



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CAROLINA MACHADO RIBEIRO

AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA PERITONEAL E DO PROGNÓSTICO DE MULHERES  
COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO TIPO II DIAGNOSTICADAS POR  
HISTEROSCOPIA

*EVALUATION OF PERITONEAL CYTOLOGY AND PROGNOSIS OF WOMEN  
WITH TYPE II ENDOMETRIAL CANCER DIAGNOSED BY HISTEROSCOPY*

CAMPINAS

2020

CAROLINA MACHADO RIBEIRO

AVALIAÇÃO DA CITOLOGIA PERITONEAL E DO PROGNÓSTICO DE MULHERES  
COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO TIPO II DIAGNOSTICADAS POR  
HISTEROSCOPIA

*EVALUATION OF PERITONEAL CYTOLOGY AND PROGNOSIS OF WOMEN  
WITH TYPE II ENDOMETRIAL CANCER DIAGNOSED BY HISTEROSCOPY*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a  
obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de  
Fisiopatologia Ginecológica

*Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology  
Graduate Program of the School of Medical Sciences, University of  
Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, in the  
Concentration Area of Gynecological Pathophysiology*

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DANIELA ANGERAME YELA GOMES  
COORIENTADOR: PROF. DR. JULIO CESAR TEIXEIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA CAROLINA MACHADO RIBEIRO, E ORIENTADA PELA  
PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R354a Ribeiro, Carolina Machado, 1988-  
Avaliação da citologia peritoneal e do prognóstico de mulheres com câncer de endométrio tipo II diagnosticadas por histeroscopia / Carolina Machado Ribeiro. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Daniela Angerame Yela Gomes.

Coorientador: Júlio César Teixeira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias do endométrio. 2. Histeroscopia. 3. Citologia. 4. Câncer - Prognóstico. 5. Análise de sobrevivência. I. Gomes, Daniela Angerame Yela, 1974-. II. Teixeira, Júlio César, 1965-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Evaluation of peritoneal cytology and prognosis of women with type II endometrial cancer diagnosed by hysteroscopy

**Palavras-chave em inglês:**

Endometrial neoplasms

Hysteroscopy

Citology

Cancer, Prognosis

Survival analysis

**Área de concentração:** Tocoginecologia

**Títuloção:** Mestra em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Daniela Angerame Yela Gomes [Orientador]

Lúcia Helena Simões Costa Paiva

Júlio César Rosa e Silva

**Data de defesa:** 12-11-2020

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-2757-295X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9376336976314906>

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**CAROLINA MACHADO RIBEIRO**

---

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DANIELA ANGERAME YELA GOMES**

**COORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DANIELA ANGERAME YELA GOMES**

**2. PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. LUCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

**3. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR ROSA E SILVA**

---

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 12/11/2020**

## DEDICATÓRIA

Aos meus sobrinhos, Francisco e Antônio.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais que sempre souberam que eu podia ir além;

Agradeço a minha irmã, exemplo de superação;

Agradeço à minha avó, minha primeira professora;

Agradeço ao meu marido por me apoiar em todas as situações e por compartilhar os melhores momentos;

Agradeço à professora Daniela pela dedicação e sabedoria;

Agradeço ao professor Júlio pelo conhecimento e entusiasmo;

Agradeço às amigas Nina, Nicoli e Priscila por me impulsionarem cada vez mais alto;

Agradeço a Mari por ter trilhado esse caminho ao meu lado;

Agradeço à equipe do SAME pela companhia nas longas tardes;

Agradeço aos professores e colegas da residência e pós graduação pelo comprometimento e cumplicidade.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum na Europa e Estados Unidos. Pode ser classificado de acordo com suas características clínicas e endócrinas nos tipos I ou II. O tipo I é representado pelo tipo histológico endometrióide, constitui a maioria dos casos e tem um comportamento indolente e bom prognóstico. Já o tipo II possui comportamento agressivo e prognóstico reservado, incluindo os tipos histológicos seroso, de células claras e carcinosarcoma. A histeroscopia é o método padrão ouro para diagnosticar lesões endometriais, porém para isto utiliza-se pressão intrauterina positiva. Assim, existe a preocupação com uma potencial disseminação de células neoplásicas para cavidade peritoneal. Este aspecto, mais estudado para o câncer tipo I, não pode ter seus resultados transportados para o câncer tipo II. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de citologia peritoneal positiva no câncer de endométrio tipo II em mulheres submetidas a histeroscopia e determinar se há influência no prognóstico das mesmas. **Sujeitos e Métodos:** Coorte retrospectiva com inclusão de mulheres com diagnóstico de câncer de endométrio tipo II em seguimento em um hospital terciário da Universidade Estadual de Campinas entre os anos de 2002 a 2017, submetidas a histeroscopia ou curetagem uterina para diagnóstico. Foram avaliadas as características clínicas (idade, paridade, idade da menarca, tempo de menopausa, presença de sangramento uterino anormal, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, índice de massa corpórea), características do tumor (tamanho, estadiamento, tipo histológico, citologia peritoneal, invasão do espaço linfovascular), tratamento adjuvante e o prognóstico (tempo livre de doença e sobrevida específica). Para a associação entre as variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney e entre as categóricas os testes de qui-quadrado ou Fisher. A análise de sobrevida foi analisada pelo método Kaplan-Meier e o teste long-rank para comparar o tempo livre de doença e de sobrevida específica entre os grupos. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. **Resultados:** Não houve diferença nas características clínicas entre os grupos, porém as mulheres do grupo curetagem foram diagnosticadas mais frequentemente com estadiamento mais avançado e com invasão linfovascular ( $p = 0,008$  e  $p = 0,04$  respectivamente). Citologia peritoneal positiva foi encontrado em 2/43 (4,6%) mulheres submetidas a

histeroscopia e em 9/84 (10,7%) mulheres submetidas a curetagem ( $p = 0,22$ ). Não houve diferença significativa na sobrevida entre os grupos. Análise multivariada mostrou que estadiamento avançado (III e IV) aumentou o risco de recorrência em 4,7 vezes, assim como a idade (aumenta o risco em 8% de recidiva por ano), enquanto o procedimento diagnóstico não esteve relacionado a este risco.

**Conclusão:** Histeroscopia não aumentou a taxa de citologia peritoneal positiva, além de não influenciar no prognóstico de mulheres com câncer de endométrio tipo II.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in Europe and the United States. It can be classified in type I or II according to clinical and endocrine characteristics. Type I is represented by the endometrioid histological type, constitutes the majority of cases and has an indolent behavior and a good prognosis. Type II, on the other hand, has aggressive behavior and a reserved prognosis, comprising serous, clear cells and carcinosarcoma histological types. Hysteroscopy is the gold standard method for the diagnosis of endometrial lesions, but needs positive intrauterine pressure. Thus, there is concern about a potential spread of neoplastic cells to the peritoneal cavity. This aspect, more studied for type I cancer, cannot have the results transported to type II cancer. **Objectives:** To evaluate the prevalence of positive peritoneal cytology in type II endometrial cancer among women undergoing hysteroscopy and to determine whether this has an influence on their prognosis. **Subjects and Methods:** Retrospective cohort of women with type II endometrial cancer diagnosed through hysteroscopy or uterine curettage who were followed up in a tertiary hospital at the University of Campinas between the years 2002 and 2017. We analyzed clinical characteristics (age, parity, age at menarche, time of menopause, presence of abnormal uterine bleeding, systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking status, body mass index), tumor characteristics (size, staging, histological type, peritoneal cytology, invasion of the lymphovascular space), adjuvant treatment and prognosis (disease-free survival and disease-specific survival). Mann-Whitney test was used to compare the continuous variables between groups and either Chi-square or Fisher tests for categorical variables. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the long-rank test to compare disease-free and specific survival time between groups. A significance level of 5% was used. **Results:** There was no difference in clinical characteristics between groups, however women in the curettage group were diagnosed more frequently at a more advanced staging and with lymphovascular invasion ( $p = 0.008$  and  $p = 0.04$ , respectively). Positive peritoneal cytology was found in 2/43 (4.6%) women undergoing hysteroscopy and in 9/84 (10.7%) women undergoing curettage ( $p = 0.22$ ). There was no significant difference in survival between groups. Multivariate analysis showed that advanced staging (III and IV) increased the risk of recurrence by 4.7 times and age increased the risk of recurrence by 8% per year, while the diagnostic procedure had no influence on risk of

recurrence. **Conclusion:** Hysteroscopy did not increase the rate of positive peritoneal cytology and it was not associated with differences in the rate of recurrence and survival in women with type II endometrial cancer.

## Sumário

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	21
3. Sujeito e Métodos.....	22
3.1. Desenho.....	22
3.2. Tamanho amostral.....	22
3.3. Variáveis.....	22
3.4. Seleção dos sujeitos.....	24
3.5. Instrumentos para coleta de dados.....	25
3.6. Coleta de dados.....	25
3.7. Controle de qualidade.....	26
3.8. Processamento e análise dos dados.....	26
3.9. Aspectos éticos.....	27
4. Resultados.....	28
5. Discussão Geral.....	50
6. Conclusões.....	55
7. Referências.....	56
8. Anexos.....	63
8.1. Parecer do CEP.....	63

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer do corpo uterino é a neoplasia do trato genital feminino mais comum na Europa e nos Estados Unidos, contribuindo com 7% dos novos casos de câncer nesses países. Nos Estados Unidos, foram 63.230 novos casos diagnosticados em 2018, com 11.350 mortes (1). Sua incidência vem crescendo nos últimos anos, com aumento de 21% na última década. Este crescimento é atribuído ao aumento da taxa de obesidade e ao envelhecimento populacional (1). No Brasil, o câncer uterino é o oitavo tipo de câncer mais comum em mulheres e estima-se que pouco mais de 6.500 casos novos serão diagnosticados em 2020, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2).

O câncer do corpo uterino é dividido em sarcoma e carcinoma, a depender das células que dão origem à neoplasia. Os sarcomas são um subtipo raro, correspondendo aproximadamente a 3% dos casos de câncer do corpo uterino e possuem um comportamento muito mais agressivo que os carcinomas. São originários das células mesenquimais e classificados, conforme o tipo de célula do qual se desenvolve, em leiomiossarcoma, sarcoma indiferenciado e sarcoma estromal do endométrio de baixo e alto grau (3).

Os carcinomas têm sua origem nas células epiteliais e são classificados em endometrióide, seroso, células claras, indiferenciado e carcinosarcoma, também conhecido como tumor mulleriano misto maligno (3). São responsáveis pela grande maioria dos casos de neoplasia de corpo úterino, representando aproximadamente 95% dessa patologia (3).

Em 1983, Bokhman acompanhou 366 mulheres com carcinoma de endométrio. Seus dados clínicos, patológicos, resposta ao tratamento e prognóstico foram observados por 20 anos. Esse estudo possibilitou a Bokhman classificar o carcinoma de endométrio em 2 tipos de acordo com o perfil clínico e endócrino da doença (4).

O tipo I compreende cerca de 80 a 90% dos casos de carcinoma de endométrio e está associado à hiperestimulação estrogênica, com ciclos

anovulatórios, nuliparidade, menopausa tardia e achados de hipertrofia endometrial. Nesse grupo ainda encontramos mais frequentemente distúrbios na metabolização de carboidratos e lipídios, obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Neste perfil de mulheres, o tumor apresenta maior grau de diferenciação histológica, invasão miometrial superficial, menor potencial de disseminação linfática e maior sensibilidade aos progestagênios. O câncer de endométrio tipo I possui um comportamento mais indolente e menos agressivo, com melhor prognóstico e tem correlação com o tipo histológico endometrióide (4–7).

