao estrogênio, principalmente sem a oposição à progesterona. Dessa forma temos como fatores de risco: uso de terapia de reposição hormonal com estrogênio isolado, obesidade, diabetes méritos, nuliparidade, menopausa tardia (maior que 52 anos) (Freitas e cols., 2011; Famuyide e cols., 2014; INCA, 2015).

Já como fatores de proteção estão todas as situações inversas, ou seja, aquelas que diminuem a exposição ao estrogênio isoladamente, ou que aumentem os níveis de progesterona. Terapia de reposição hormonal combinada, uso do DIU (dispositivo intra uterino) com progesterona, tabagismo, uso de anticoncepcional combinado, ovulação.

Segundo a ACS ainda existem fatores de risco específicos como o caso das pacientes usuárias de tamoxifeno, medicamento usando após câncer de mama, que funciona como um antiestrogênico no tecido mamário e pró-

estrogênico no tecido endometrial. Também alguns tumores ovarianos de células da granulosa que são produtores de estrogênio. Pacientes com Síndrome dos Ovários policísticos (SOP), que cursam com níveis hormonais anormais, com elevação de hormônios masculinos e estrogênio e redução dos níveis de progesterona. Ainda faz menção a pacientes com passado ou história familiar de Síndrome de Lynch, que se caracteriza por alterações de genes responsáveis pelo reparo de DNA e são propensos a desenvolver câncer do cólon e do endométrio.

1.2.4 Diagnóstico clínico do câncer de endométrio

O câncer de endométrio não produz muitos sinais e sintomas, mas até 90% das pacientes apresentam anormalidades relacionadas ao sangramento vaginal (Freitas e cols., 2011). Como o câncer de endométrio acomete pacientes na Peri-menopausa e pós-menopausa as pacientes devem ser orientadas a procurar atendimento médico se apresentarem fatores de risco e anormalidades como: sangramento pós-menopáusico, piometra ou hematometra, aparecimento de células endometriais no exame de citologia cervical ou ainda sangramento TV anormal na pré-menopausa, principalmente se existe história de anovulação crônica como nas portadoras de SOP (Freitas e cols., 2011; INCA, 2015; ACS, 2015).

1.2.5 Diagnóstico histopatológico do câncer de endométrio

Os adenocarcinomas endometriais são classificados de acordo com o grau de diferenciação histológica. Essa classificação é feita com base na análise no número de glândulas normais que compreende o tecido do câncer. Quanto maior o grau do câncer maior o número de células cancerígenas agrupadas e menor o número de glândulas de tecido endometrial. São três os graus.

Grau 1 – 95% ou mais de tecido cancerígeno que forma glândulas;

Grau 2 – 50 a 94% de tecido cancerígeno que forma glândulas;

Grau 3 - Tumores com menos da metade de tecido cancerígeno formando glândulas, é chamado de “alto grau” (Freitas e cols., 2011; INCA, 2015; ACS, 2015).

1.2.6 Fatores prognósticos

Os estudos mostraram que as mulheres mais jovens tendem a desenvolver formas do câncer de endométrio mais bem diferenciadas o mesmo raciocínio tem sido feito para as da raça branca (Kohler., e cols, 1996).

Os tumores endometrióides tem melhor prognóstico do que os não endometrióides. Dentro dos endometrióides os mais bem diferenciados (G1 e G2) tem melhor prognóstico quando comparados aos mais indiferenciados (G3) (Freitas e cols., 2011; INCA, 2015; ACS, 2015).

Outro importante fator prognóstico é a profundidade da invasão miometrial, tumores com invasão de até 1/2 do miométrio tem melhor prognósticos. Geralmente quanto mais indiferenciado maior a capacidade de invasão endometrial (Freitas., e cols 2011).

A avaliação da extensão da doença além do útero é feita por cirurgia. O estadiamento cirúrgico é o marcador prognóstico mais importante na neoplasia endometrial e a invasão do espaço linfático e/ou vascular tem sido associado à piora do prognóstico (Freitas., e cols 2011).

A presença de receptores de estrogênio e de progesterona tem se relacionado à melhor prognóstico, já expressão de p53 vem se relacionando a pior prognóstico (Hamel., e cols, 1996).

1.2.7 Estadiamento do Câncer de endométrio

No quadro abaixo está apresentado o estadiamento do câncer de endométrio segundo a FIGO 2009.

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO (FIGO 2009)
Estádio I – Tumor restrito ao útero. IA Restrito ao endométrio ou invadindo menos da metade da espessura miometrial. IB Invasão da metade ou mais da espessura miometrial.
Estádio II – Tumor invade estroma cervical, mas sem extensão além do útero.
Estádio III – Tumor extensão local ou regional do tumor. IIIA Invasão até a serosa do corpo uterino ou dos anexos. IIIB Invasão parametrial ou vaginal. IIIC Metástase aos linfonodos pélvicos ou para-aórticos. IIIC1 – Linfonodos pélvicos positivos. IIIC2 – Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos comprometidos.
Estádio IV – Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástases à distância. IVA Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal. IVB Metástases à distância incluindo metástases intra-abdominais e linfonodos inguinais

1.2.8 Tratamento do Câncer de Endométrio e segmento

Primariamente todas as pacientes serão tratadas com histerectomia total, mais anexectomia bilateral e cirurgia de estadiamento que compreende: incisão mediana xifopúbica, lavado para citologia, histerectomia total e anexectomia bilateral, linfadenectomia pélvica bilateral, amostragem de

linfonodos para-aórticos e omentectomia infracólica. Após o estadiamento o tratamento pode ser complementado com radioterapia ou com radioterapia/quimioterapia (Freitas., e cols 2011).

A taxa de recorrência nos estádios I e II é próxima a 15%. E a maioria das recidivas vão acontecer nos 2 primeiros anos após a cirurgia. As com estágio III possuem entre 30 e 35% de recorrência.

O segmento recomenda exame físico e ginecológico de 3 em 3 meses no primeiro ano; a cada 4 meses no segundo ano, e a cada 6 meses do terceiro até o quinto ano. A partir do quinto ano, revisões anuais. Ainda recomenda citopatológico e colposcopia do fundo vaginal a cada 6 meses nos primeiros 2 anos e após anual. Raios-X de campos pulmonares, anual. TC ou RNM: na presença de sintomas. E CA – 125 pode monitorar recorrência e deve ser incluído sempre que o seu valor pré-operatório tenha se mostrado alterado (Freitas., e cols 2011).

