

ESTRATIFICAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA – PAPEL DO ESTUDO DINÂMICO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE CONTRASTE ENDOVENOSO E DO ESTUDO PONDERADO EM DIFUSÃO

PRE-TREATMENT MAGNETIC RESONANCE STRATIFICATION OF ENDOMETRIAL CARCINOMA – THE ROLE OF DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED AND DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING

Mariana Horta^{1,2}, Teresa Margarida Cunha³

¹Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa

Directora: Dra. Francelina Fernandes

²Departamento de Imagiologia e Medicina Nuclear, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa

Director: José António Lopes Pereira

³Serviço de Radiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa
Director: José Venâncio

Correspondência

Mariana Horta
Serviço de Radiologia
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental
Estrada do Forte do Alto do Duque
1495-005 Lisboa
e-mail: mariana.sf.horta@gmail.com

Recebido a 08/07/2015
Aceite a 26/08/2015

Resumo

O carcinoma do endométrio apresenta uma taxa de incidência em Portugal de cerca de 7.2%, sendo a 5ª neoplasia mais comum na mulher. Apesar de apresentar uma prevalência relativamente elevada, o seu prognóstico global é favorável, uma vez que 75% dos casos são diagnosticados em estágio precoce.

O estudo por ressonância magnética é geralmente efectuado após a realização de uma ecografia para avaliação de uma hemorragia uterina anormal e após o diagnóstico histológico por histeroscopia ou ressecção. Contudo, a ressonância magnética pode apresentar um papel determinante no diagnóstico em casos de impossibilidade de biópsia e nos quais a biópsia é inconclusiva. Além do mais, apesar de esta técnica não ser contemplada na classificação para o estadiamento do carcinoma do endométrio da International Federation of Gynecology and Obstetrics de 2009, apresenta uma função fundamental no estadiamento pré-operatório destas doentes, sendo crucial para definir a abordagem cirúrgica e terapêutica.

No presente artigo, as autoras descrevem o estado da arte da ressonância magnética funcional no diagnóstico e no estadiamento do carcinoma do endométrio, chamando a atenção para o papel do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e do estudo ponderado em difusão nestes cenários através da revisão da literatura mais recente sobre este tópico.

Palavras-chave

Cancro do endométrio; Imagem por ressonância magnética; Ginecologia; Radiologia; Imagem de ressonância magnética ponderada em difusão.

Abstract

Endometrial cancer incidence rate in Portugal is approximately of 7.2%, being the 5th most common malignancy in females worldwide. Despite its relatively high prevalence, the overall prognosis is generally good since 75% of endometrial cancer is diagnosed at an early stage.

Magnetic resonance imaging is usually performed after an ultrasound study for the workup of an abnormal uterine bleeding and after the histologic diagnosis of endometrial cancer by hysteroscopy or resection. However, it may play a role in the diagnosis of endometrial carcinoma when histology is inconclusive or when biopsy cannot be performed. Moreover, although it is not considered in the International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 staging classification, it has a crucial role in pre-operative staging, being an essential tool for tailoring the surgical and therapeutic approach.

The authors describe the state-of-the-art of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of endometrial carcinoma, drawing attention to the role of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging in these settings and revising the current literature on this topic.

Key-words

Endometrial cancer; Magnetic resonance imaging; Gynaecology; Radiology; Diffusion magnetic resonance Imaging

Introdução

O carcinoma do endométrio representa 4,8% de todas as neoplasias da mulher, sendo que em Portugal a sua taxa de incidência é de 7.2%¹.

Ao contrário do carcinoma do colo do útero, ocorre predominantemente em países desenvolvidos da Europa e da América do Norte, onde é a neoplasia ginecológica mais comum. Tal deve-se sobretudo a factores de risco associados

ao estilo de vida, como é o caso da obesidade e ao aumento da esperança média de vida²⁻⁴.