O tipo II não apresentam os mesmos distúrbios endócrino metabólicos citados para o tipo I. Nessa população houve menor incidência de obesidade e diabetes mellitus, o perfil hormonal desse grupo não mostrou sinais de hiperestrogenismo. A idade média de menopausa ocorreu antes dos 50 anos e foi evidenciado sinais de atrofia endometrial em exames anteriores (4). O comportamento desse tipo de tumor é mais agressivo, com menor grau de diferenciação histológica, invasão miometrial profunda e prognóstico reservado. Está associado com o câncer de endométrio dos tipos histológicos seroso, células claras e carcinosarcoma (8). Apesar de corresponder de 10 a 20% dos casos de câncer de endométrio, contribui com 40% das mortes por essa causa (5). Possui sobrevida em 5 anos de 59%, enquanto que no câncer tipo I essa sobrevida é de 86% (9).

Os fatores de risco para carcinoma de endométrio em geral, são mais relacionados ao câncer do tipo I, provavelmente porque o tipo I é mais prevalente que o câncer do tipo II. Dentre eles podemos citar a exposição prolongada ao estrogênio sem oposição de progesterona, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, uso de tamoxifeno, idade avançada e status menopausal como os mais comuns e ainda temos a predisposição genética como fator de risco em alguns casos, como a síndrome de Lynch e a mutação do BRCA 1 e 2 (10–12). Já o uso de contraceptivos orais combinados e o hábito do tabagismo se mostraram protetores para o desenvolvimento de câncer de endométrio (10).

A apresentação clínica mais frequente do carcinoma de endométrio, seja ele do tipo I ou II, é o sangramento uterino anormal, presente em 90% das mulheres (13). Por ser um sintoma muito comum e de aparecimento precoce, muitos médicos e pesquisadores consideram o adenocarcinoma de endométrio o câncer com maior poder de cura dentre as neoplasias ginecológicas (3). Aproximadamente 75% das mulheres com carcinoma de endométrio são diagnosticados em estágio inicial da doença e possui uma sobrevida em 5 anos de 74-91% (1).

Porém, dados epidemiológicos dos Estado Unidos têm mostrado um aumento na taxa de mortalidade para o câncer uterino entre os anos de 1999 e 2015 (1). Esse aumento pode estar associado com o diagnóstico do câncer em estágios mais avançados e tipos histológicos de alto grau, como os relacionados com o tipo II (3).

O estadiamento oncológico é uma ferramenta indispensável que norteia o manejo do paciente com câncer, já que é um importante fator prognóstico que irá contribuir para o desfecho e evolução natural da doença. Para que um sistema de estadiamento alcance esse objetivo, ele precisa agrupar pacientes que apresentam desfechos semelhantes, englobando todas as possíveis manifestações clínicas daquele câncer, estar sempre atualizado e de acordo com a literatura científica, além de garantir que casos idênticos sejam alocados no mesmo grupo. Precisa ainda que seja de fácil execução, possível de ser realizado com recursos que estejam disponíveis em qualquer lugar do mundo (14).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO), possui um sistema de estadiamento para as neoplasias genitais femininas, inclusive para o carcinoma de endométrio. A sua primeira versão foi formulada em 1958, com base nas recomendações da Organização da Saúde da Liga das Nações. Ao longo do tempo o estadiamento do carcinoma de endométrio sofreu modificações de acordo com as novas descobertas científicas. Em 1988 o estadiamento deixou de ser clínico para ser cirúrgico. Sofreu grande modificação em 2009 e foi atualizado em 2014, sendo esta a versão utilizada até hoje (14–16).

Nesta última versão classificamos o câncer de endométrio em (16):

Estadio I	Tumor confinado ao útero
Ia	Tumor invade < 50% do miométrio
Ib	Tumor invade ≥ 50% do miométrio
Estadio II	Tumor invade estroma cervical
Estadio III	Invasão local e/ou regional
IIIa	Tumor invade serosa do corpo uterino e/ou anexos
IIIb	Envolvimento de vagina e/ou paramétrio
IIIc	Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIc1	Linfonodos pélvicos
IIIc2	Linfonodos para-aórticos com ou sem acometimento dos linfonodos pélvicos
Estadio IV	Tumor invade bexiga e/ou mucosa intestinal, e/ou metastástase a distância
IVa	Invasão tumoral da bexiga e/ou mucosa intestinal
IVb	Metástase a distância, incluindo metastástase intra-abdominal e/ou linfonodos inguinais

Fonte: FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125:97-8

As mudanças realizadas em 2009 foram: 1- Tumores restritos ao endométrio e com invasão menor de 50% do miométrio, classificados em 1988 como Ia e Ib respectivamente, foram combinados em uma única categoria, Ia. 2- O envolvimento cervical glandular não altera mais o estadiamento, apenas o acometimento do estroma. 3- A citologia peritoneal positiva foi excluída do estadiamento. O que antes já classificaria a doença como IIIa, mesmo com o tumor confinado ao útero, agora não interfere mais na classificação. 4- Metástase linfonodal agora é subdividida em IIIc1, com envolvimento de linfonodos pélvicos e IIIc2, com envolvimento dos para-aórticos (14–16).

Apesar da citologia peritoneal não ser mais um critério considerado para o estadiamento do câncer de endométrio, a FIGO mantêm a recomendação de realizá-la durante a cirurgia e documentar seu resultado (15).

Esse critério foi retirado na revisão do documento, em 2009, após uma série de trabalhos mostrando que a citologia peritoneal positiva não era um fator independente de pior prognóstico em mulheres com câncer confinado ao útero (estadio I e II) (15,17–20). Porém, esse assunto se mantém controverso até hoje (21–26). Dois grandes estudos, com mais de 14.000 mulheres cada um, utilizando o National Cancer Database (NCDB) e o banco de dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) dos Estados Unidos, mostrou a citologia peritoneal positiva como fator independente de pior prognóstico no câncer de endométrio, com impacto na sobrevida dessas mulheres (22,26). Esses estudos englobaram mulheres com câncer de endométrio, sem fazer diferenciação do tipo.

Por ser uma neoplasia com apresentação clínica comum e precoce, não existe evidência que recomende o rastreamento do câncer de endométrio na população geral. A American Cancer Society (ACS) recomenda que mulheres acima de 65 anos sejam orientadas em relação aos fatores de risco para essa doença e a procurarem avaliação médica caso apresentem sintoma, como sangramento uterino anormal (27). Apenas na população de alto risco, definido como portadoras de Síndrome de Lynch ou forte história familiar de câncer de endométrio, que as sociedades indicam rastreamento. As sociedades americanas, britânicas e europeias - ACS, British Gynaecological Cancer Society (BGCS) e European Society of Medical Oncology (ESMO) – recomendam realizar biópsias anuais de endométrio a partir dos 35 anos de idade neste grupo de mulheres (28). A ESMO ainda sugere realizar histerectomia com salpingooforectomia bilateral profilática no caso de mulheres com prole constituída (28).

Para as mulheres de baixo risco sintomáticas, a recomendação da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) é de realizar ultrassom transvaginal, seguido de biópsia ambulatorial do endométrio caso a espessura do endométrio seja maior ou igual a 4mm ao exame. A ACOG também recomenda a biópsia do endométrio nos casos de sangramento vaginal persistente ou recorrente, mesmo com espessura endometrial menor que 3mm ao ultrassom (29).

Existem duas formas de se realizar biópsia de endométrio: procedimento é feito a cegas, como curetagem uterina, Pipelle, Novak ou o procedimento é feito sob visualização histeroscópica (30).

Curetagem uterina é um procedimento invasivo, onde é realizado dilatação cervical com velas de Hegar para introdução das curetas intra útero, seguida de raspagem das paredes uterinas para aquisição de amostras endometriais. Para que esse procedimento seja realizado, é necessário um ambiente hospitalar, em centro cirúrgico e administração de anestesia locoregional ou geral. Além disso, possui risco de perfuração uterina, infecção ou reação adversa aos fármacos utilizados (31). Já a cureta de Novak e Pipelle são dispositivos finos que utilizam um mecanismo de sucção para coleta de amostra endometrial em ambiente ambulatorial, sem necessidade de dilatação cervical ou anestesia (31–34). A cureta de Novak é uma cânula metálica com a ponta cirúrgica serrilhada. Em sua outra extremidade é acomplada uma seringa de 10ml para a realização da pressão negativa e aspiração do conteúdo intrauterino (33,34). Já o Pipelle é um dispositivo flexível de polipropileno de fino calibre com um êmbolo em seu interior que quando tracionado exerce uma pressão negativa na cavidade uterina e o material endometrial é aspirado para dentro de sua cânula (31,32).

A histeroscopia é um procedimento minimamente invasivo, seguro e simples, considerado o método padrão ouro para avaliação e diagnóstico de lesões endometriais e tem um importante papel para o diagnóstico precoce do câncer de endométrio (35). Permite a visualização da cavidade uterina e realização de biópsias dirigidas ou guiadas, assim como a ressecção completa de formações polipóides ou nodulares e de espessamentos focais, possibilitando o diagnóstico de hiperplasia e câncer de endométrio em estádios iniciais. É um teste de alta sensibilidade, especificidade, poder preditivo negativo e positivo (94%, 88%, 96% e 83% respectivamente), além de melhor acurácia quando comparado a outros métodos diagnósticos como Pipelle ou dilatação cervical com curetagem (35–37). Por essas características, a histeroscopia se tornou uma ferramenta comum e amplamente difundida para a investigação de patologias da cavidade uterina.

Ao longo do tempo, com o aperfeiçoamento do sistema de ópticas, de iluminação e desenvolvimento de meios de distensão, foi possível uma visualização satisfatória da cavidade uterina. Em 1957, Palmer desenvolveu um histeroscópio de 5mm de diâmetro, que possibilitou a realização da histeroscopia diagnóstica, sem a necessidade de dilatação cervical e anestesia geral (38). Já nos anos 80, foi acoplado ao histeroscópio um sistema de histeroinsuflador, com insuflação controlada eletronicamente do meio distensão e um sistema de vídeo, criando a video histeroscopia, o que garantiu maior segurança ao exame, assim como mais conforto ao operador e permitindo a documentação do exame (39).

Nos anos 90, foram desenvolvidas óticas cada vez mais finas, alcançado diâmetros de 1,2 a 3mm. Com essas óticas, foi possível o uso de camisas operatórias atingindo uma espessura final de 5mm, semelhante ao histeroscópio diagnóstico ambulatorial. Dessa forma, em 2002 Stephano Bettocchi desenvolveu diversas pinças para serem utilizadas nesse tipo de histeroscópio, difundindo pelo mundo a histeroscopia operatória ambulatorial e a técnica do “see and treat”. Agora era possível realizar o diagnóstico e tratamento de lesões endometriais no mesmo tempo cirúrgico e em ambiente ambulatorial (38,39).

Para a visualização da cavidade endometrial é indispensável utilizar um meio de distensão gasoso ou líquido. O meio líquido propicia a lavagem da cavidade e melhor nitidez de imagem, principalmente por contribuir com a lavagem do sangramento que pode ocorrer durante o procedimento e que dificulta uma visualização adequada (38). O meio de distensão é infundido dentro da cavidade por meio de um histeroinsuflador que controla a pressão intracavitária. Pressões a partir de 100mmHg levam a abertura dos óstios tubários com passagem do meio de distensão para a cavidade peritoneal (40). Com isso, questiona-se se esta infusão de meio líquido e a pressão utilizada poderiam favorecer a disseminação de células malignas para a cavidade peritoneal (41).

Existe a recomendação de infusão do meio de distensão a baixa pressão, menor que a pressão de abertura dos óstios tubários, o que giraria em

torno de 70mmHg (41). Cicinelli e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado que mostrou não haver diferença entre citologia peritoneal positiva e recidiva da doença em 5 anos de acompanhamento de mulheres com câncer do tipo I e II que realizaram histeroscopia com baixa pressão de infusão (40mmHg) antes da cirurgia oncológica (42).

Alguns trabalhos divergem sobre a maior incidência de citologia peritoneal positiva após histeroscopia quando comparada com curetagem uterina por dilatação cervical em mulheres com câncer de endométrio (41–48). Porém, duas meta-análises, uma delas com quase 3.000 mulheres, constataram que a taxa de citologia positiva após histeroscopia é significativamente maior que nas mulheres que não foram submetidas a esse procedimento diagnóstico (49,50). Mas quando observado apenas o subgrupo com a doença confinada ao útero (estadio I e II pela FIGO), não houve diferença entre os grupos (50).