1.5 Referências bibliográficas

Accorsi Neto AC, Gonçalves WJ, Mancini SN, Soares Júnior JM, Haidar MA, Lima GR, et al. Comparação entre a histerossonografia, a histeroscopia e a histopatologia na avaliação da cavidade uterina de mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25 (9): 667-72.

American Cancer Society – ACS- 2015. Endometrial Cancer. (acesso em 15 de abril de 2015, disponível em: www.cancer.org)

Bakos O, Heimer G. Transvaginal Ultrasonographic evaluation of the endometrium related to the histological findings in pre- and perimenopausal women. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1998;45:199-204.

Branco HKMSMC, Depes DB, Baracat FF, Lippi UG, Takahashi WH, Lopes RGC. Achados histeroscópicos em pacientes na pós-menopausa com espessamento endometrial à ultra-sonografia. *Einstein* 2008; 6(3): 287-92.

Campaner AB, Piato S, Ribeiro PAG, Aoki T, Nadais RF, Prado RAA. Achados histeroscópicos em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de espessamento endometrial por ultra-sonografia transvaginal. *RBGO* 2004; 26 (1) p. 53-58

Costa HLFF, Costa LOBF. Histeroscopia na menopausa: análise das técnicas e acurácia do método. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(10):524-30.

Eitan R, Saenz CC, Venkatraman ES, Hann L, Bacha A, Gretz E, et al. Pilot study prospectively evaluating the use of the measurement of preoperative sonographic endometrial thickness in postmenopausal patients with endometrial cancer. *Menopause* . 2005; 12 (1): 27-30

Famuyide, AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Tommaso SKL. Asymptomatic Thickened Endometrium in postmenopausal women: Malignancy risk. *JMIG – The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol 21, no 5. September/October 2014. P782-786

FIGO Proposals reviewed by International Gynecologic Cancer Society during the FIGO meeting in 2006. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* -2009, Volume 105, Pages 103-194

Freitas, F. et al. Rotinas em Ginecologia – 6. Ed. –Porto Alegre: Artmed, 2011.

Girão MJB, Lima GR, Baracat EC. Ginecologia (Série Ginecologia UNIFESP-EPM) 2009; 43: 483-91; 47:515-19.

Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M, Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. J Am Assoc Gynecol Laparosc . 2001; 8 (2):207-13

Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-sponsored Consensus Conference statement. J Ultrasound Med 2001; 20: 1025-36.

Guelmann S, Rotstein S. Curetagem semiótica fracionada: avaliação de sua fidelidade diagnóstica no carcinoma do endométrio. Rev Bras Ginecol Obstet 1994; 16:55-8

Hamer. N. w. et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression. In endometrial carcinoma. Gynecol. Oncol., 1996 v. 62, n. 2, p. 192-198.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – Tábua Completa de Mortalidade – expectativa 2014; www.ibge.gov.br

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2014. ISBN 978-85-7318-236-1

Kohler, M. F. et al. Gynecology p53 overexpression in advancedstage endometrial adenocarcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, v 175, n. 5, p. 1246-1252.

Labastida RN. Tratado y atlas de histeroscopia. 1ª ed. Barcelona: Salvat; 1990

Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, ET AL. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. The New England Journal of Medicine. Dec 18, 1997.vol 337, pg 7pgs.

Litta P, Merlin F, Saccardi C, Pozzan C, Sacco g, Fracas M, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. Maturitas. 2005; 50 (2)117-23.

Loizzi V, Bettocchi S, Vimercati A, Ceci O, Rossi C, Marelllo F, et al. Hysteroscopiac evaluation of menopausal women with endometrial thickness of 4 mm or more. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 200;7 (2): 191-5.

Machado MKN, Pina H, Matos E. Acurácia da histeroscopia na avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino pós-menopausa. RBGO 2003; 25 (4): 237-241.

Maluf FC, Azevedo FCC, Souza CE, Saragiotto DF. Câncer ginecológico: tratamento multidisciplinar 2010. 22: 197-208; 23: 209-16.

: predictors of distant failure and death. *Gynecol, Oncol.*, 2002, v87, n 3, p. 274 – 280.

Osthoff L, Koch HA, Soares A. Video-Histeroscopia da imagem endometrial alterada: uma avaliação crítica. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Online]. 2007, vol.34 , n.6, pp. 401-406.

Ribeiro CT, Rosa-e-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva ACJS, Neto OBP, Reis FJC, et al. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. *São Paulo med J.* 2007; 125:338-42.

Rincón Morales F. Ginecología 96. Caracas: Artes Gráficas Eneidé; 1996.

Scavuzzi A, Amorim M, Pinho Neto JS, Santos LC. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol obstet.* 2003; 25(4): 229-35.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280 (17): 1510-17.

Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy Curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45:537-41.

Trench B, Santos CG. Menopausa ou menopáusicas ?. *Saude soc* . [Online]. 2005, vol.14 , n.1, pp. 91-100.

Viscomi FA, Lima SMRR, Aldrighi JMI, Ihlenfeld, MFK. Frequência de adenocarcinoma de endométrio em ambulatório de histeroscopia: um estudo multicêntrico . *Rev. Bras . Ginecol. Obstet* . [Online]. 2002, vol.24 , n.1, pp. 45-50.

Yela D A, Ravacci S H, Monteiro I M U, Pereira K C H M, Gabiatti J R E. Comparação do ultrassom transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico das doenças endometriais em mulheres menopausadas. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (5): 553-6.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever os achados histeroscópicos com os resultados da ultrasonografia transvaginal e do exame histológico de pacientes pós-menopáusicas com espessamento endometrial e/ou sangramento vaginal.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência do diagnóstico de carcinoma de endométrio nas pacientes pós-menopáusicas com espessamento endometrial ou sangramento vaginal submetidas à histeroscopia em um Hospital Público de Porto Alegre;
- Identificar os diferentes fatores associados à neoplasia ou atipia do endométrio das pacientes atendidas em um Hospital Público de Porto Alegre.
- definir um valor do espessamento endometrial onde se faça prioritário a investigação imediata do endométrio.