O carcinoma do endométrio ocorre predominantemente em mulheres na pós-menopausa, entre a 6ª e a 7ª décadas de vida^{5,6}. Cerca de 75% dos carcinomas do endométrio são diagnosticados num estágio precoce, o que torna o seu prognóstico favorável. A sua taxa de mortalidade é baixa e em Portugal foi estimada em 3.1%¹.

Os tipos histológicos do carcinoma do endométrio foram reclassificados em 2014 pela Organização Mundial de Saúde. O carcinoma do endométrio pertence ao grupo de tumores epiteliais do corpo uterino tendo sido dividido em: carcinoma endometrióide; carcinoma mucinoso; carcinoma seroso intra-epitelial do endométrio; carcinoma seroso; carcinoma de células claras; tumores neuroendócrinos; adenocarcinoma de células mistas; carcinoma desdiferenciado e carcinoma indiferenciado⁷. Chama-se a atenção para o carcinosarcoma, que apesar de não pertencer a este grupo, apresenta um comportamento semelhante ao carcinoma do endométrio, pelo que é estadiado e tratado como tal.

O carcinoma do endométrio é ainda dividido em tipo I e em tipo II.

O carcinoma do endométrio de tipo I (80% dos casos) é considerado ser estrogénio-dependente. Como tal, está associado a factores de risco como: idade precoce na menarca e tardia na menopausa; obesidade; síndrome dos ovários poliquísticos; tumores do ovário produtores de estrogénios; terapêutica hormonal de substituição e a terapêutica com tamoxifeno. Este grupo é constituído maioritariamente pelo carcinoma endometrióide.

Já o carcinoma do endométrio de tipo II é considerado ser estrogénio-independente, sendo constituído essencialmente pelos carcinomas seroso, de células claras, indiferenciado e pelos carcinosarcomas. Estes tumores são geralmente agressivos, apresentam pior prognóstico sendo predominantemente diagnosticados em estádios avançados². Apesar da sua etiopatogenia tradicionalmente não estar relacionada com a exposição a estrogénios, estudos recentes têm demonstrado alguma sobreposição nos factores de risco para os dois grupos tumorais, levando a crer que o carcinoma do endométrio de tipo II não seja totalmente estrogénio-independente⁸.

Sabe-se também que cerca de 5% dos carcinomas do endométrio estão associados a doenças hereditárias como o síndrome de Lynch e o síndrome de Cowden. Nestas mulheres, a idade do diagnóstico é cerca de 10 a 20 anos mais cedo do que no tipo esporádico^{4,9}.

O sintoma mais frequentemente apresentado pela mulher com carcinoma do endométrio é a hemorragia uterina anormal (90%)⁴. A sensação de pressão e/ou dor pélvica também são referidas (geralmente por mulheres em estádios avançados). Ocasionalmente, a presença de células glandulares atípicas na citologia do colo do útero leva à pesquisa destes tumores.

Estratificação do carcinoma do endométrio pré-terapêutica por ressonância magnética

O estudo por ressonância magnética (RM) na marcha diagnóstica do carcinoma do endométrio, geralmente surge após o diagnóstico por ecografia transvaginal e/ou ecografia pélvica supra-púbica de um espessamento endometrial anómalo e após diagnóstico histológico por histeroscopia com biópsia ou ressecção.

O estadiamento do carcinoma do endométrio é cirúrgico-patológico e tem por base a classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) datada de 2009 (Tabela 1)¹⁰. O estadiamento cirúrgico completo implica histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral, exploração da cavidade abdominal com biópsia de lesões peritoneais suspeitas, citologia do lavado peritoneal e linfadenectomia pélvica e para-aórtica⁴. Em mulheres com carcinoma do endométrio tipo II, o estadiamento cirúrgico

Tabela 1 – Estadiamento do carcinoma do endométrio – FIGO* 2009.