Entretanto, mesmo os trabalhos que evidenciaram maior incidência de citologia peritoneal positiva após diagnóstico por histeroscopia, não mostraram que esse tipo de procedimento piora o prognóstico dessas mulheres, seja na taxa de recidiva da doença ou de sobrevida (42,50–53). O que se questiona se esse tipo de disseminação iatrogênica de células neoplásicas para a cavidade peritoneal teria a mesma influência no prognóstico que a disseminação espontânea (48).

A histeroscopia é amplamente utilizada para avaliação de mulheres com sangramento uterino anormal e suspeita de câncer de endométrio. Porém, esses estudos realizados são representados na sua maioria pelo adenocarcinoma endometrióide, tipo I, devido a sua maior prevalência na população geral. O câncer tipo II é mais raro, havendo assim poucos estudos que contemplem esta população de maneira direta e específica. Sendo este um tipo de câncer mais agressivo que o tipo I, não é possível assumir que a histeroscopia tenha a mesma influência na incidência de citologia peritoneal positiva e no prognóstico destas mulheres. Tem se realizado rotineiramente histeroscopia nos dias atuais, sem a preocupação com a disseminação de

células neoplásicas para a cavidade peritoneal e com a possível piora do prognóstico neste grupo de mulheres.

Existe apenas um trabalho na literatura que avaliou a prevalência de citologia peritoneal e o prognóstico após histeroscopia no câncer de endométrio tipo II. Chen e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com 140 mulheres com câncer tipo II e embora tenha encontrado maior incidência de lavado peritoneal positivo, quando comparado com curetagem uterina por dilatação cervical (30% versus 12%), não houve diferença significativa na taxa de recorrência, sobrevida livre de doença ou sobrevida específica, o que pode ser atribuído ao pequeno tamanho amostral do estudo (54). Dessa forma, ainda não é conhecido o efeito da histeroscopia sobre o prognóstico de mulheres com câncer de endométrio tipo II.

Hoje, a histeroscopia é o método de escolha para o diagnóstico do câncer de endométrio. Além de ser um exame seguro, com baixa taxa de complicação, possibilita a visualização de toda cavidade uterina e realização de biópsia endometrial sob visualização direta. Desta forma, evidências de que este exame não seria um fator de risco para piora do prognóstico das mulheres com câncer do tipo II, que possui um comportamento mais agressivo, ofereceria segurança ao uso da histeroscopia como método diagnóstico neste tipo de lesão.

Dessa forma esse estudo visa avaliar a repercussão da histeroscopia na citologia peritoneal e no prognóstico das mulheres com câncer de endométrio tipo II.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência de citologia peritoneal positiva de mulheres com câncer de endométrio tipo II diagnosticadas por histeroscopia e determinar associação com fatores prognósticos das mesmas.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**2.2.1.** Determinar e comparar a prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico de câncer de endométrio tipo II através de histeroscopia ou de curetagem uterina.

**2.2.2.** Determinar e comparar o tempo livre de doença a partir do momento do diagnóstico de mulheres que realizaram diagnóstico de câncer de endométrio tipo II através de histeroscopia ou de curetagem uterina.

**2.2.3.** Determinar e comparar o tempo de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico de câncer de endométrio tipo II através de histeroscopia ou de curetagem uterina.

**2.2.4.** Avaliar os fatores associados ao tempo livre de doença e sobrevida em mulheres com câncer de endométrio tipo II.

### 3. SUJEITO E MÉTODOS

#### 3.1. DESENHO

Foi realizado um estudo coorte retrospectiva

#### 3.2. TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho amostral foi definido por conveniência com inclusão de todas as mulheres com diagnóstico de câncer de endométrio tipo II atendidas no Ambulatório de Endométrio do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão no período de 2002 a 2017, cujo diagnóstico tenha sido realizado por histeroscopia ou curetagem uterina.

#### 3.3. VARIÁVEIS

##### 3.3.1. VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- **Procedimento diagnóstico:** tipo de procedimento que foi usado para coleta de material do endométrio para efetuar o diagnóstico do câncer. Categorizado em Histeroscopia ou Curetagem uterina.

##### 3.3.2. VARIÁVEIS DEPENDENTES

- **Citologia Peritoneal:** presença de células neoplásicas no lavado peritoneal ou líquido ascítico colhido durante a realização da cirurgia de estadiamento e tratamento do câncer de endométrio, segundo consta em análise citológica. Categorizado em positivo, negativo ou inconclusivo.

- **Tempo livre de doença:** intervalo de tempo entre a cirurgia de estadiamento do câncer de endométrio e a primeira evidência de recorrência da doença ou morte por outra causa, segundo exame físico ou exames complementares (ultrassonografia de abdome, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e abdome) ou atestado de óbito, em meses.

- **Sobrevida específica:** intervalo de tempo decorrido

entre a cirurgia de estadiamento do câncer de endométrio e a morte causada pelo câncer, segundo atestado de óbito, em meses.

### 3.3.3. VARIÁVEIS CONFUNDIDAS

- **Idade:** anos completos das mulheres no momento que realizaram o procedimento diagnóstico para o câncer de endométrio, em anos.
- **Paridade:** número de partos até o momento do diagnóstico de câncer de endométrio. Categorizado em zero, um ou mais de um.
- **Menarca:** anos completos das mulheres no momento que apresentou a primeira menstruação, em anos.
- **Tempo de menopausa:** intervalo de tempo entre a data da última menstruação das mulheres que estão em amenorreia por pelo menos 12 meses e o momento que realizaram o procedimento diagnóstico para o câncer de endométrio, em anos.
- **Sangramento uterino anormal:** definido como alteração do padrão de sangramento uterino, Categorizado em sim ou não.
- **Índice de massa corpórea (IMC):** é a relação obtida entre o peso da mulher em quilograma dividido pela altura da mulher em metro elevada ao quadrado, no momento da cirurgia de estadiamento para o câncer de endométrio, em  $\text{Kg/m}^2$ .
- **Hipertensão arterial:** definida como níveis pressóricos iguais ou acima de 140 X 90mmHg (55). Categorizado em sim ou não.
- **Diabetes melittus:** definido como glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou uso de medicamento hipoglicemiante (56). Categorizado em sim ou não.
- **Tabagismo:** fumar 1 ou mais cigarros por dia, de acordo com informação da mulher. Categorizado em sim ou não.
- **Intervalo entre o momento do procedimento diagnóstico (histeroscopia ou curetagem uterina) e a cirurgia**

**para estadiamento do câncer de endométrio:** tempo decorrido entre a realização do procedimento diagnóstico e a cirurgia de estadiamento do câncer de endométrio. em meses.

- **Tipo histológico:** avaliação morfológica do tumor realizado por análise histopatológica. Categorizado em Seroso, Células claras, Misto, Carcinosarcoma e Outros.

- **Tamanho do tumor:** medida do tumor realizado na peça cirúrgica, conforme descrição do laudo do anatomo-patológico. em cm.

- **Invasão do espaço linfovascular:** presença de células tumorais invadindo vasos sanguíneos ou linfáticos peritumorais, conforme descrição do laudo do anatomo-patológico. Categorizado em sim ou não

- **Estadiamento cirúrgico do câncer de endométrio:** estratificação do envolvimento anatômico do câncer de endométrio durante a cirurgia para tratamento, segundo relatório cirúrgico e exames complementares. Categorizado segundo o estadiamento para câncer de endométrio da FIGO 2009 (15).

- **Tratamento adjuvante:** realização de tratamento instituído para o câncer de endométrio após cirurgia de estadiamento. Categorizado em sim ou não.

### 3.4. SELEÇÃO DOS SUJEITOS

As mulheres incluídas no estudo foram identificadas através do banco de dados alimentado pelo Ambulatório de Endométrio do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP, através do resultado do exame anatomopatológico de câncer de endométrio tipo II, com tratamento e acompanhamento no mesmo serviço.

Foram divididas em dois grupos de acordo com o método diagnóstico utilizado para detecção do câncer de endométrio, histeroscopia ou curetagem uterina.

### **3.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Diagnóstico de câncer de endométrio tipo II ao anatomopatológico entre os anos de 2002 a 2017.

Tratamento cirúrgico no serviço onde este estudo foi realizado.

### **3.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Mulheres que não realizaram análise de citologia peritoneal durante a cirurgia de estadiamento.

Presença de tumor sincrônico ao diagnóstico ou à cirurgia de estadiamento.

Dados de prontuários incompletos em relação às variáveis necessárias para este estudo.

### **3.5. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS**

Foi utilizada uma ficha elaborada especialmente para esta pesquisa contendo informações sobre idade, paridade, altura e peso corpóreo, presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, procedimento diagnóstico, informações sobre o câncer (estadiamento, tipo histológico, tempo entre o diagnóstico e a cirurgia, citologia peritoneal, tratamento adjuvante) e sobre o prognóstico (tempo livre de doença, sobrevida específica), dados colhidos através de revisão de prontuários médicos.

### **3.6. COLETA DE DADOS**

Os dados foram coletados a partir da identificação e listagem fornecida pelo Ambulatório de Endométrio de mulheres com diagnóstico anatomopatológico de câncer de endométrio tipo II. A coleta das variáveis foi realizada através da revisão dos prontuários eletrônicos e em arquivo seguindo ordem cronológica crescente.

A coleta de dados se iniciou apenas após a aprovação deste projeto sob o número CAAE 11529519.8.0000.5404 (Anexo 1) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

– UNICAMP e somente os pesquisadores tiveram acesso às fichas de coleta de dados.

A partir dos dados dos prontuários foi preenchida a ficha da pesquisa

### **3.7. CONTROLE DE QUALIDADE**

Os procedimentos diagnósticos foram realizados por profissionais da rede de saúde capacitados para tal, e após o diagnóstico de câncer de endométrio as mulheres foram encaminhadas para o nosso serviço de referência. O diagnóstico anatomopatológico e citológico foi realizado pelo serviço de Patologia da Universidade Estadual de Campinas e todo o tratamento e seguimento do câncer de endométrio foram realizados por profissionais experientes conforme protocolos da instituição.

O banco de dados foi incluído no Microsoft Excel<sup>®</sup>, com coleta de dados por um único investigador. Posteriormente foi realizada revisão do banco de dados para identificar possíveis equívocos.

### **3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

Após a coleta dos dados, todas as fichas foram revisadas cuidadosamente para verificar a legibilidade de seu preenchimento e realizar a correção da codificação das variáveis, procurando evitar erros. A seguir, as fichas foram codificadas e digitadas por dois digitadores diferentes e após ter sido feita à limpeza dos dados. O banco de dados foi estruturado utilizando o programa Microsoft Excel<sup>®</sup>.

Os dados foram apresentados como frequência, médias e desvio padrão. Para testar a associação entre as variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Mann-Whitney e entre as variáveis categóricas os testes de qui-quadrado ou Fisher. A análise de sobrevida foi realizada pelo método Kaplan-Meier e o teste long-rank para comparar o tempo livre de doença e de sobrevida específica entre os grupos. Para avaliar os fatores relacionados com a sobrevida foi utilizada a análise de regressão de Cox. Foi utilizado o programa SAS versão 9.4 para análise dos dados.

### 3.9. ASPÉCTOS ÉTICOS

Os prontuários selecionados para a pesquisa foram separados a fim de que as informações necessárias pudessem ser anotadas nas fichas do estudo. Após a coleta dos dados, estes foram novamente arquivados. Os prontuários foram identificados somente por um número do estudo mantendo dessa forma a confidencialidade das participantes.

Os dados obtidos foram imediatamente arquivados em um banco de dados, para evitar o manuseio das fichas preenchidas. Todo o material da pesquisa será guardado por 5 anos.