3.ARTIGO REDIGIDO EM INGLÊS

**COMPARISON BETWEEN ECHOGRAPHIC, HYSTEROSCOPIC AND
ANATOMOPATHOLOGICAL FINDINGS IN POST-MENOPAUSAS PATIENTS
REFERRED TO A HYSTEROSCOPY CLINIC WITH ENDOMETRIAL
THICKENING AND/OR BLEEDING.**

Authors: Douglas Ribeiro da silva¹, Carlos Augusto Bastos de Souza²,
Carolina de Souza Leal³, Marcelo Santos Soares ⁴, Tânia Mara Caliendo⁵
Mirela Foresti Jimenez⁶

Institution: Graduate Program Pathologyatthe Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) - Brazil.

1- Gynecologist, studentonthe Post-GraduateStudiesProgramatthe Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), POA, RS, Brazil.

2 – Gynecologist, professor atthe Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA), POA, RS, Brazil.

3, 4 e 5 - Gynecologists, medical doctorsfromFêmina hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

6 - Gynecologist, professor Dra. On the Posto-Graduate Studies Programa atthe Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto alegre (UFSCPA), POA, RS, Brazil.

Key Words: endometrial thickness, hysteroscopy, post-menopause, histology, endometrium/pathology

Conflict of Interest: none

Financial Support:

Mailing address: Rua Francisco Solano Borges, 200, casa 89, cond Altos do Lago, Aberta dos Morros, Porto Alegre, RS, Brazil.

Paper to be submitted to: no

Introduction: The incidence of cancer of the endometrium has increased in developing countries over recent years, partly as a result of increased life expectancy and partly because of changes in risk factors such as lower parity, widespread use of estrogen therapy, early menarche, obesity, inactivity, diabetes mellitus and arterial hypertension. Cancer of the endometrium primarily affects postmenopausal women and the most common sign is vaginal bleeding. Available methods for investigation of the endometrium are echography, which offers subjective assessments, and, primarily, hysteroscopy, which enables direct visualization and offers the possibility of taking a biopsy specimen for anatomopathological assessment, which is the gold standard.

Methods: A total of 3492 records of patients referred to the hysteroscopy clinic were reviewed and 1952 menopausal patients who had increase in endometrial thickness or vaginal bleeding were included in the study. Exclusion criteria were non-menopausal patients and medical records with data missing. Statistical analysis was conducted using SPSS v.18.0. Quantitative variables were

expressed as means and standard deviations and compared between groups using Student's *t* test for independent samples. Categorical variables were expressed as absolute frequencies and relative frequencies (percentages) and compared between groups using the chi-square test with Yates' correction or Fisher's exact test. Univariate and multivariate logistic regression were used to calculate odds ratios. An ROC curve was plotted to describe the best endometrial thickness cutoff point to separate patients with and without atypical findings or neoplasms. Associations with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: Mean age (SD) of the 1952 patients analyzed was 57 ± 7.8 years, 1648 of them were from the city of Porto Alegre and their mean (SD) endometrial thickness was 1.2 ± 0.47 cm. The main reasons for referral to the hysteroscopy clinic were postmenopausal bleeding in 281 (14.4%), suspected polyps in 422 (21.6%) and endometrial thickening in 989 (50.7%). The principal hysteroscopy findings were polyps in 38.6%, atrophy in 16%, normal endometrium in 14.6%, endometrial thickening in 7.8% and neoplasm in 2.6%. Just five of the 1952 patients did not have an anatomopathological result and the principal results found were normal endometrium in 57%; endometrial atrophy/hypotrophy in 16.3%; polyp in 12.6%; atypical findings/neoplasm in 3.6% (70 patients). Comparison of the 70 patients with atypical findings/neoplasm and the other 1977 patients revealed the following mean (SD) of age of 59.9 ± 8.2 vs. 56.9 ± 7.8 years ($P = 0.001$); vaginal bleeding in 28.6% (20) vs. 14.4% (1582) ($p = 0.002$); mean (SD) of the endometrial thickness was 1.64 ± 0.66 cm vs. 1.18 ± 0.45 cm ($p = 0.001$). After logistic

regression, age and vaginal bleeding were no longer significant and the significance of endometrial thickening was confirmed. A thickness greater than 1.29cm indicated a 4.2 times greater risk of atypical findings/neoplasm of the endometrium, with $p < 0.001$.

Conclusions: This study found that the vast majority of patients who exhibited endometrial thickening or post-menopausal bleeding had benign pathologies such as polyps, myomas and endometrial atrophy. It also showed that the cases of endometrial cancer/atypical findings exhibited vaginal bleeding and endometrial thickening greater than 12mm. The mean age of these patients was approximately 60 years.

Hysteroscopy was confirmed as the examination of choice for investigation of the uterine cavity, offering very high sensitivity for diagnosis of endometrial cancer, and anatomopathological findings are the gold standard.

The best endometrial thickness cutoff point for detection of cancer of the endometrium was 1.29cm. However, these figures are not by themselves sufficiently robust to justify not investigating cases of endometrial thickening that exceed 4mm, particularly not when such thickening is associated with postmenopausal vaginal bleeding, but we believe that future studies could soon contribute to the possibility of conservative monitoring using echography when endometrial thickness is from 4 to 10mm, reserving immediate hysteroscopy for thicknesses greater than 10mm.

Introduction

The life expectancy at birth of Brazilians increased from 69.66 to 77.3 years between 1998 and 2010. In 2013, female life expectancy was 78.6 years (IBGE, 2014). Brazilian women reach menopause at ages from 45.1 to 48.5

(Trench et al., 2005) and will therefore be post-menopausal for one-third of lives (Machado et al., 2003).

The endometrium is the inner layer of the uterus and its thickness reduces to less than 5mm after it becomes inactive as a result of menopause (Girão et al., 2009).

Epidemiological data shows that the incidence of endometrial cancer has increased over recent years (Campaner et al., 2004). With regard to age, cancer of the endometrium primarily affects women of post-menopausal age, at a mean age of 60 years (Maluf et al., 2010, INCA, 2015; ACS, 2015).

The incidence of endometrial carcinoma has increased, which is partly a result of increasing female life expectancy, and partly due to the following risk factors; low parity, extensive use of estrogen therapy, premature menarche, obesity, inactivity, diabetes mellitus and arterial hypertension (Campaner et al., 2004)

From a clinical point of view, a large proportion of patients with cancer of the endometrium are asymptomatic, but post-menopausal bleeding is the principal clinical manifestation that indicates a need for investigation. (Campaner et al., 2004, Machado et al., 2003, Osthoff et al., 2007, Branco et al., 2008, Freitas et al., 2011, ACS., 2015, INCA., 2015).