Estadiamento do Carcinoma do Endométrio – FIGO* 2009
<p>Estádio I – O tumor está confinado ao corpo do útero IA – Ausência ou invasão de < 50% do miométrio IB – Invasão de ≥ 50% do miométrio</p>
<p>Estádio II – O tumor invade o estroma cervical, mas não se estende para além do útero</p>
<p>Estádio III – Envolvimento tumoral local ou regional IIIA – O tumor invade a serosa do corpo do útero e/ou anexos IIIB – Existe envolvimento da vagina e/ou dos paramétrios IIIC – Existem metástases ganglionares pélvicas ou para-aórticas IIIC₁ – Existem linfadenopatias pélvicas IIIC₂ – Existem linfadenopatias para-aórticas, com ou sem linfadenopatias pélvicas</p>
<p>Estádio IV – O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou a mucosa intestinal, e/ou existem metástases à distância IVA – O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou a mucosa intestinal IVB – Presença de metástases à distância, incluindo metástases abdominais e/ou linfadenopatias inguinais</p>

* FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

deve ser idêntico ao realizado para as neoplasias do ovário, que para além do descrito inclui: omentectomia infra-cólica; citologia ou biópsia das cúpulas diafragmáticas e biópsias múltiplas de áreas peritoneais aparentemente não suspeitas⁴. Apesar de a RM não ser contemplada no estadiamento da FIGO, esta técnica apresenta um papel fundamental na avaliação e estratificação do risco pré-terapêutica (Tabela 2).

Técnicas funcionais em RM para o estudo do carcinoma do endométrio

As técnicas funcionais em RM utilizadas para o estudo da pélvis feminina são: o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso; o estudo ponderado em difusão; o estudo dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD) e a espectroscopia protónica. As últimas duas técnicas são apenas actualmente utilizadas em cenários de investigação enquanto o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão estão na maioria dos casos e cada vez mais incluídos nos protocolos standard para o estudo do cancro ginecológico^{11,12}. Tal deve-se maioritariamente às limitações reconhecidas da RM morfológica de forma isolada na caracterização lesional, no estadiamento tumoral e na avaliação da resposta terapêutica¹². No estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso são efectuadas aquisições consecutivas em diferentes intervalos de forma multifásica antes, durante e após a administração de contraste. Na pélvis feminina, este estudo é efectuado através de uma sequência gradiente eco 3D ponderada em T1 com supressão de gordura após a administração de 0,1mmol de gadolínio por kg de peso da doente^{11,12}.

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso avalia o grau de captação de contraste pelas estruturas, que por sua vez é determinado na fase precoce vascular pela densidade vascular, pelo fluxo sanguíneo, pela permeabilidade capilar e pela área de superfície vascular e na fase intersticial pelo volume do espaço extra-vascular¹¹.

A RM de perfusão é principalmente utilizada em cenários de investigação, sendo uma variante do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso. Mapas quantitativos de perfusão e curvas semi-quantitativas de intensidade de

Tabela 2 – Esquema de protocolo de RM para o estadiamento do carcinoma do endométrio

Procedimento Geral para os Estudos de RM Ginecológica
<ul style="list-style-type: none"> • Antena pélvica acoplada em fase • Banda de saturação anterior e superior • Matriz: 512x512 • Ponderações base: T1 (TR – 648, TE – 10); T2 (TR – 3500, TE – 102) • Estudo ponderado em difusão : FOV idêntico ao da sequência T2 axial; Pélvis (b= 0, 600 e 1000 s/mm²); Abdómen (b= 0, 500 e 1000 s/mm²) • 4-6 horas de jejum • Esvaziamento vesical e ingestão de 2 copos de água 1 a 2 horas antes do exame • Efetuar agente antiperistáltico: Buscopan® 20 ou 40 mg IM/EV ou em casos de contra-indicação Glucagon® 1mg EV • Efetuar Microlax® no dia prévio à realização do exame e no próprio dia • Evitar tampão vaginal
Protocolo de RM para Estadiamento do Carcinoma do Endométrio
<p>Abdómen</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2 FSE axial (6mm/1mm) – das cúpulas diafragmáticas às cristas ilíacas • Estudo ponderado em difusão no plano axial (6mm) <p>Pélvis</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 FSE axial (5mm/0.5mm) • T2 FSE axial (5mm/0.5mm); T2 FSE sagital (4mm/0.4mm); T2 FSE axial do corpo do útero (perpendicular ao corpo do útero) (4mm/0.4mm) • Estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso no plano axial do corpo do útero: 3D T1, FS pré- e pós-administração de contraste, com 5 aquisições até aos 150 segundos (2mm) • Estudo ponderado em difusão no plano axial (5mm/0.5m) <p>Variantes ao Protocolo</p> <p>Se suspeita de invasão do colo do útero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2 FSE axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical) (4mm/0.4mm) • Estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso no plano sagital: 3D T1, FS pré- e pós-administração de contraste, com 5 aquisições até aos 150 segundos (2mm) • Estudo após administração de contraste endovenoso no plano axial oblíquo do colo do útero: 3D T1, FS, pós-administração de contraste, fase tardia (4 minutos) (2mm)