Por tratar-se de um levantamento retrospectivo de prontuários o Comitê de Ética em Pesquisa autorizou a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (ASSOCIACION MUNDIAL, 2013) e na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição sob o número CAAE 11529519.8.0000.5404<sup>[1]</sup> (Anexo 1)

## 4. RESULTADOS



← Re: IMPORTANT: AAGL MANUSCRIPTS ARE DUE 8/24/20

----- Forwarded message -----

De: <aagl@confex.com>

Date: qua., 12 de ago. de 2020 às 15:55

Subject: IMPORTANT: AAGL MANUSCRIPTS ARE DUE 8/24/20

To: <lgobrito@gmail.com>

Dear Dr. Luiz Oliveira Brito,

This is a gentle reminder regarding your manuscript, as your abstract is a finalist for an award at this year's 49th AAGL Virtual Global Congress on Minimally Invasive Gynecology.

In order to be considered for the award, you must upload a manuscript no later than **Monday, August 24, 2020**.

**For Video Abstracts:** If your video meets the criteria below, no further action is required. If it does not, you may submit a supplement document for review. A full manuscript is not required.

1. Scientific Rigor
  1. Expert dissection techniques within an area
  2. Clear communication regarding the safety of surrounding anatomical structures and steps to reduce surgical error
2. Conclusion
  1. Does not show bias in favor of a commercial product and contains none or minimum commercial footage
3. Clarity
  1. The audio and visual are of high quality and demonstrate proper use of visual labels or illustrations
  2. The relevant structural anatomy and landmarks within the dissection field are clearly defined and visually clear

Please click on the link below to access your session and presentation details and hit "My Presentation" tab. Click on your abstract and there will be an upload button for manuscripts. The deadlines are quickly approaching!

<https://aagl.confex.com/aagl/2020/speakercenter.cgi?username=6288&password=308522>

Sincerely,

Ted T.M. Lee, MD, Scientific Program Chair  
 Director of Minimally Invasive Gynecologic Surgery  
 Magee-Womens Hospital, UPMC  
 Clinical Professor, University of Pittsburgh School of Medicine  
 Pittsburgh, PA

2020 Scientific Program Committee:

Jaime Albornoz, MD  
 Jubilee Brown, MD  
 Nisse V. Clark, MD, MPH  
 Nash S. Moawad, MD, MS  
 Samar Nahas, MD, MPH  
 Pere Barri Soldevila, MD  
 Linda C. Yang, MD, MS  
 Johnny Yi, MD

Linda D. Bradley, MD, Medical Director  
 Linda Michels, Executive Director  
 Art Arellano, Professional Education Director

## **Is Diagnostic Hysteroscopy Safe for the Investigation of Type II Endometrial Cancer? A Retrospective Cohort Analysis**

Carolina Machado Ribeiro, MD<sup>1</sup>, [carol\\_ribeiro88@hotmail.com](mailto:carol_ribeiro88@hotmail.com)

Luiz Gustavo Oliveira Brito<sup>1</sup>, MD/PhD, [lgobrito@unicamp.br](mailto:lgobrito@unicamp.br)

Cristina Laguna Benetti-Pinto<sup>1</sup>, MD/PhD; [laguna@unicamp.br](mailto:laguna@unicamp.br)

Júlio César Teixeira<sup>2</sup>, MD/PhD; [juliotex@unicamp.br](mailto:juliotex@unicamp.br)

Daniela Angerame Yela<sup>1</sup>, MD/PhD – [yela@unicamp.br](mailto:yela@unicamp.br)

<sup>1</sup>Division of Minimally Invasive Gynecologic Surgery and <sup>2</sup>Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.

**Conflicts of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Funding:** There was no funding or financial support for this study.

### **Correspondence:**

Daniela Angerame Yela

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas - UNICAMP

Rua Alexander Fleming 101, Barão Geraldo,

Zipcode 13083-881 - Campinas - SP, Brazil

Phone: + 55-19-3521-9306 - Email: [yela@unicamp.br](mailto:yela@unicamp.br)

**Abstract word count:** 294

**Manuscript word count:** 2364

**Précis:** Diagnostic HSC did not increase the rate of positive peritoneal cytology when compared to uterine curettage for type 2 endometrial cancer

## **ABSTRACT**

**Study Objective:** Although hysteroscopy can be used for assessing the uterine cavity in women with suspected endometrial cancer (EC), it remains controversial as a procedure that can enhance metastatic spread of cancer cells. Moreover, it is important to assess this hypothesis into type II EC, a more aggressive phenotype that usually presents with endometrial atrophy and worse prognosis. Thus, we aimed to assess the prevalence of positive peritoneal cytology in type II EC in women undergoing hysteroscopy as a diagnostic tool and determine the factors associated with patient relapse/survival.

**Design:** Retrospective cohort analysis (2002-2017)

**Setting:** Tertiary, academic hospital

**Patients or Participants:** 127 women with type II EC

**Interventions:** Diagnostic hysteroscopy (HSC)(n=43) or dilation/curettage (D&C) (n=84).

**Measurements and Main Results:** Primary endpoint was the frequency of positive peritoneal cytology. Survival curves were projected using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Cox regression analysis with hazard ratio (HR) plus 95% confidence intervals were calculated to assess factors related to disease-free survival (DFS) and disease-specific survival DSS). The D&C group showed a higher frequency of advanced staging and greater vascular invasion ( $p = 0.008$  and  $p = 0.04$ ,

respectively). Positive cytology was present in 2/43 (4.6%) women following HSC and in 9/84 (10.7%) following D&C ( $p = 0.22$ ). DFS and DSS curves did not statistically differ between groups. Multivariate analysis for DFS has shown that advanced staging (III and IV) ( $HR=4.67[2.34-9.34];p<0.001$ ) and advanced age ( $HR=1.08[1.04-1.13];p<0.001$ ) were associated factors for relapse. For DSS, advanced age ( $HR=1.08[1.05-1.12];p<0.001$ ), III/IV cancer staging ( $HR=3.95[2.18-7.15];p<0.001$ ) and vascular invasion ( $HR=2.47[1.34-4.54];p=0.004$ ) were risk factors for death.

**Conclusion:** Diagnostic HSC did not increase the rate of positive peritoneal cytology at the time of surgical staging in this cohort of women with type II EC and might suggest equal safety when compared to D&C.

**Keywords:** endometrial cancer; peritoneal cytology; hysteroscopy; survival analysis; safety; retrospective cohort analysis

## INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological cancer in Europe and the United States, contributing with 7% of new oncologic cases within these countries [1]. In Brazil, EC is ranked as the eighth most common female cancer and it is estimated that just over 6500 new cases will be diagnosed in 2020 [2]. According to clinical and endocrine patterns, EC can be classified into type I or II. Type I (85% of cases) is commonly represented by the endometrioid histological subtype, presents a more indolent behavior and a better prognosis and is seen in obese patients. Type II, on the other hand, includes more aggressive neoplasms (serous, clear cells and carcinosarcomas) with a reserved prognosis [3–6] and patients with different phenotype (non-obese, with atrophic endometrium).

Hysteroscopy is considered the gold standard technique for diagnosing endometrial lesions. However, because it exerts positive intrauterine pressure during its execution, there is a concern with a potential dissemination of neoplastic cells to the depth of the myometrium, vascular or lymphatic spaces and to the peritoneal cavity [7]. The International Federation of *Gynecology* and Obstetrics (FIGO) does not consider peritoneal cytology results for EC staging but recommends to maintaining the assessment of peritoneal fluid during surgical staging [8,9]. Therefore, cytology can play an important role in the prognosis in the population with type II EC [10]. Moreover, we still do not know whether this technique can compromise the prognosis of women with type II EC.

Most of studies evaluating the presence of neoplastic cells in peritoneal cytology after diagnosis by hysteroscopy, as well as a change in prognosis in association with this alteration, are mostly represented by type I EC [11–18]. For type II EC, to our knowledge, only one retrospective study carried out by Chen et al specifically evaluated women with type II endometrial cancer [19]. Results from type I EC cannot be extrapolated to type II EC due to differences in prognosis and survival between them. Thus, we sought to assess the prevalence of positive peritoneal cytology between hysteroscopy and D&C in type II EC and the factors associated with the survival curves between both diagnostic tools.

## **METHODS**

A retrospective cohort study between 2002 and 2017 was carried out with the inclusion of women with type II EC at a tertiary hospital at the University of Campinas. Institutional Review Board has approved this study (no. 3.313.097). Our hospital-based cancer registry system was assessed and records from female subjects were selected

following the International Classification of Diseases (ICD) 2013 code C54. We have excluded patients that did not undergo peritoneal cytology or with endometrioid histology or synchronous malignancy or diagnosis by another method than hysteroscopy (HSC) or dilation/curettage (D&C).

D&C was performed using traditional curettage biopsy. HSC was performed with or without regional anesthesia (30-degree STORZ® hysteroscope - Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germany) as per institutional practice. The uterine cavity was then distended with either 0.9% sodium saline or 5% glucose solution to a pressure range of  $60\pm 100$ mmHg. Following HSC, Pipelle® biopsy (Cooper Surgical Inc., Trumbull, CT) or hysteroscopic-directed biopsy was performed for samples of the endometrium.

The following variables were obtained from electronic medical records: age; age of menarche and/or menopause; parity; presence of comorbidities (arterial hypertension, diabetes mellitus), smoking status; body mass index (BMI - calculated by weight in kilograms divided by height squared in meters); clinical symptoms - presence of abnormal uterine bleeding (post-menopausal or alteration of the menstrual pattern, whether women were premenopausal); surgical staging according to FIGO EC classification; histological type (serous, clear cells, mixed, carcinosarcoma or others); adjuvant treatment (whether radiotherapy and/or adjuvant chemotherapy were administered per institutional practices).

Primary outcome was the classification of peritoneal cytology into positive, negative, or inconclusive. About prognosis, disease-free time (DFS) and disease-specific survival curves (DSS) were evaluated. DFS was defined as the time interval between surgical EC staging and the first evidence of disease recurrence from another cause, according to physical or complementary examinations (abdominal ultrasound, chest X-ray, computed tomography scan of the chest and abdomen) or death. As for DSS, the time elapsed between surgical staging and the death caused by cancer was

considered, according to the death certificate. Patients were followed from the time of surgery until December 2019 for study purposes.

Continuous variables were summarized as mean and standard deviation, whereas categorical variables were described as percentages. The Chi-square or Fisher tests were used to compare categorical variables between groups, and Mann–Whitney test for continuous variables. A non-parametric distribution was considered for analysis.

Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and the long-rank test compared disease-free and specific survival time between groups. Cox regression analysis was used to assess factors related to survival and disease-free time with calculation of hazard ratio plus 95% confidence intervals. A significance level of 5% was used and the SAS version 9.4 (Cary, NC, USA) was used as statistical package.

## **RESULTS**

The overall database consisted of 1183 women with EC, and after excluding women with sarcomas or endometrioid carcinomas, 235 women with type II EC were selected. Of these, women who did not undergo surgery or who did not have peritoneal cytology collected or recorded and those who had another synchronous tumor at the time of diagnosis were excluded, and final sampling comprised 127 women diagnosed by hysteroscopy (N = 43) or by uterine curettage (N = 84) (Figure 1).

There was no difference regarding clinical characteristics between the groups. Positive cytology was found in 2/43 (4.6%) women following HSC and in 9/84 (10.7%) following D&C (p=0.22). The D&C group showed a higher frequency of advanced staging and greater vascular invasion (p=0.008 and p=0.04, respectively) (Table 1).

Mean follow-up time was 53.6 months. Mean DFS and DSS period were  $48.55 \pm 43.25$  and  $51.12 \pm 41.95$  months, respectively. Mean time interval between diagnostic tests and surgical staging was  $3.52 \pm 2.08$  months (HSC =  $3.73 \pm 2.06$  months versus D&C =  $3.42 \pm 2.10$  months;  $p=0.222$ ). There was no statistically significant difference in the survival curve between groups (disease-free time,  $p=0.572$  and in specific survival  $p=0.636$ ) (Figure 2).