Transvaginal ultrasonography is undoubtedly the most widely used initial method for assessment of the uterine cavity and detection of endometrial diseases, but it is operator-dependent and has elevated false positive rates. (Langer et al., 1997). As a result, hysteroscopy is the most appropriate diagnostic method available for assessment of the uterine cavity, with or without

symptomatic endometrial thickening (Campaner et al., 2004 and Branco et al., 2008).

Hysteroscopy is a dynamic examination that enables direct visualization of the uterine cavity, which optimizes the method's sensitivity, specificity and efficacy, and offers the possibility of taking a biopsy specimen for anatomopathological assessment (the gold standard for diagnosis of cancer of the endometrium). (Branco et al., 2008 and Viscomi et al., 2002).

The objectives of this study are to correlate ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings from postmenopausal patients with endometrial thickening and/or genital bleeding and to identify situations in which immediate investigation of the endometrium is necessary.

Material And Methods

The research project was approved by the Ethics and Research Committee at the Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil.

This was a retrospective cross-sectional study analyzing the medical records of patients who underwent hysteroscopy at a women's hospital in Porto Alegre, from 1990 to 2013, comprising a total of 3492 patient records.

The study enrolled all patients referred to the hysteroscopy clinic from the primary healthcare system in Porto Alegre and other towns in the state of Rio Grande do Sul because of endometrial abnormalities, post-menopausal bleeding or uterine cavity abnormalities detected with transvaginal ultrasonography. Exclusion criteria were non-menopausal patients and medical records with data missing.

The transvaginal ultrasonography reports included assessments of the endometrial lining, which was measured between the basal layers of the anterior and posterior walls of the uterus on longitudinal sections of the organ, the size and volume of the uterus and any abnormalities of the uterine cavity.

All hysteroscopies were conducted in outpatients settings under sedation and employing a rigid instrument, with a 4.0mm diameter lens and a 30° angle, and with a channel for CO₂ (to distend the uterus), controlled electronically. Assessment of the uterine cavity followed a standardized routine, evaluating the cervical passage, the uterine cavity and the fallopian ostia. Hysteroscopic findings were classified as follows: polyps, leiomyomas, atrophy, normal, endometrial thickening (endometrium thicker than 4mm), hyperplasias or suspected cancer. (Labastia, 1990). Biopsies were performed for all patients, guided by hysteroscopy in patients with suspect lesions and at random for those with normal hysteroscopy, using a Novak 3mm curette. The samples were immediately placed in flasks containing a 10% formaldehyde solution and sent for histology by the Pathology Service at the Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Variables assessed were as follows: age, origin (Porto Alegre or other towns), use of hormone replacement therapy, presence of bleeding, echography result, endometrial thickness, hysteroscopic diagnosis and anatomopathological result.

Statistical Analysis

Data were input to Excel and then exported to SPSS v. 18.0 for statistical analysis. Quantitative variables (age and endometrial thickness) were

expressed as means and standard deviations and compared between groups using Student's *t* test for independent samples. Categorical variables (menopause, hormone replacement therapy, bleeding, patient origin, hysteroscopy indications, hysteroscopy findings and anatomopathological findings) were expressed as absolute frequencies and relative frequencies (percentages) and compared between groups (abnormalities/neoplasms vs. no atypical findings or neoplasms) using the chi-square test with Yates' correction or Fisher's exact test. An ROC curve was plotted to describe the best endometrial thickness cutoff point to separate patients with and without atypical findings or neoplasms. Odds ratios were calculated using univariate and multivariate logistic regression (age and endometrial thickness). The significance level was set at 5%.

Results

A total of 3492 patient records were reviewed and, after exclusion of patients who were not menopausal and incomplete records, the study sample comprised 1952 patients. The mean age of patients was 57.0 ± 7.8 years. Of the entire sample of 1952 patients, 39 (2%) were on hormone replacement therapy, 292 (25%) had presented vaginal bleeding; 1649 (84.5%) were from the city of Porto Alegre; and 303 (15.5%) were from provincial towns. Mean of the endometrial thickness was 1.2 ± 0.47 cm.

The most common hysteroscopy indications were endometrial thickening, polyps and post-menopausal bleeding (Table 1).

The most common hysteroscopy findings were polyps, followed by endometrial atrophy and normal cavity (Graph 1).

From the total number ($n = 1952$) of patients who had hysteroscopies, biopsy samples, 1950 were sent for anatomopathology. There were 39 (2%) patients positive for neoplasms and 31 (1.6%) atypical/hyperplasia findings, so 70 (3.6%) patients had either atypical findings/hyperplasia or endometrial neoplasms (Table 2). Those patients (70) with atypical findings or neoplasms were compared with the remainder of the patients (1877) and the mean age was 59.9 ± 8.2 years and 56.9 ± 7.8 years ($p=0.001$), respectively. There was a significantly higher occurrence of vaginal bleeding among patients with atypical findings or neoplasms ($n = 20$, 28.6%) than among patients without atypical findings or neoplasms ($n = 1582$, 14.4%), with $p= 0.002$. Mean endometrial thickness was 1.64 ± 0.66 cm for patients with atypical findings or neoplasms vs. 1.18 ± 0.45 cm, with $p= 0.001$ (Table 3).

Analysis of the odds ratios for risk factors (age, vaginal bleeding and endometrial thickness) for development of atypical findings or neoplasms and adjustment of the multivariate logistic regression model revealed that occurrence of atypical findings or neoplasms was 4.2 times greater among patients with endometrial thickness of 1.29cm or greater ($p<0.001$). (Table 4).

The ROC curve for endometrial thickness and the best cutoff point of 1.29cm has sensitivity of 0.69 and specificity of 0.66, 68.8% of the patients with atypical findings or neoplasms were above this cutoff point, and there was a statistically significant difference between the two groups ($P<0.001$). Graph 2.

Discussion

The most common echographic findings motivating referral of post-menopausal patients to the hysteroscopy clinic were endometrial thickening (50.7%) and post-menopausal bleeding (14.4%). In accordance with the

literature, we defined endometrial thickening in menopausal women as a finding of endometrial thickness greater than 4 mm. This degree of thickening can be seen on echography and it is known that in the majority of cases this is a benign abnormality, but echography is unable to rule out malignant lesions (Branco et al. 2008) and so hysteroscopic investigation is needed.