sinal tumoral versus tempo podem ser obtidos, assim como podem ser avaliados parâmetros microvasculares como: o volume sanguíneo tumoral; o volume do espaço extravascular/extracelular (ve); a constante de transferência de volume (Ktrans), a perfusão tecidual (TP), a fracção de volume sanguíneo (Vb) e o volume intersticial (eV), entre outros¹³.

O estudo ponderado em difusão fornece informação sobre a mobilidade das moléculas de água nos tecidos, detectando deslocamentos moleculares numa escala celular¹¹. O movimento das moléculas de água é condicionado pela integridade das membranas celulares, pela microcirculação, pela microarquitetura extracelular e por mecanismos de transporte¹¹.

Diferentes valores de b refletem diferentes amplitudes, duração e espaçamento dos gradientes de campo magnético. O estudo ponderado em difusão na pélvis feminina é realizado com dois ou mais valores de b, que incluem um valor de b = baixo (0 ou 50s/mm²) e um valor de b = elevado ($\approx 1000\text{s/mm}^2$)¹⁴.

A atenuação exponencial da intensidade de sinal entre pelo menos dois valores de b determina o valor de coeficiente de difusão aparente (ADC), sendo que o mapa de ADC é traduzido parametricamente numa escala de cinzas^{11,14}.

Lesões hipercelulares demonstram hipersinal em sequências com valores de b elevados e hipossinal nos respectivos mapas de ADC, revelando restrição à difusão. Já estruturas nas quais o movimento das moléculas de água é livre apresentam sinais contrários.

O estudo ponderado em difusão deve ser sempre correlacionado com o estudo morfológico para evitar potenciais pitfalls, cuja descrição não é do âmbito do presente artigo.

Papel das técnicas funcionais em RM no diagnóstico do carcinoma do endométrio

Tal como foi referido previamente, o estudo de RM para avaliação do carcinoma do endométrio surge na maioria das vezes após já estar estabelecido o diagnóstico histológico. Contudo, a RM pode ter um papel no diagnóstico primário do carcinoma do endométrio em casos de impossibilidade de biópsia (ex. estenose cervical) ou em casos em que o diagnóstico histológico não é conclusivo.

Nestas situações o estudo de difusão tem um papel fundamental, uma vez que o carcinoma do endométrio demonstra restrição à difusão (hipersinal em sequências com valor de b= elevados e hipossinal no respectivo mapa de ADC) (Fig. 1).