Table 2 displays the univariate and multivariate analyses about the associated factors with DFS. Crude analysis has shown that advanced age (HR=1.07[1.03-1.12]; $p<0.001$ ), menopause duration (HR=1.04[1.01-1.07]; $p=0.018$ ), BMI (HR=0.94[0.88-0.99]; $p=0.040$ ), positive peritoneal cytology (HR=3.98[1.17-13.57]; $p=0.027$ ), advanced cancer staging (HR=3.89[1.98-7.66]; $p<0.001$ ), tumor size (HR=1.18[1.08-1.28]; $p<0.001$ ) and lymphovascular invasion (HR=3.01[1.53-5.91]; $p=0.001$ ). However, multivariate analysis for DFS has shown that advanced staging (III and IV) (HR=4.67[2.34-9.34]; $p<0.001$ ) and advanced age (HR=1.08[1.04-1.13]; $p<0.001$ ) increased the risk of recurrence.

Table 3 displays the same analysis, but for DSS. Advanced age, menopause duration, lower BMI, positive peritoneal cytology, advanced cancer staging, tumor size, vascular invasion and adjuvant treatment were variables associated with higher risk of recurrence during univariate analysis. After removing the confounding factors, lymphovascular invasion (HR=2.47[1.34-4.54];  $p=0.004$ ), advanced cancer staging (HR=3.95[2.18-7.15]; $p<0.001$ ) and advanced age (HR=1.08[1.05-1.12]; $p<0.001$ ) remained associated with death.

There was no association between diagnostic tests (HSC and D&C) and the prognosis of type II endometrial cancer for disease-free and specific survival curves (HR=1.7[0.74-3.34]; $p=0.24$  and HR=1.55[0.86-2.78]; $p=0.14$ , respectively) (Tables 2-3).

## DISCUSSION

In this study, women diagnosed for type II EC through hysteroscopy or curettage showed no difference in the rate of positivity in peritoneal cytology. These diagnostic methods also did not correlate with the results obtained regarding DFS or DSS. Risk factors for worsening survival curves after multivariate analysis were advanced age, advanced staging and lymphovascular invasion, which is similar to other studies in the literature [13,21]. These factors increased the chance of recurrence and death among women with type II EC.

Some studies have shown positive peritoneal cytology as an independent factor with a worse prognosis in the initial cases of EC [10,14,20–22]. Due to the use of positive intrauterine pressure with the hysteroscopy, there is a concern that, when using this diagnostic tool, it might increase the risk of transferring neoplastic cells to the peritoneal cavity and, thereby, increase the rate of disease recurrence and worsen the survival of EC women, especially for type II, due to their more aggressive behavior. This concern is due to the divergence in the available evidence in the literature regarding the higher incidence of positive peritoneal cytology after hysteroscopy [11,12,16–18,23–28]. Obermair et al. performed one of the first studies that showed a significant increase in positive peritoneal cytology in women who underwent hysteroscopy compared to those who were not (12.2 versus 2.5%,  $p=0.04$ ) [24]. Other authors reinforced the result that hysteroscopy would increase the risk of positive peritoneal cytology [12,16,25,26]. A meta-analysis with almost 3000 women with type I and II EC found a higher rate of positive peritoneal cytology in the group that underwent hysteroscopy compared to the group that did not [16].

However, other studies have given support the use of hysteroscopy as a safe diagnostic method for EC. Selvaggi et al. conducted a study with women undergoing

uterine curettage, or curettage followed by hysteroscopy, or hysteroscopy. They have found no differences in rates of positive peritoneal cytology or presence of extrauterine micrometastasis between the diagnostic tests performed. This study used a mean infusion pressure for distending uterine cavity between 25-50mmHg [18]. A randomized clinical trial with 140 women with type I EC, where half of them underwent diagnostic hysteroscopy with an infusion pressure of around 35-40mmHg and the other half did not undergo hysteroscopy prior to surgical treatment, showed no difference regarding the presence of positive peritoneal cytology between groups [11]. These studies suggest that hysteroscopy performed at low pressure does not change the status of peritoneal cytology (11,18). Similarly, the meta-analysis observed that, when hysteroscopy was performed with an infusion pressure greater than or equal to 100mmHg, there was a trend to find more positive peritoneal cytology [12]. Our results did not show a worsening of positivity rates of peritoneal cytology in women with type II EC that underwent hysteroscopy when compared to D&C, given that the latter procedure does not use positive intrauterine pressure during its execution.

Regarding the influence of the diagnostic tools on DFS and DSS, our results showed that hysteroscopy and D&C were statistically equivalent for women with type II EC. Other studies also point to safety in the use of hysteroscopy. Cicinelli et al. found no difference between the group that underwent hysteroscopy and the group that did not [11]. Although Chang et al. found a higher rate of positive peritoneal cytology in the hysteroscopy group, there was no difference when assessing survival or recurrence rates [16]. Another study analyzed a database of almost 2000 women with type I and II EC found no association between hysteroscopy with disease progression, risk of dissemination or increased mortality [29]. In 2019, a study evaluated 1300 women with stage I EC and after following them for an average of 52 months, found no impairment in disease-free time, specific survival or overall survival in those who underwent hysteroscopy [28].

One may hypothesize that the behavior of neoplastic cells in the peritoneal cavity that occurred in an iatrogenic manner by hysteroscopy may behave differently than when it happens spontaneously due to disease progression [10,25,26]. It is suggested that whether neoplastic cells are transferred to the peritoneal cavity during hysteroscopy, this occurs in a transient manner, with cytology becoming negative after a period of time, as these tumor cells would not result in viable implants [14].

Most studies investigating the role of hysteroscopy on the prognosis of EC are from type I patients. Similar to our study, the only study focusing on type II EC was carried out by Chen et al.; they have found a high incidence (30%) of positive peritoneal cytology in women undergoing hysteroscopy. However, like our results, they found no difference in DFS and specific survival in a mean follow-up of 66 months [19].

Despite having no statistical significance, our study found a higher frequency of positive peritoneal cytology in the D&C group (10.7%) rather than in the hysteroscopy group (4.6%). This can be explained by the fact that the D&C group is composed by women over 60 years, with more advanced staging and with most tumors presenting lymphovascular invasion.

The strengths of this study are the larger time cohort period and follow-up after diagnosis of these patients, and is the second study available in the literature, to our knowledge, addressing the role of hysteroscopy for type 2 EC, with the difference of having as primary outcome, the rate of positive cytology. Furthermore, we have excluded a shorter number of cases due to missing data. Our results suggest that hysteroscopy is a safe diagnostic procedure, without causing an increase in peritoneal fluid positivity rates, nor being associated with a change in survival or disease-free time and without adding additional risks as a complete blind procedure like D&C. We chose not to perform a multivariate analysis with the associated factors for peritoneal cytology because we wanted to observe the survival curves from both diagnostic tools, and they have not presented any statistically significant difference.

As limitations, it is worth mentioning that a retrospective cohort has its own weaknesses, such as the lack of control for exposure or outcome assessment. Another point is the lack of confirmation for the mean infusion pressure of 80 mmHg during hysteroscopy. Despite this is a protocol in our service, we did not compare these data with the rate of positive peritoneal cytology, and it does not allow comparison with studies that analyzed the potential risks for different levels of positive pressure. Moreover, a possible selection bias in this study is that hysteroscopy is not a procedure available in all scenarios worldwide, especially in underdeveloped or developing countries with socioeconomic disparities. Thus, older women or patients with more exuberant vaginal bleeding may have been assisted in centers where D&C is the procedure used to diagnose causes of abnormal uterine bleeding and younger women with mild hemorrhagic symptoms would be referred to tertiary institutions to undergo hysteroscopy. Finally, this sample is from a public health system; this can explain the delay of three months to be finally referred to specialists for treatment.

## **CONCLUSION**

Hysteroscopy did not increase the rate of positive peritoneal cytology at the time of surgical staging and it was not associated with differences in the rate of recurrence and survival; this might suggest that hysteroscopy is a safer option for diagnosing type II EC.

## **Acknowledgments**

We would like to thank Helymar da Costa Machado, statistician from Women's Hospital (CAISM) for the statistical analysis executed for this study.

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. INCA. Estimativa de câncer no Brasil [Internet]. Ministerio da Saúde. 2018. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–7.
4. Moore K, Fader A. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obs Gynecol.* 2011;54:278–91.
5. Skirnisdottir I, Seidal T. Differences in Clinical and Biological Features Between Type I and Type II Tumors in FIGO Stages I-II Epithelial Ovarian Carcinoma. 2015;25(7):1239–47.
6. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607–18.
7. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia. *Jama.* 2002;288(13):1610.
8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103–4.
9. Guidelines F. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):97–8.

10. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS. Peritoneal cytology: A risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):293–6.
11. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Fortunato F, Fusco A, Mastrolia S, et al. Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: A controlled randomized study. *Menopause.* 2010;17(3):511–5.
12. Polyzos NP, Mauri D, Tsiaras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(2):261–7.
13. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, McGahan CE, Kwon JS. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):262–8.
14. Matsuo K, Yabuno A, Hom MS, Shida M, Kakuda M, Adachi S, et al. Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I–II endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):301–9.
15. Biewenga P, De Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):194–8.
16. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(4):957-961.e2.
17. Ben-Arie A, Tamir S, Dubnik S, Gemer O, Ben Shushan A, Dgani R, et al. Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):813–9.
18. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy

- does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(2):223–7.
19. Chen J, Clark LH, Kong WM, Yan Z, Han C, Zhao H, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One*. 2017;12(3):1–12.
  20. Del Carmen MG. Positive peritoneal cytology in patients with endometrial cancer: Continued controversy despite shift in staging. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(5):315–6.
  21. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):77–82.
  22. Seagle BLL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):329.e1-329.e15.
  23. Dovnik A, Crnobrnja B, Zegura B, Takac I, Pakiz M. Incidence of positive peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma after hysteroscopy vs. dilatation and curettage. *Radiol Oncol*. 2017;51(1):88–93.
  24. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A KC. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer*. 2000;88(1):139–43.
  25. Takač I, Žegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1):94–8.
  26. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al.

- Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5):1030–3.
27. Juhasz-Böss I, Fehm T, Nauth A, Becker S, Rothmund R, Gardanis K, et al. Number of hysteroscopies and the time interval between hysteroscopy and surgery: Influence on peritoneal cytology in patients with endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(6):2425–30.
  28. Namazov A, Gemer O, Helpman L, Hag-Yahia N, Eitan R, Raban O, et al. The oncological safety of hysteroscopy in the diagnosis of early-stage endometrial cancer: An Israel gynecologic oncology group study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:120–4.
  29. Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):71.e1-71.e5.
  30. Saúde M da. Cobertura da Atenção Básica [Internet]. 2020. Available from:<https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>

**Table 1 – Comparison of clinical and pathological characteristics of women type II endometrial cancer according to the diagnostic procedure (n=127)**

	Hysteroscopy (n=43) (mean±SD / %)	D&C (n=84) (mean±SD / %)	P
Age (years)*	63.14 ±8.7	65.4 ±8.7	0.088
Nulliparity rate **	16.3	12.2	0.527
Menarche (years)*	12.8 ±1.7	12.85 ±1.65	0.855
Menopause duration (years)*	15.5 ±11.1	15.5 ±9.9	0.693
Abnormal uterine bleeding **	87.8	89.2	1.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	30.7 ±6.55	30.3 ±5.7	0.885
Arterial hypertension **	74.4	72.6	0.828
Diabetes mellitus**	20.9	34.5	0.113
Smoking status**	12.2	16.9	0.500
Histology ***			0.238
Clear cells	4.6	19.0	
Serous	32.6	31.0	
Mixed	32.6	22.6	
Carcinosarcoma	16.3	16.7	
Others	13.9	10.7	
Peritoneal cytology **			0.228
Negative	88.4	86.9	
Positive	4.6	10.7	
Inconclusive	7.0	2.4	
Tumor size (cm)*	4.0 ±3.1	4.1 ±3.1	0.915
Lymphovascular invasion ***	32.6	51.2	0.046

Cancer staging **			0.008
I	69.8	42.9	
II	4.6	14.3	
III	25.6	32.1	
IV	0	10.7	
Adjuvant treatment **	86.1	80.9	0.473

---

SD = standard deviation; BMI: Body Mass Index;

\* Mann-Whitney test; \*\* Fisher's exact test; \*\*\* Chi-square test

**Table 2 - Factors associated with disease-free survival (DFS) within women type II endometrial cancer (n=127)**

	p-value	Crude (95%CI)	HR	p-value	Adjusted (95% CI)	HR*
Age (years)	<0.001	1.07 (1.03-1.12)		<0.001	1.08(1.04-1.13)	
Gestation	0.412	1.04 (0.95-1.15)				
Menarche (years)	0.275	1.13 (0.91-1.42)				
Menopause duration (years)	0.018	1.04 (1.01-1.07)				
Hormonal therapy	0.619	1.34 (0.43-4.20)				
Postmenopausal bleeding	0.991	0.99 (0.35-2.82)				
Arterial hypertension	0.342	1.46 (0.67-3.21)				
Diabetes mellitus	0.931	0.97 (0.47-2.01)				
Smoking status	0.809	0.89 (0.34-2.31)				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.040	0.94 (0.88-0.99)				
Curettage	0.243	1.57 (0.74-3.34)				
Positive cytology	0.027	3.98 (1.17-13.57)				
III/IV cancer staging	<0.001	3.89 (1.98-7.66)		<0.001	4.67(2.34-9.34)	
Tumor size (cm)	<0.001	1.18 (1.08-1.28)				
Vascular invasion	0.001	3.01 (1.53-5.91)				

BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; CI: confidence interval.