Our primary hysteroscopy findings were as follows: polyps (38.6%), atrophy (16%), normal endometrium (14.6%), endometrial thickening (7.8%) neoplasm (2.6%) and hyperplasia (0.8%). The finding that were the most common benign pathology seen on hysteroscopies is in line with previous studies. A study of 329 patients conducted by Branco et al. (2008) found 55% had polyps, Accorsi Neto et al. (2003) studied 58 patients and found that 51.7% had polyps, Loizzi et al. (2007), observed polyps in 23.2% of the 155 cases they studied, Campaner et al. (2004) found 42.1% and Scavuzzi et al. (2003) found polyps in 26.3% of 156 patients.

The present study found that 3.9% of the patients had suspected hyperplasia/neoplasm according to hysteroscopy and anatomopathological studies confirmed 3.6% (70 patients). Hysteroscopy did not fail to diagnose any of the cases confirmed by anatomopathology. A study by Branco (2008) also found that hysteroscopy offered 100% sensitivity and of 13 cases of suspected cancer according to hysteroscopy, 11 were confirmed. Garuti et al. (2001) observed 94.2% sensitivity in a study of 1500 patients. Litta et al. (2005) studied 220 patients and also observed sensitivity of 100%.

There were 70 cases with atypical findings/neoplasm in our sample and we observed that mean age was significantly higher than among patients with negative results. This is in line with the higher incidence of cancer among older

patients. The highest incidence of cancer of the endometrium is at around 60 years of age (Branco et al., 2008; Freitas et al., 2011; INCA 2015; ACS, 2015).

Vaginal bleeding was more frequent among patients with pathologies than among those without abnormalities (28.6% (20) vs. 14.4 % (1582) ($p=0.002$). Scavuzzi (2003) observed 21.3% bleeding in cases with abnormalities. The literature reports rates varying from 1 to 25% and a mean of 10%. (Goldstein et al., 2001).

Mean endometrial thickness was significantly higher among patients with disease (1.64 cm vs. 1.18cm, $p=0.001$) In a study conducted by Eitan et al. (2005), all patients with cancer exhibited endometrial thickness greater than 10mm. In our study the cutoff point identified was 1.29 cm.

Conclusions

This study found that the vast majority of patients who exhibited endometrial thickening or post-menopausal bleeding primarily had benign pathologies such as polyps, myomas and endometrial atrophy. It also showed that those whose anatomopathological diagnosis was endometrial cancer or hyperplasia exhibited vaginal bleeding and endometrial thickening greater than 12mm and were aged close to 60 years.

Our data also demonstrate that hysteroscopy is the examination of choice for investigation of the uterine cavity and that it offers very high sensitivity for diagnosis of endometrial cancer, considering anatomopathological findings as the gold standard.

We also observed, using the ROC curve, that the best endometrial thickness cutoff point for detection of cancer of the endometrium was 1.29cm. However,

these figures are not by themselves sufficiently robust to justify not investigating cases of endometrial thickening that exceed 4mm, as has been suggested in other studies, such as that published by Freitas et al. (2011), particularly not when such thickening is associated with postmenopausal vaginal bleeding. Our study suggests that conservative monitoring using echography could be appropriate when endometrial thickness is from 4 to 10mm, reserving immediate hysteroscopy for thicknesses greater than 10mm. However, prospective studies will be needed to confirm a possible change in intervention policy.

Table 1.- Table of frequencies of hysteroscopy indications.

Indications	n	%
Adenomyosis	1	0.1
Synechiae	1	0.1
Hematometra	1	0.1
NIC	3	0.2
Bleeding after sex	5	0.3
Suspected neoplasm	7	0.4
Atypical findings/metaplasia	24	1.2
IUD	26	1.3
Myomas	38	1.9
Indefinite imaging exam	39	2.0
Liquid in the cavity	48	2.5
Review of cavity	67	3.4
Uterine bleeding/menometrorrhagia	74	3.8
Post-menopausal bleeding	207	10.6
Polyp	422	21.6
Endometrial thickening	989	50.7

Table 2.- Frequencies of anatomopathological findings in the sample.

Anatomopathological finding	n	%
Mole	1	0.1
IUD	1	0.1
Decidua remnants	3	0.2
Calcifications	3	0.2
NIC	3	0.2
Smooth muscle	5	0.3
Myoma	8	0.4
Metaplasia	28	1.4
Inflammation	30	1.5
Hyperplasia/Atypical findings	31	1.6
Neoplasm	39	2.0
Inactive	54	2.8
Insufficient	70	3.6
Polyp	246	12.6
Endometrial atrophy/hypotrophy	317	16.3
Normal endometrium	1111	57.0

Table 3.- Comparative table of characteristics of patients with atypical findings or neoplasm on anatomopathology, and patients without atypical findings or neoplasm.

		With atypical findings or neoplasms n=70	Without atypical findings or neoplasms n=1877	P
Age(years); mean		59.9 ±8.2	56.9 ±7.8	0.001
On hormone therapy;		-	39 (2.1%)	0.399
Bleeding;		20 (28.6%)	271 (14.4%)	0.002
Origin;	Porto Alegre	63 (90.0%)	1582 (84.3%)	0.259
	Interior	7 (10.0%)	295 (15.7%)	
Endometrial thickness (cm);mean±standard deviation*		1.64±0.66	1.18±0.45	0.001