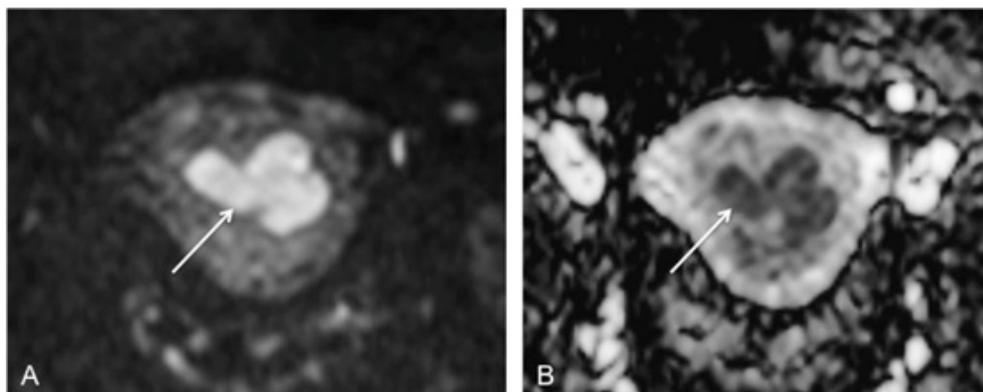


Figura 1 – Carcinoma endometrióide em estágio IA. Estudo ponderado em difusão – b 1000s/mm² (A) e respectivo mapa de ADC (B). A lesão endometrial demonstra forte restrição à difusão. De notar a acuidade com que é estabelecida a profundidade de invasão miometrial neste estudo (< 50%, estágio IA).

Tem sido consistentemente demonstrado que os valores de ADC mínimo são significativamente inferiores aos das lesões benignas e aos do endométrio normal^{11-13,15-17}.

Vários estudos têm estudado a relação entre a agressividade, o grau tumoral e a avaliação quantitativa dos valores de ADC no carcinoma do endométrio. Esta relação é contudo controversa. Alguns autores afirmam que existe uma correlação entre valores baixos de ADC e os carcinomas do endométrio de alto grau, enquanto outros autores não encontram relação entre estas duas variáveis^{11-13,15-17}.

A fase arterial do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso (≈ 30 segundos) é a mais adequada para o diagnóstico de pequenos tumores confinados ao endométrio, uma vez que tendem a captar contraste mais precocemente do que o endométrio normal¹². Já na fase de equilíbrio, onde o rácio contraste/ruído é máximo ($\approx 120-150$ segundos), o carcinoma do endométrio, é hipointenso relativamente ao miométrio na grande maioria dos casos. No entanto, também pode ser isointenso ou raramente hiperintenso. Estas duas variantes geralmente causam problemas no diagnóstico e no estadiamento que poderão ser ultrapassadas pelo estudo de difusão¹² (Fig. 2).

Não é também consensual se o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso pode fornecer informação sobre o subtipo histológico tumoral e a agressividade do carcinoma do endométrio, sendo necessários estudos de validação e de maiores dimensões para entender o seu potencial benefício¹⁸.

Relativamente ao papel do estudo ponderado em difusão e do estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso na avaliação do prognóstico aquando do diagnóstico inicial, um estudo de Nakamura et al, que avaliou

111 doentes concluiu que um valor mínimo de ADC do tumor estava relacionado com a presença de recidiva tumoral^{11,19}. Já o estudo de perfusão por RM poderá ser útil em prever a resposta precoce ao tratamento na doença avançada¹³.

A hipóxia também tem sido relacionada com a progressão do carcinoma do endométrio. Sabe-se que o factor induzido por hipóxia – 1α que é expressado pelo carcinoma do endométrio, ativa múltiplos genes como o do factor de crescimento vascular endotelial e o do transportador da glucose-1, induzindo a neoangiogénese. Contudo, mais estudos clínico-patológicos são necessários para perceber se a identificação de hipóxia intra-tumoral pode ajudar a desenhar protocolos para a terapêutica adjuvante²⁰.

Papel das técnicas funcionais em RM no estadiamento do carcinoma do endométrio

A RM é uma técnica essencial no estadiamento pré-cirúrgico do carcinoma do endométrio, contribuindo de forma significativa para o planeamento da abordagem cirúrgica e terapêutica destas doentes.