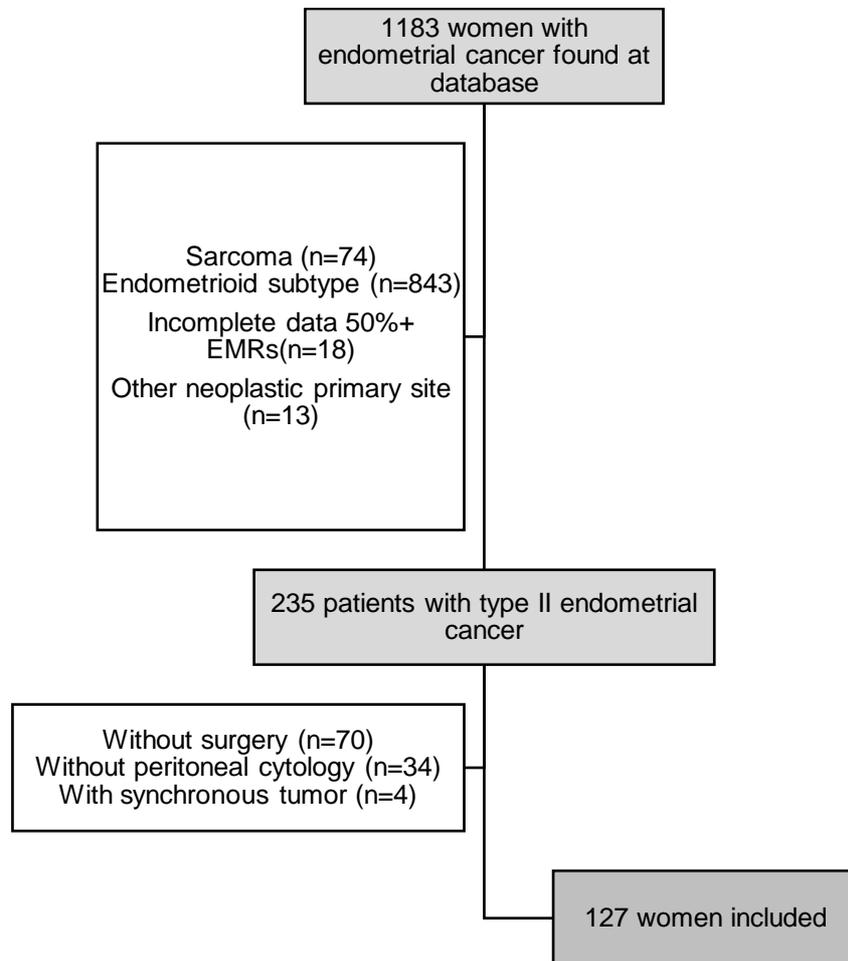
\*Stepwise criteria for selection of variables

**Table 3 - Factors associated with disease-specific survival (DSS) in women type II endometrial cancer (n=127)**

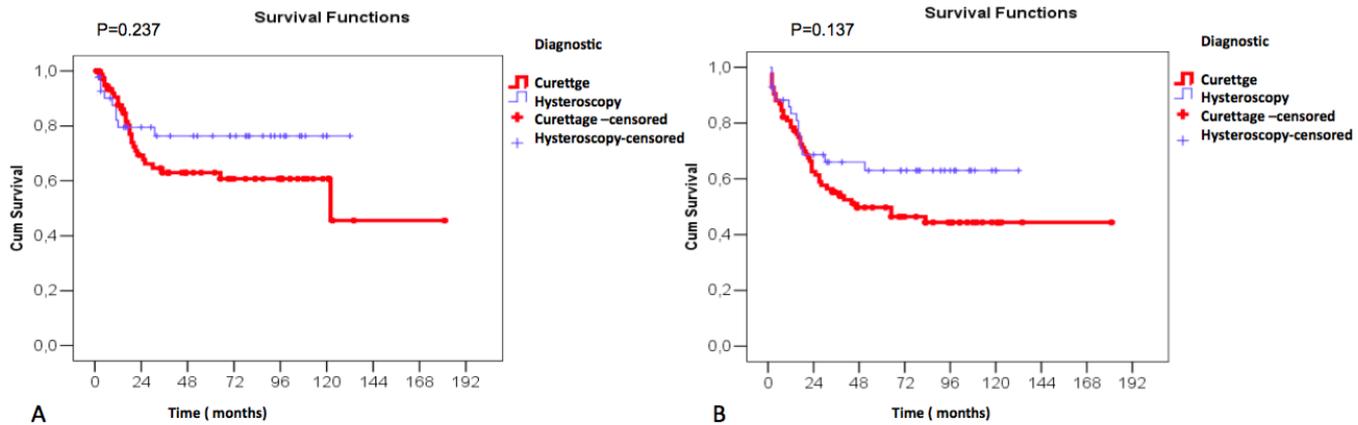
	p-value	Crude (95%CI)	HR	p-value	Adjusted (95% CI)	HR*
Age (years)	<0.001	1.07 (1.04-1.11)		<0.001	1.08(1.05-1.12)	
Gestation	0.410	1.03 (0.96-1.11)				
Menarche (years)	0.672	1.04 (0.87-1.24)				
Menopause duration (years)	0.002	1.04 (1.01-1.06)				
Hormonal therapy	0.919	0.95 (0.36-2.53)				
Postmenopausal bleeding	0.731	1.16 (0.50-2.70)				
Arterial hypertension	0.343	1.34 (0.73-2.44)				
Diabetes mellitus	0.394	1.27 (0.74-2.17)				
Smoking status	0.169	0.52 (0.21-1.32)				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.009	0.94 (0.89-0.98)				
Curettage	0.145	1.55 (0.86-2.78)				
Positive cytology	<0.001	7.35 (3.65-14.79)				
III/IV cancer staging	<0.001	4.80 (2.80-8.24)		<0.001	3.95(2.18-7.15)	
Tumor size (cm)	0.002	1.13 (1.05-1.22)				
Vascular invasion	<0.001	4.02 (2.30-7.02)		0.004	2.47 (1.34-4.54)	
Adjuvant treatment	0.049	1.85 (1.01-3.44)				

BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; CI: confidence interval.

\*Stepwise criteria for selection of variables



**Figure 1 – Flowchart of the pathway for selecting type II endometrial cancer patients for analysis**



**Figure 2. Disease-free (A) and disease-specific survival (B) curves of women with type II endometrial cancer diagnosed by hysteroscopy or uterine curettage (n = 127)**

## 5. DISCUSSÃO GERAL

Mulheres diagnosticadas para câncer de endométrio tipo II através de histeroscopia ou de curetagem não apresentaram diferença na taxa de positividade na citologia peritoneal. Estes métodos diagnósticos também não se correlacionaram aos resultados obtidos quanto a tempo livre de doença ou à sobrevida. Os principais fatores de risco associados ao pior prognóstico foram a idade, o estadiamento da doença e a presença de invasão do espaço linfovascular, de forma que esses fatores aumentaram a chance de recidiva e óbito entre as mulheres com câncer de endométrio tipo II.

Alguns estudos têm mostrado a citologia peritoneal positiva como fator independente de pior prognóstico no casos iniciais de câncer de endométrio (22–26). Devido ao uso de pressão positiva intra útero com o uso de histeroscopia, existe a preocupação de que, ao utilizar essa propedêutica para diagnóstico, possa aumentar o risco de transferir células neoplásicas para a cavidade peritoneal e com isso aumentar a taxa de recidiva da doença e piorar a sobrevida das mulheres com câncer de endométrio, especialmente do tipo II, devido ao seu comportamento mais agressivo.

Esta preocupação se deve à divergência nas evidências disponíveis na literatura em relação a maior incidência de citologia peritoneal positiva após histeroscopia (41–51). Obermair e colaboradores, realizaram um dos primeiros trabalhos que mostrou aumento significativo de citologia peritoneal positiva em mulheres que foram submetidas a histeroscopia em comparação as que não foram (12.2 x 2.5%,  $p=0.04$ ) (43). Depois dele, outros autores corroboraram com o resultado que a histeroscopia aumentaria o risco de citologia peritoneal positiva, inclusive uma metanálise realizada por Chang e colaboradores, com quase 3000 mulheres com câncer de endométrio tipo I e II (44,45,49,50).

Porém, outros estudos deram subsídios para sustentar o uso da histeroscopia como método diagnóstico seguro para o câncer de endométrio. Selvaggi e colaboradores realizaram um estudo com 03 grupos de mulheres com câncer de endométrio tipo I e II submetidas a diferentes formas de diagnóstico, curetagem uterina, curetagem seguida de histeroscopia ou apenas

histeroscopia. Não foi encontrado diferença em relação a citologia peritoneal positiva ou presença de micrometástase extrauterinas entre os tipos de teste diagnóstico realizado (41). Vale observar que nesse estudo, a histeroscopia foi realizada a baixa pressão de infusão do meio de distensão (25-50mmHg). Seguindo a mesma linha de utilizar baixa pressão ao realizar a histeroscopia, Cicinelli e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado com 140 mulheres com câncer de endométrio tipo I. Metade foi submetida a histeroscopia diagnóstica com pressão de infusão em torno de 35-40mmHg e a outra metade não realizou histeroscopia prévia ao tratamento cirúrgico. Não houve diferença em relação a presença de citologia peritoneal positiva entre os grupos (42). Polyzos e colaboradores observou que quando as histeroscopias foram realizadas com pressão de infusão maior ou igual a 100mmHg, ocorreu uma tendência a encontrar mais citologia peritoneal positiva (49).

A metanálise de Chang, que havia mostrado relação da citologia peritoneal positiva com histeroscopia, não faz referência com qual pressão de infusão os exames foram realizados (50). Dessa forma, podemos inferir que a histeroscopia realizada a baixa pressão não altera o status da citologia peritoneal (41,42).

No nosso trabalho não conseguimos determinar com precisão a pressão utilizada nas histeroscopias. No nosso serviço temos o protocolo de realizar as histeroscopias utilizando pressão de infusão de 80mmHg, porém esse dado não é registrado em prontuário médico de maneira rotineira. Além disso, nossa amostra é formada também por mulheres que realizaram a histeroscopia em outro serviço da rede pública que tem a UNICAMP como centro de referência para o tratamento e seguimento do câncer de endométrio. Assim, não podemos afirmar que todos os exames foram realizados da mesma maneira. Porém, como a pressão de infusão do meio de distensão exerce influência no status da citologia peritoneal, acho válido a inserção desse dado em prontuário médico e na descrição do exame.

Nossos resultados mostraram que histeroscopia e curetagem se equivalem em relação ao tempo livre de doença e de sobrevida, sem

constituírem fatores de risco para piora do prognóstico nas mulheres com câncer de endométrio tipo II.