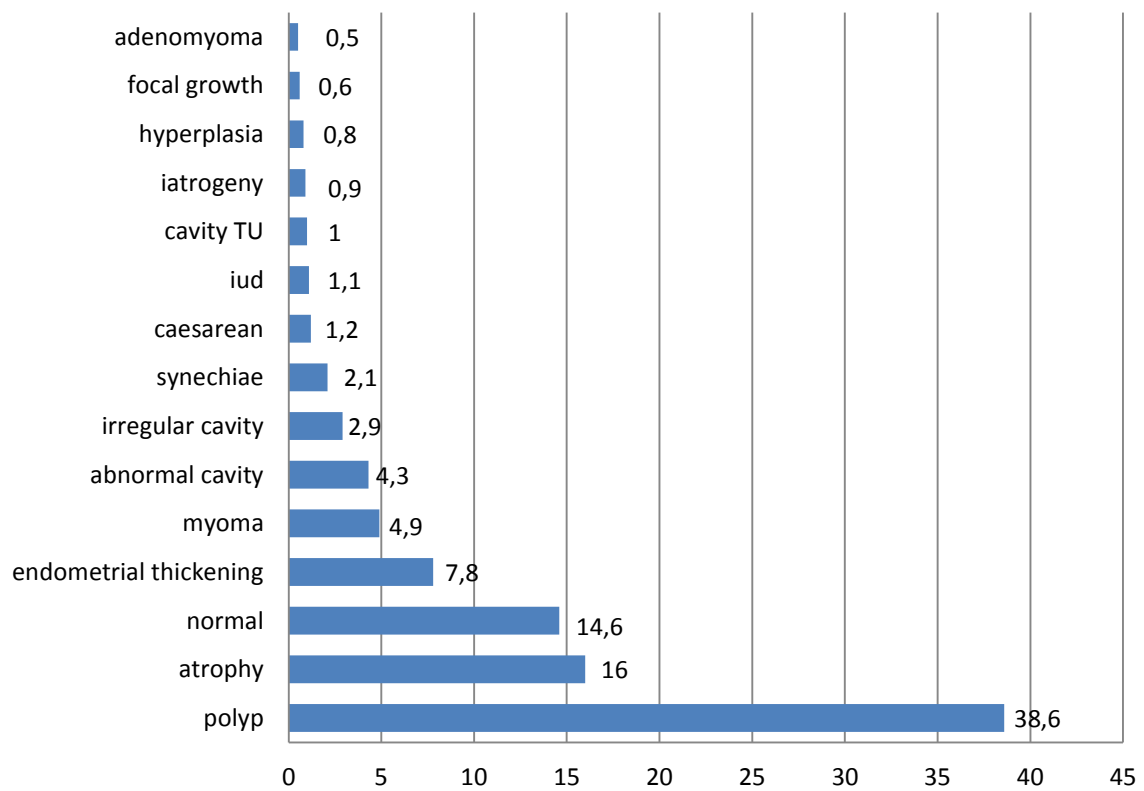
*Data on 32 patients with atypical findings or neoplasms and 686 without.

Quantitative variables compared using Student's *t* test for independent samples and categorical variables using chi-square test or Fisher's exact test.

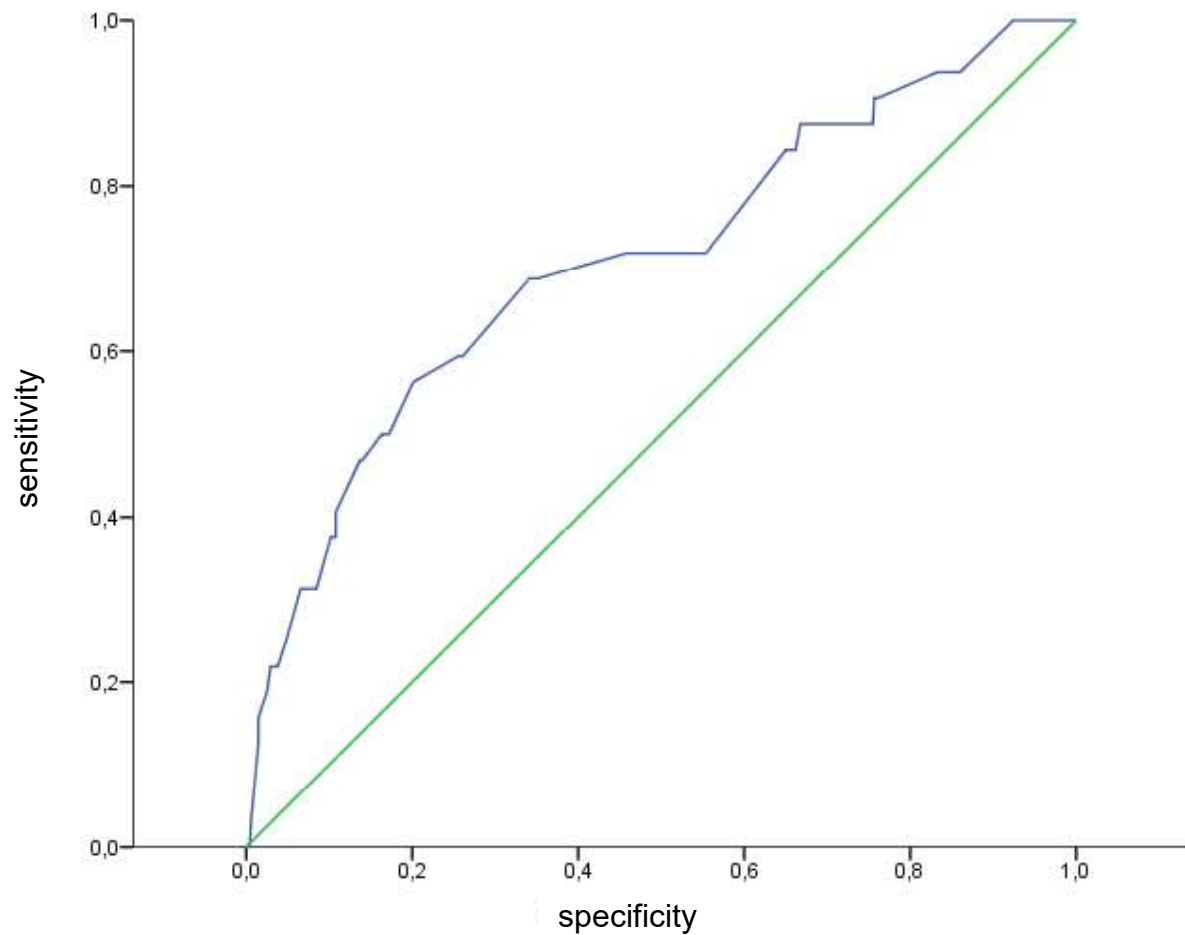
Table 4- Univariate and multivariate logistic regression

		Presence of atypical findings or neoplasms	Crude OR	Adjusted OR *	P
Age					
	≥60 years	5.6	2.3 (1.4-3.7)	1.0 (0.5-2.2)	0.903
	<60 years old	2.6	1	1	
Bleeding					
	Yes	6.9	2.4 (1.4-4.0)	-	-
	No	3.0	1		
Endometrial thickness					
	≥1.29 cm	8.6	4.3 (2.0-9.1)	4.2 (2.0-9.1)	<0.001
	<1.29 cm	2.2	1	1	

OR: *odds ratio* or *odds ratio for model adjusted for age and endometrial thickness.