Apesar do estadiamento cirúrgico completo do carcinoma do endométrio incluir linfadenectomia pélvica e para-aórtica, ainda não há consenso se esta deve ser efectuada em tumores em estágio I, nomeadamente em doentes de baixo risco²¹⁻²³. Sabe-se que o grau histológico, a presença de invasão do espaço linfo-vascular e a profundidade de invasão tumoral no miométrio ($\geq 50\%$) estão associadas à presença de linfadenopatias e a uma pior sobrevivência global da doente com carcinoma do endométrio^{21,24,25}.

Destas variáveis só o grau histológico pode ser determinado pré-operatoriamente. Contudo, ainda assim discrepâncias

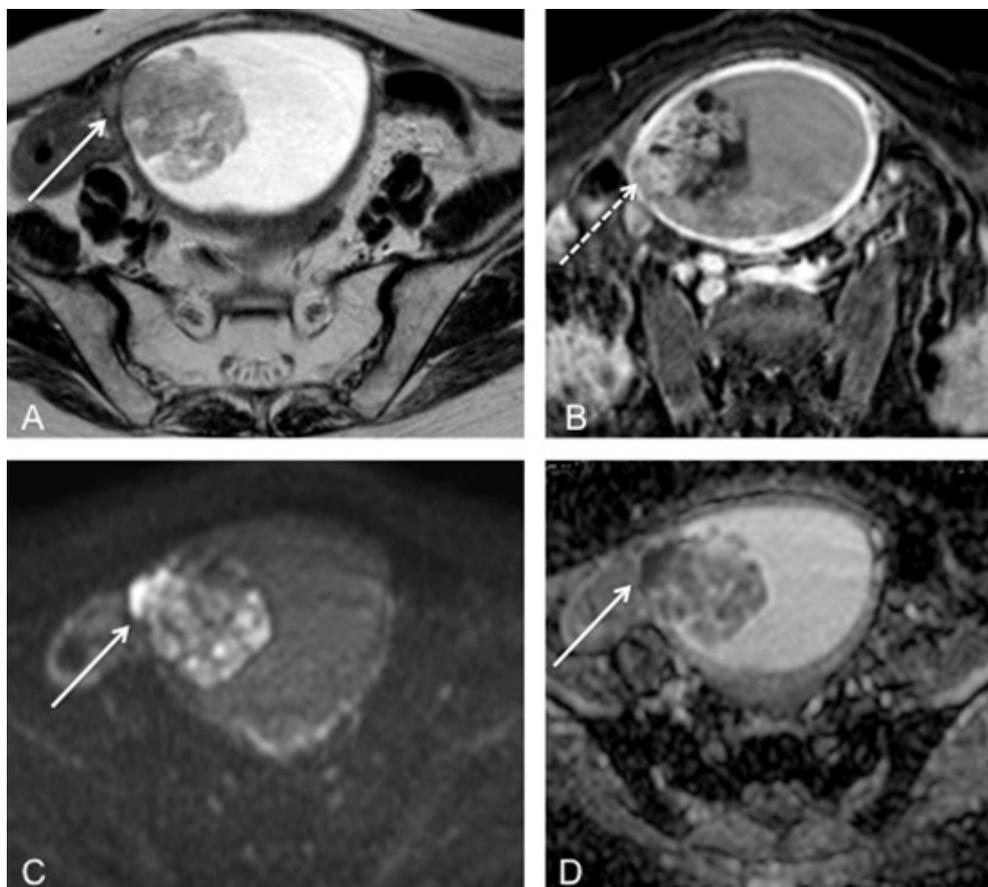


Figura 2 – Carcinoma do endométrio em estágio IB numa doente com 68 anos com miométrio fino. Estudo axial oblíquo ponderado em T2 (A); estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B); estudo ponderado em difusão – $b=1000s/mm^2$ (C) e respectivo mapa de ADC (D). O tumor endometrial apresenta-se heterogêneo com algumas áreas iso/hiperintensas relativamente ao fino miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio (seta tracejada). Esta aparência menos comum causa frequentemente problemas no diagnóstico e estadiamento que são ultrapassadas pelo estudo de difusão. O estudo ponderado em difusão permite a visualização clara da extensão tumoral à metade exterior do miométrio, conferindo assim ao tumor um estágio IB (setas).

de cerca de 15% foram documentadas entre a avaliação anátomo-patológica pré e pós-cirúrgica^{25,26}. A presença de invasão do espaço linfo-vascular até à data é determinada no pós-operatório. No entanto, um estudo recente demonstrou que o volume total tumoral e o valor de ADC poderiam ser úteis na sua determinação²⁷.