Alinhado aos nossos resultados, no estudo de Cicinelli e colaboradores, que também avaliaram o tempo livre de doença e da sobrevida global em um seguimento de 05 anos não encontraram diferença entre o grupo que realizou histeroscopia e o grupo que não realizou (42). Apesar de Chang e colaboradores terem encontrado uma maior taxa de citologia peritoneal positiva no grupo da histeroscopia, não houve diferença quando avaliaram sobrevida ou taxa de recidiva (50). Outro estudo analisou um banco de dados com quase 2000 mulheres com câncer de endométrio tipo I e II e também não encontrou associação entre histeroscopia com avanço da doença, risco de disseminação ou aumento da mortalidade em comparação com outros métodos diagnósticos (53). Em 2019, Namazac e colaboradores avaliaram 1300 mulheres com câncer de endométrio tipo I e II no estadio I e após acompanhá-las por um tempo médio de 52 meses, não encontrou prejuízo no tempo livre de doença, sobrevida específica ou sobrevida global em quem foi submetida a histeroscopia (47).

Porém, esses estudos que investigam a ação da histeroscopia no prognóstico do câncer de endométrio são representados pelo câncer do tipo I. Mesmo os grandes estudos que incluíram mulheres com câncer de endométrio de forma geral, foram constituídos em sua maioria pelo câncer tipo I, devido a sua maior prevalência em relação ao tipo II (80% x 20%, respectivamente). Assim como o nosso estudo, o único trabalho com foco em avaliar o câncer de endométrio do tipo II foi realizado por Chen e colaboradores que também não encontraram diferença no tempo livre de doença e na sobrevida em um seguimento médio de 66 meses (58).

Apesar se não ter significância estatística, nosso estudo encontrou uma maior frequência de citologia peritoneal positiva no grupo da curetagem (10.7%) que no grupo histeroscopia (4.6%). Isso pode ser explicado pelo fato do grupo curetagem ser formado por mulheres de maior idade (acima de 60anos), que tinham estadiamento mais avançado e cuja maioria dos tumores apresentavam invasão do espaço linfovascular.

Por mais que a histeroscopia seja o método padrão-ouro para avaliação da cavidade uterina, esse exame não está amplamente disponível em centros menores, como em pequenas cidades do interior do Brasil. Somado a isso, a cobertura da atenção básica na região metropolitana de Campinas girou em torno de 50-56%, desde o início da nossa coorte, dificultando o encaminhamento das pacientes aos serviços de referência (59). Dessa forma, um possível viés de seleção do estudo é que mulheres mais velhas ou com sangramento vaginal mais exuberante, tenham sido assistidas em centros menores onde a curetagem uterina é o procedimento utilizado para diagnóstico do sangramento uterino anormal e as mulheres mais jovens tenham conseguido ser encaminhadas para o serviço de referência e realizar a propedêutica mais indicada.

Em nosso estudo, após análise multivariada, os fatores de piora para prognóstico das mulheres com câncer de endométrio foram idade, estadiamento e invasão do espaço linfovascular, o que está de acordo com outros trabalhos na literatura (20,26). A citologia peritoneal negativa apresentou associação com melhor tempo livre de doença e sobrevida específica, enquanto que o procedimento diagnóstico não apresentou essa associação. Assim, a citologia peritoneal positiva como fator independente de pior prognóstico para o câncer de endométrio não parece acontecer quando a citologia é positiva devido à realização de histeroscopia.

Talvez o comportamento das células neoplásicas na cavidade peritoneal que ocorreu de maneira iatrogênica pela histeroscopia tenha um comportamento diferente de quando isso acontece de forma espontânea pela progressão da doença (42,47,48). Sugere-se que caso a transferência de células neoplásicas para a cavidade peritoneal ocorra durante a histeroscopia, isso se dê de forma transitória, com a citologia se tornando negativa depois um período de tempo, pois essas células tumorais não resultariam em implantes viáveis (57).

Como ponto fraco de nosso estudo é preciso citar o desenho, uma coorte retrospectiva. Ainda citamos que, apesar de rotineiramente as histeroscopias serem realizadas com pressão de infusão de 80mmHg em

nosso serviço, como não temos este dado registrado em prontuários, este outro ponto não possibilita comparação a outros da literatura que analisaram o potencial de risco de diferentes níveis de pressão positiva. Devido à menor incidência do câncer de endométrio tipo II, estudos multicêntricos com maior número de casos ou revisões sistemáticas poderão fornecer dados com maior nível de evidência e realizar comparações em subgrupos, em estadiamentos iniciais, por exemplo.

Apenas um estudo anterior a este, se propôs a analisar a ação da histeroscopia no prognóstico do câncer de endométrio tipo II. Nossos resultados se somam aos de Chen e colaboradores, mostrando que a histeroscopia é um procedimento diagnóstico seguro, sem acarretar aumento nas taxas de positividade do líquido peritoneal, nem estar associada a mudança na sobrevida ou no tempo livre de doença. A histeroscopia se mantém como o método padrão-ouro para avaliação endometrial, inclusive no perfil de mulheres com câncer de endométrio tipo II, facilitando a propedêutica diagnóstica.

## 6. CONCLUSÕES

A prevalência de citologia peritoneal positiva em mulheres com câncer do endométrio tipo II diagnosticadas por histeroscopia foi de 4,6% e por curetagem foi de 10,7%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O tempo livre de doença foi de 52.7 meses em mulheres com câncer do endométrio tipo II diagnosticadas por histeroscopia, enquanto que no grupo de curetagem foi de 46.4 meses, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O tempo de sobrevida específica foi de 54 meses em mulheres com câncer do endométrio tipo II diagnosticadas por histeroscopia enquanto que no grupo de curetagem foi 49.7 meses, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os fatores relacionados ao tempo livre de doença foram idade e estadiamento cirúrgico. Já os relacionados ao tempo de sobrevida foram idade, estadiamento cirúrgico e invasão do espaço linfovascular.

## 7- REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. INCA. Estimativa de câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde. 2018. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. Network NCC. NCCN Guidelines Version 1.2020 Uterine Neoplasms [Internet]. NCCN Guidelines. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
4. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–7.
5. Moore K, Fader A. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obs Gynecol.* 2011;54:278–91.
6. Skirnisdottir I, Seidal T. Differences in Clinical and Biological Features Between Type I and Type II Tumors in FIGO Stages I-II Epithelial Ovarian Carcinoma. 2015;25(7):1239–47.
7. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type i and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607–18.
8. Koh W, Greer BE, Abu-rustum NR, Apte SM, Dizon DS, Dorigo O, et al. Uterine Sarcoma , Version 1 . 2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines. 2016;13(11):1321–31.
9. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e268–78.
10. Van Den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(2):257–66.
11. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, Houdayer C, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women with Pathogenic

- BRCA1/2 Variant after Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2017;110(2):2017–9.
12. Wong A, Ngeow J. Hereditary Syndromes Manifesting as Endometrial Carcinoma: How Can Pathological Features Aid Risk Assessment? *Biomed Res Int.* 2015;2015.
  13. ACOG. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obs Gynecol.* 2005;106:413–7.
  14. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman W. History of the FIGO cancer staging system.pdf. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:205–10.
  15. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103–4.
  16. Guidelines F. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(2):97–8.
  17. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;86(1):38–44.
  18. Tebeu P-M, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer.* 2004;91(4):720–4.
  19. Kyrgiou M, Chatterjee J, Lyus R, Amin T, Ghaem-Maghamsi S. The role of cytology and other prognostic factors in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2013;33(7):729–34.
  20. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, McGahan CE, Kwon JS. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):262–8.
  21. Shiozaki T, Tabata T, Yamada T, Yamamoto Y, Yamawaki T, Ikeda T. Does positive peritoneal cytology not affect the prognosis for stage I uterine endometrial cancer? The remaining controversy and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3):549–55.

22. Seagle BLL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):329.e1-329.e15.
23. Matsuo K, Yabuno A, Hom MS, Shida M, Kakuda M, Adachi S, et al. Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I–II endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):301–9.
24. Del Carmen MG. Positive peritoneal cytology in patients with endometrial cancer: Continued controversy despite shift in staging. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(5):315–6.
25. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS. Peritoneal cytology: A risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):293–6.
26. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):77–82.
27. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(3):184–210.
28. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;(xxxx).
29. ACOG. ACOG COMMITTEE OPINION: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):124–9.
30. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin north Am.* 2004;31(3):641–54.
31. Yi Y, Bryce CL, Adambekov S, Edwards RP, Goughnour SL, Linkov F.

- Gynecologic Oncology Cost-effectiveness analysis of biopsy strategies for endometrial cancer diagnosis in women with postmenopausal bleeding : Pipelle sampling curette versus dilatation & curettage. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):112–8.
32. Ilavarasi CR, Jyothi GS, Alva NK. Study of the Efficacy of Pipelle Biopsy Technique to Diagnose Endometrial Diseases in Abnormal Uterine Bleeding. *J Midlife Health.* 2019;10(2):75–80.
  33. Benchahong S, Chanthasenont A, Pongroj paw D, Pattaraarchachai J, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. Efficacy of Intrauterine Lidocaine Instillation in Reducing Pain during Endometrial Biopsy by Novak. 2018;2018.
  34. Larson DL, Krawisz BR, Johnson KK, Broste SK. Comparison of the Z-sampler and Novak endometrial biopsy instruments for in-office diagnosis of endometrial cancer.pdf. *Gynecol Oncol.* 1994;54:64–7.
  35. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia. *Jama.* 2002;288(13):1610.
  36. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1347–54.
  37. Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Leurti M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(2):207–13.
  38. Bettocchi S. Office hysteroscopy. Vol. 42, *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1999. p. 276–89.
  39. Crispi CP. Tratado de Endoscopia Ginecológica. Cirurgia Minimamente Invasiva. In: *Tratado de Endoscopia Ginecológica Cirurgia Minimamente Invasiva. Terceira.* Rio de Janeiro: Revinter; 2012. p. 3–8.
  40. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for

- intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1066–9.
41. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(2):223–7.
  42. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Fortunato F, Fusco A, Mastrolia S, et al. Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: A controlled randomized study. *Menopause*. 2010;17(3):511–5.
  43. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A KC. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer*. 2000;88(1):139–43.
  44. Takač I, Žegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1):94–8.
  45. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5):1030–3.
  46. Juhasz-Böss I, Fehm T, Nauth A, Becker S, Rothmund R, Gardanis K, et al. Number of hysteroscopies and the time interval between hysteroscopy and surgery: Influence on peritoneal cytology in patients with endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2010;30(6):2425–30.
  47. Namazov A, Gemer O, Helpman L, Hag-Yahia N, Eitan R, Raban O, et al. The oncological safety of hysteroscopy in the diagnosis of early-stage endometrial cancer: An Israel gynecologic oncology group study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:120–4.
  48. Dovník A, Crnobrnja B, Zegura B, Takac I, Pakiz M. Incidence of positive peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma after

- hysteroscopy vs. dilatation and curettage. *Radiol Oncol.* 2017;51(1):88–93.
49. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(2):261–7.
  50. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(4):957-961.e2.
  51. Ben-Arie A, Tamir S, Dubnik S, Gemer O, Ben Shushan A, Dgani R, et al. Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):813–9.
  52. Aumiphin J, Crochet P, Knight S, Carcopino X, Cravello L, Boubli L, et al. Outcome and Follow-up of Patients with Endometrial Carcinoma Diagnosed on Operative Hysteroscopic Resection Specimens. *Anticancer Res.* 2016;36:4341–5.
  53. Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):71.e1-71.e5.
  54. Chen J, Clark LH, Kong WM, Yan Z, Han C, Zhao H, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One.* 2017;12(3):1–12.
  55. Malachias M. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3).
  56. Oliveira J. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Sao Paulo: Clannad; 2017.
  57. Biewenga P, De Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):194–8.
  58. Chen J, Clark LH, Kong WM, Yan Z, Han C, Zhao H, et al. Does

hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? PLoS One. 2017;12(3):1–12.