Graph 1.- Frequencies of hysteroscopy findings.



Graph 2.- ROC curve for endometrial thickness in patients with and without atypical findings or neoplasms. Cutoff point of 1.29cm (0.69 sensitivity and 0.66 specificity) ($P < 0.001$).

References

- Accorsi Neto AC, Gonçalves WJ, Mancini SN, Soares Júnior JM, Haidar MA, Lima GR, et al. Comparação entre a histerossonografia, a histeroscopia e a histopatologia na avaliação da cavidade uterina de mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25 (9): 667-72.
- American Cancer Society – ACS- 2015. Endometrial Cancer. (acesso em 15 de abril de 2015, disponível em: www.cancer.org)
- Bakos O, Heimer G. Transvaginal Ultrasonographic evaluation of the endometrium related to the histological findings in pre- and perimenopausal women. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1998;45:199-204.
- Branco HKMSMC, Depes DB, Baracat FF, Lippi UG, Takahashi WH, Lopes RGC. Achados histeroscópicos em pacientes na pós-menopausa com espessamento endometrial à ultra-sonografia. *Einstein* 2008; 6(3): 287-92.
- Campaner AB, Piatto S, Ribeiro PAG, Aoki T, Nadais RF, Prado RAA. Achados histeroscópicos em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de espessamento endometrial por ultra-sonografia transvaginal. *RBGO* 2004; 26 (1) p. 53-58
- Costa HLFF, Costa LOBF. Histeroscopia na menopausa: análise das técnicas e acurácia do método. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(10):524-30.
- Eitan R, Saenz CC, Venkatraman ES, Hann L, Bacha A, Gretz E, et al. Pilot study prospectively evaluating the use of the measurement of preoperative sonographic endometrial thickness in postmenopausal patients with endometrial cancer. *Menopause* . 2005; 12 (1): 27-30
- Famuyide, AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Tommaso SKL. Asymptomatic Thickened Endometrium in postmenopausal women: Malignancy risk. *JMIG – The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol 21, no 5. September/October 2014: P782-786
- FIGO Proposals reviewed by International Gynecologic Cancer Society during the FIGO meeting in 2006. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* -2009, Volume 105, Pages 103-194
- Freitas, F. et al. Rotinas em Ginecologia – 6. Ed. –Porto Alegre: Artmed, 2011.
- Girão MJB, Lima GR, Baracat EC. Ginecologia (Série Ginecologia UNIFESP-EPM) 2009; 43: 483-91; 47:515-19.

Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M, Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. J Am Assoc gynecol Laparosc . 2001; 8 (2):207-13

Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-sponsored Consensus Conference statement. J Ultrasound Med 2001; 20: 1025-36.

Guelmann S, Rotstein S. Curetagem semiótica fracionada: avaliação de sua fidelidade diagnóstica no carcinoma do endométrio. Rev Bras Ginecol Obstet 1994; 16:55-8

Hamer. N. w. et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression. In endometrial carcinoma. Gynecol. Oncol., 1996 v. 62, n. 2, p. 192-198.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – Tábua Completa de Mortalidade – expectativa 2014; www.ibge.gov.br

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA, 2014. ISBN 978-85-7318-236-1

Kohler, M. F. et al. Gynecology p53 overexpression in advancedstage endometrial adenocarcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, v 175, n. 5, p. 1246-1252.

Labastida RN. Tratado y atlas de histeroscopia. 1ª ed. Barcelona: Salvat; 1990

Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, ET AL. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. The New England Journal of Medicine. Dec 18, 1997.vol 337, pg 7pgs.

Litta P, Merlin F, Saccardi C, Pozzan C, Sacco g, Fracas M, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding.Maturitas. 2005; 50 (2)117-23.

Loizzi V, Bettocchi S, Vimercati A, Ceci O, Rossi C, Marelllo F, et al. Hysteroscopiac evaluation of menopausal women with endometrial thickness of 4 mm or more.J Am Assoc Gynecol Laparosc. 200;7 (2): 191-5.

Machado MKN, Pina H, Matos E. Acurácia da histeroscopia na avaliação da cavidade uterina em pacientes com sangramento uterino pós-menopausa. RBGO 2003; 25 (4): 237-241.

Maluf FC, Azevedo FCC, Souza CE, Saragiotto DF. Câncer ginecológico:tratamento multidisciplinar 2010. 22: 197-208; 23: 209-16.

: predictors of distant failure and death. *Gynecol, Oncol.*, 2002, v87, n 3, p. 274 – 280.

Osthoff L, Koch HA, Soares A. Video-Histeroscopia da imagem endometrial alterada: uma avaliação crítica. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Online]. 2007, vol.34 , n.6, pp. 401-406.

Ribeiro CT, Rosa-e-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva ACJS, Neto OBP, Reis FJC, et al. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. *São Paulo med J.* 2007; 125:338-42.

Rincón Morales F. *Ginecología* 96. Caracas: Artes Gráficas Eneidé; 1996.

Scavuzzi A, Amorim M, Pinho Neto JS, Santos LC. Comparação entre os achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histopatológicos no sangramento uterino da pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol obstet.* 2003; 25(4): 229-35.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280 (17): 1510-17.

Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy Curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45:537-41.

Trench B, Santos CG. Menopausa ou menopáusicas ?. *Saude soc* . [Online]. 2005, vol.14 , n.1, pp. 91-100.

Viscomi FA, Lima SMRR, Aldrighi JMI, Ihlenfeld, MFK. Frequência de adenocarcinoma de endométrio em ambulatório de histeroscopia: um estudo multicêntrico . *Rev. Bras . Ginecol. Obstet* . [Online]. 2002, vol.24 , n.1, pp. 45-50.

Yela D A, Ravacci S H, Monteiro I M U, Pereira K C H M, Gabiatti J R E. Comparação do ultrassom transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico das doenças endometriais em mulheres menopausadas. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55 (5): 553-6.

4. ANEXOS

1 APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP DO GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO E CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA DRA CAROLINA DE SOUZA LEAL PARA QUE O MENSTRANDO DOUGLAS RIBEIRO DA SILVA PUDESSE USAR SEU BANCO DE DADOS.

2. PUBLICAÇÃO EM ANAIS DE CONGRESSO DE DADOS PRELIMINARES.

	HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. R. Francisco Tostes, 598 CEP 91500-200 - Porto Alegre - RS Fone: 3357-2000 CNPJ: 02.707.116/0001-22	HOSPITAL SA CRIANÇA CONCEIÇÃO Clínica Pediátrica do Hospital N. S. da Conceição S.A. CEP 91500-000 - Porto Alegre - RS Fone: 3357-4100 CNPJ: 02.707.136/0001-75	HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A. Rua Domingos Rabel, 22 CEP 91000-000 - Porto Alegre - RS Fone: 3357-4100 CNPJ: 02.707.136/0001-75	HOSPITAL FEMINA S.A. Rua Madureira, 17 CEP 91500-001 - Porto Alegre - RS Fone: 3357-5200 CNPJ: 02.493.134/0001-43
Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.344/90				



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 27 de outubro de 2010 reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 10-160 **Versão do Projeto:** **Versão do TCLE:**

Pesquisadores:
MIRELA FORESTI JIMENEZ
MARCELO IVO CAMPAGNOLO
TANIA MARA CALIENDO
CAROLINA DE SOUZA LEAL

Título: Comparação entre achados ultra-sonográficos, histeroscópicos e histológicos de mulheres pós-menopáusicas com espessamento endometrial e/ou sangramento vaginal em ambulatório de histeroscopia de um hospital público.

Documentação: Aprovados
Aspectos Metodológicos: Aprovados
Aspectos Éticos: Aprovados

Parecer final: Este projeto, por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO.

Considerações Finais: Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC. Lembremos do compromisso de encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição e ao Centro de Resultado onde a pesquisa for desenvolvida.

Porto Alegre, 27 de outubro de 2010.


Daniel Demétrio Faustino da Silva
Coordenador-geral do CEP/GHC

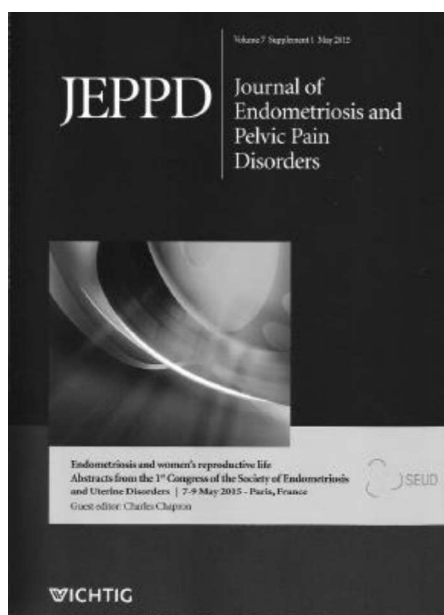
Autorização

EU, CAROLINA DE SOUZA LEAL, MÉDICA, RG 7070480097, CREMER 31616, AUTORIZO DOUGLAS RIBEIRO DA SILVA, CPF Nº 056 785 216-410, A DAR CONTINUIDADE AO MEU TRABALHO DE PESQUISA APROVADO PELO CEP/ETHC EM 2º/10/10 SOB TÍTULO: "COMPARAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRA-SONOGRAFICOS, HISTEROSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS DE MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS COM ESPESSEAMENTO ENDOMETRIAL E/OU SANGRAMENTO UTERINO EM AMBULATÓRIO DE HISTEROSCOPIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO."

Dra Carolina de Souza Leal
 Ginecologia e Obstetrícia / Medicina Fetal
 CREMER 31616

07/02/14





FC38 | OTHER UTERINE DISORDERS RISK FACTORS ASSOCIATED TO ENDOMETRIAL NEOPLASIA IN PATIENTS SUBMITTED TO OFFICE HYSTEROSCOPY

*Silva D¹, Caliendo TM², Jiménez LF³, Soares MS², Leal CS², De Souza CAB¹,
Jiménez MF¹*

¹ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

² Hospital Femina/Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Objectives: To compare the hysteroscopic and pathological findings of postmenopausal patients submitted to office hysteroscopy and assess the prevalence of endometrial hyperplasia and malignancy.

Material and Methods: We performed a retrospective study of 1368 postmenopausal patients with endometrial thickness (EE) increased in Femina Hospital between 1990 and 2010. The outcome studied was the presence of malignancy in the pathological examination. Hysteroscopic findings were divided into three categories: benign, suspicious hyperplasia and cancer suspects. The anatomopathological findings were divided into three categories: normal or benign changes, endometrial hyperplasia and neoplasia.

Results: The mean age was 52.67 ± 10.0 years and EE was 1.30 ± 0.51 cm. 48% patients had endometrial thickness greater than 1.2 cm. Endometrial bleeding was present in 214 patients and was most important risk factor associated to neoplasia. Of hysteroscopy findings, 84.8% were classified as benign, 13.1% suggestive of endometrial hyperplasia, and 2.1% suspicious of malignancy. In pathological results, 95.5% were normal/benign changes, 2.7% hyperplasia and 1.8% malignancy. Endometrial neoplasia were classified in: adenocarcinoma (56%), endometrioid adenocarcinoma (28%), squamous cell carcinoma (4%), adenosquamous carcinoma (4%), mixed müllerian tumor (4%) and bladder cancer (4%). Endometrial thickness ≥ 1.2 cm was also associated with malignancy outcome (0.003). Logistic regression was performed to assess the risk factors for malignancy and found that patients with endometrial ≥ 1.2 cm showed an OR 5.59 (95% CI 2.07- 15.08) and patients older 45 years of OR 10.44 (95% CI: 1.14 78.05).

Conclusions: Uterine bleeding, endometrial thickness more than 1.2 cm and age older than 45 years are associated with increased risk of malignancy.

Catálogo na Publicação

Silva, Douglas Ribeiro da
Comparação Entre os Achados Ecográficos,
Histeroscópicos e o Anatomopatológico de Pacientes Pós
Menopausa Encaminhadas Para o Ambulatório de
Histeroscopia. / Douglas Ribeiro da Silva. -- 2015.
54 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Profa. Dra. Mirela Foresti Jimenez.

1. histeroscopia. 2. espessamento endometrial. 3. pós
menopausa. 4. câncer de endométrio. 5. histologia. I.
Título.