59. Saúde M da. Cobertura da Atenção Básica [Internet]. 2020. Available from:  
<https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1 – PARECER DO CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA HISTEROSCOPIA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO TIPO 2

**Pesquisador:** CAROLINA MACHADO RIBEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 11529519.8.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.313.097

##### Apresentação do Projeto:

**Introdução:** O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum na Europa e nos Estados Unidos, contribuindo com 6% dos novos casos de câncer nesses países (1). No Brasil é o sétimo tipo de câncer mais comum em mulheres e estima-se que quase 7000 novos casos serão diagnosticados em 2018, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (2). Sua apresentação clínica mais comum é o sangramento uterino anormal, presente em 90% das pacientes (3). O câncer de endométrio é classificado em tipo 1 ou 2 de acordo com o perfil clínico e endócrino da doença (4). O tipo 1 contribui com cerca de 80 a 90% dos casos e é representado pelo tipo histológico endometrióide (5). Está associado a estimulação estrogênica, obesidade, anovulação crônica e nuliparidade. Apresenta receptores hormonais e muitas vezes é precedido por hiperplasia endometrial. Tem um comportamento mais indolente e menos agressivo, com alto grau de diferenciação e melhor prognóstico (4,6,7). Já o tipo 2 não tem relação com obesidade ou receptor estrogênico e está associado a atrofia endometrial (4). Inclui o câncer de endométrio dos tipos histológicos seroso, células claras e carcinosarcoma (8). Geralmente são pouco diferenciados, com prognóstico reservado e comportamento agressivo. Apesar de corresponder a 10 a 20% dos casos de câncer de endométrio, contribui com 40% das mortes por essa causa (5). Possui sobrevida livre de doença em 5 anos de 59%, enquanto que no câncer tipo 1 essa sobrevida é de 86% (9). A Internacional Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), no seu estadiamento do câncer de endométrio, considerava que o achado de citologia peritoneal positiva classificava a doença no

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: São Gerardo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8226 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.213.09F

estádio IIIa, mesmo quando o tumor encontra-se confinado ao útero (10). Esse critério foi retirado na última revisão do documento, em 2009, após uma série de trabalhos mostrando que a citologia peritoneal positiva não era um fator independente de pior prognóstico (11-14). Entretanto, a amostra desses trabalhos era constituída de maioria endometrióide e, quando se avaliou o impacto deste achado somente em um grupo de pacientes com câncer de endométrio do tipo não endometrióide, a citologia positiva se mostrou um fator independente de pior prognóstico (15). A histeroscopia é o método padrão ouro para avaliação e diagnóstico de lesões endometriais e tem um importante papel para o diagnóstico precoce do câncer de endométrio (16). Permite a visualização da cavidade uterina e realização de biópsias dirigidas ou guiadas, assim como ressecção completa de formações polipóides ou nodulares. Possui melhor acurácia quando comparado a outros métodos diagnósticos como Pipelle ou dilatação cervical com curetagem (16,17). Para a visualização da cavidade endometrial é indispensável utilizar um meio de distensão gasoso ou líquido. O meio líquido propicia a lavagem da cavidade e melhor nitidez de imagem, principalmente por contribuir com a lavagem do sangramento que pode ocorrer durante o procedimento e que dificulta uma visualização adequada (18). O meio de distensão é infundido dentro da cavidade por meio de um histeroinsuflador que controla a pressão intracavitária. Pressões a partir de 100mmHg levam a abertura dos óstios tubários com passagem do meio de distensão para a cavidade peritoneal (19). Com isso, existe preocupação com uma potencial disseminação de células neoplásicas para a cavidade peritoneal através do meio de distensão (20). Existe uma divergência na literatura sobre a maior incidência de citologia peritoneal positiva após histeroscopia quando comparada com curetagem uterina por dilatação cervical em pacientes com câncer de endométrio (20-28). Duas meta-análises, uma delas com 2944 pacientes, concluíram que a taxa de citologia positiva após histeroscopia é significativamente maior que nas pacientes submetidas a dilatação e curetagem (29,30). Porém, no subgrupo com doença confinada ao útero (estádio I e II pela FIGO), houve maior incidência de citologia positiva no grupo submetido à histeroscopia, mas sem significância estatística (29). Outros trabalhos avaliaram ainda se a histeroscopia altera o prognóstico de pacientes com câncer de endométrio que tiveram a biópsia realizada por esse método, não sendo encontrada diferença na mortalidade ou na taxa de recorrência da doença (22,28,31,32). Os estudos realizados sobre câncer de endométrio são representados na sua maioria pelo adenocarcinoma endometrióide, devido a sua maior prevalência na população geral. O câncer tipo 2 é mais raro, havendo assim poucos estudos que contemplem esta população de maneira direta e específica. Sendo este um tipo de câncer mais agressivo que o tipo 1, não é possível assumir que a histeroscopia tenha influência semelhante na incidência de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: São Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19) 3521-8938 Fax: (19) 3521-7187 E-mail: ca.pl@fom.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.313.03F

citologia peritoneal positiva e no prognóstico destas pacientes. Tem se realizado rotineiramente histeroscopia nos dias atuais, sem a preocupação com a disseminação de células neoplásicas para a cavidade peritoneal e com a possível piora do prognóstico destas mulheres. Chen et al., realizou um estudo retrospectivo com 140 mulheres com câncer de endométrio tipo 2 com objetivo de avaliar o impacto da histeroscopia como método diagnóstico nessa população. Embora tenha encontrado maior incidência de lavado peritoneal positivo, quando comparado com curetagem uterina por dilatação cervical (30% versus 12%), não houve diferença significativa na taxa de recorrência, sobrevida livre de doença ou sobrevida específica, o que pode ser atribuído ao pequeno tamanho amostral do estudo (33). Dessa forma, ainda não é conhecido o efeito da histeroscopia sobre o prognóstico de mulheres com câncer de endométrio tipo 2.

Hipótese: - A prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico por histeroscopia será de 25%. - A prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico por curetagem uterina (Pipelle) será de 10%. - Mulheres com câncer de endométrio tipo 2 que foram submetidas a histeroscopia como método diagnóstico apresentarão maior prevalência de citologia peritoneal positiva que as mulheres diagnosticadas por curetagem/Pipelle. - O tempo livre de doença e de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico por histeroscopia será de 55 e 60 meses, respectivamente. - O tempo livre de doença e de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico por curetagem uterina/Pipelle será de 55 e 60 meses, respectivamente. - Não haverá diferença no tempo livre de doença ou na sobrevida específica entre os dois grupos.

Metodologia Proposta: Será realizado um estudo coorte retrospectiva. As mulheres incluídas no estudo foram identificadas no Ambulatório de Endométrio do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral da Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), através do resultado do exame anatomopatológico de câncer de endométrio tipo 2. Essas mulheres apresentavam câncer de endométrio tipo 2 e foram tratadas e acompanhadas no serviço. Serão divididas em dois grupos de acordo com o método diagnóstico utilizado para detecção do câncer de endométrio, histeroscopia ou outro método que não utilize pressão positiva intrauterina (curetagem, Pipelle). O diagnóstico poderá ter sido realizado no Centro de Atenção Integral Saúde da Mulher ou em outro serviço da rede pública que é referenciado para este centro.

Critério de Inclusão: Mulheres com câncer de endométrio tipo 2 confirmado pelo anatomopatológico. Critério de Exclusão: Mulheres que não foram submetidas a cirurgia de estadiamento do câncer de endométrio. Mulheres que não realizaram análise de citologia peritoneal durante a cirurgia de estadiamento. Mulheres que não apresentavam dados no prontuário necessários para o preenchimento da ficha

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8336 Fax: (19)3521-7187 E-mail: csp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.313.06F

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** - Avaliar a prevalência de citologia peritoneal positiva de mulheres com câncer de endométrio tipo 2 diagnosticadas por histeroscopia e determinar o prognóstico das mesmas. **Objetivo Secundário:** - Determinar a prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico por histeroscopia. - Determinar a prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico por curetagem uterina /Pipelle. - Comparar a prevalência de citologia peritoneal positiva das mulheres que fizeram diagnóstico por histeroscopia com aquelas com diagnóstico por curetagem uterina/Pipelle- Determinar o tempo livre de doença e de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico por histeroscopia. - Determinar o tempo livre de doença e de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico por curetagem uterina/Pipelle- Comparar tempo livre de doença e de sobrevida específica das mulheres que realizaram diagnóstico por histeroscopia com aquelas com diagnóstico por curetagem uterina/Pipelle.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a pesquisadora: "Riscos: Caso seja evidenciado que houve piora do prognóstico das mulheres com câncer de endométrio tipo 2 que foram submetidas a histeroscopia, haverá a necessidade de se rever o melhor método diagnóstico para esta população. Avaliar outro exame que tenha boa acurácia para avaliação de lesões endometriais, sem comprometer a evolução da doença. Benefícios: A histeroscopia é o método de escolha para o diagnóstico do câncer de endométrio. Além de ser um exame seguro, com baixa taxa de complicação, possibilita a visualização de toda cavidade uterina e realização de biópsia endometrial sob visualização direta. É o exame de melhor acurácia para diagnóstico de lesões endometriais, inclusive câncer de endométrio. Desta forma, a confirmação que este exame não altera o prognóstico das mulheres com câncer do tipo 2, que possui um comportamento mais agressivo, atesta a segurança da histeroscopia como método diagnóstico neste tipo de lesão, sem mais receio que este procedimento poderia agravar a progressão da doença."

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma pesquisa de mestrado intitulada: "IMPACTO DA HISTEROSCOPIA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO TIPO 2" cuja pesquisadora responsável é CAROLINA MACHADO RIBEIRO com a aluna Daniela Angerame Yola Gomes. A pesquisa foi enquadrada nas áreas: Ciências da Saúde e Saúde Coletiva, a Instituição proponente é o Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM da UNICAMP. A pesquisadora solicitou dispensa do TCLE com a seguinte justificativa: "Como será um levantamento retrospectivo de prontuários de mulheres que de alguma forma perderam

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Bandeirantes **CEP:** 13.083-867  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8336 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.213.027

seguimento no serviço, seja por alta médica, evasão ou óbito, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Serão cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (ASSOCIAÇÃO MUNDIAL, 2013) e na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde." Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 300,00 (trezentos reais) e o cronograma apresentado contempla a coleta de dados para 01/05/2019 e término da pesquisa em 31/12/2019.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram analisados os seguintes documentos: "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1295460.pdf", "projeto\_digitalizado.pdf", "matricula\_pos\_graduacao.pdf", "Projeto\_impacto\_da\_histeroscopia.pdf" e "Parecer\_Circunstanciado.pdf".

**Recomendações:**

1. Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 466/2012).
2. Em estudos retrospectivos, caso o pesquisador encontre dados que possam modificar o prognóstico ou tratamento dos sujeitos de pesquisa, recomenda-se que tais informações sejam transmitidas aos participantes e/ou anexadas ao prontuário para conhecimento da equipe clínica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço:	Rua Tessália Vieira de Camargo, 125	CEP:	13.083-887
Bairro:	Barão Geraldo		
UF:	SP	Município:	CAMPINAS
Telefone:	(19)3521-8336	Fax:	(19)3521-7187
		E-mail:	cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.313\_68

Básicas do Projeto	ETO_1295460.pdf	08/21/02		Ácito
Folha de Rosto	projeto_digitalizado.pdf	10/04/2019 08:20:18	CAROLINA MACHADO RIBEIRO	Ácito
Outros	matricula_pos_graduacao.pdf	10/04/2019 08:19:23	CAROLINA MACHADO RIBEIRO	Ácito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_impacto_da_histescopia.pdf	13/03/2019 11:19:46	CAROLINA MACHADO RIBEIRO	Ácito
Outros	Parecer_Circunstanciado.pdf	13/03/2019 11:18:01	CAROLINA MACHADO RIBEIRO	Ácito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 08 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
Renata Maria dos Santos Coleghini  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: São Carlos CEP: 13.083-807  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-6000 Fax: (19)3521-7167 E-mail: ce.p@fom.unicamp.br