A presença de linfadenopatias foi documentada em cerca de 30% dos doentes com invasão do miométrio $\geq 50\%$ e apenas em 9% dos doentes com invasão $< 50\%$ do miométrio^{28,29}. Como tal, o papel fundamental do radiologista perante um tumor em estágio I é determinar pré-operatoriamente qual é o grau de invasão miometrial (IA = $< 50\%$ ou IB = $\geq 50\%$), para que juntamente com o grau histológico tumoral se possa selecionar quais os doentes poderão dispensar linfadenectomia e as suas morbilidades associadas. As sequências ponderadas em T2 são muito úteis na determinação da profundidade de invasão miometrial.

Contudo, a avaliação com sequências morfológicas é muitas vezes difícil ou impossibilitada em doentes: na pós-menopausa com endométrio fino ou sem uma zona juncional visível; com útero leiomiomatoso ou com adenomiose; com múltiplos pólipos endometriais; com malformações uterinas congénitas; com tumores no fundo uterino e nas quais o tumor é isointenso relativamente ao miométrio. Nestas situações a avaliação conjunta da sequência ponderada em T2 com o estudo dinâmico pós-administração de contraste endovenoso e/ou com o estudo ponderado em difusão adquire um papel crucial (Figs. 2, 3, 4 e 5).

A fase de equilíbrio após administração de contraste endovenoso ($\approx 120-150$ segundos) é a mais importante para a determinação da profundidade da invasão miometrial. Tal como foi referido previamente, é nesta fase onde existe maior rácio contraste/ruído entre o miométrio externo (marcadamente hiperintenso) e o tumor (na maioria dos casos, mas nem sempre hipointenso)¹³ (Figs. 2, 3 e 5).

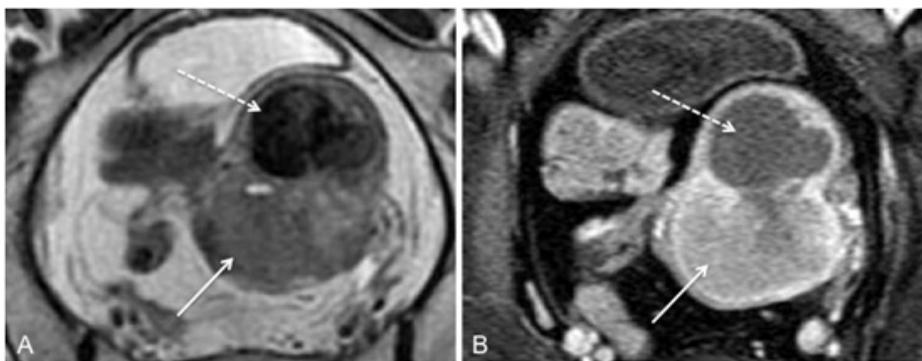


Figura 3 – Carcinoma do endométrio numa doente de 64 anos coexistindo com a presença de leiomiomas. Estudo axial oblíquo ponderado em T2 (A) e estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). Chama-se a atenção para a dificuldade na determinação do grau de invasão tumoral miometrial na sequência morfológica (A, seta tracejada) devido à coexistência de um leiomioma (seta tracejada) e ao facto de o tumor ser praticamente isointenso relativamente ao miométrio. Esta dificuldade é ultrapassada no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso na fase intersticial, onde o tumor se revela claramente hipointenso relativamente ao miométrio (seta, B).

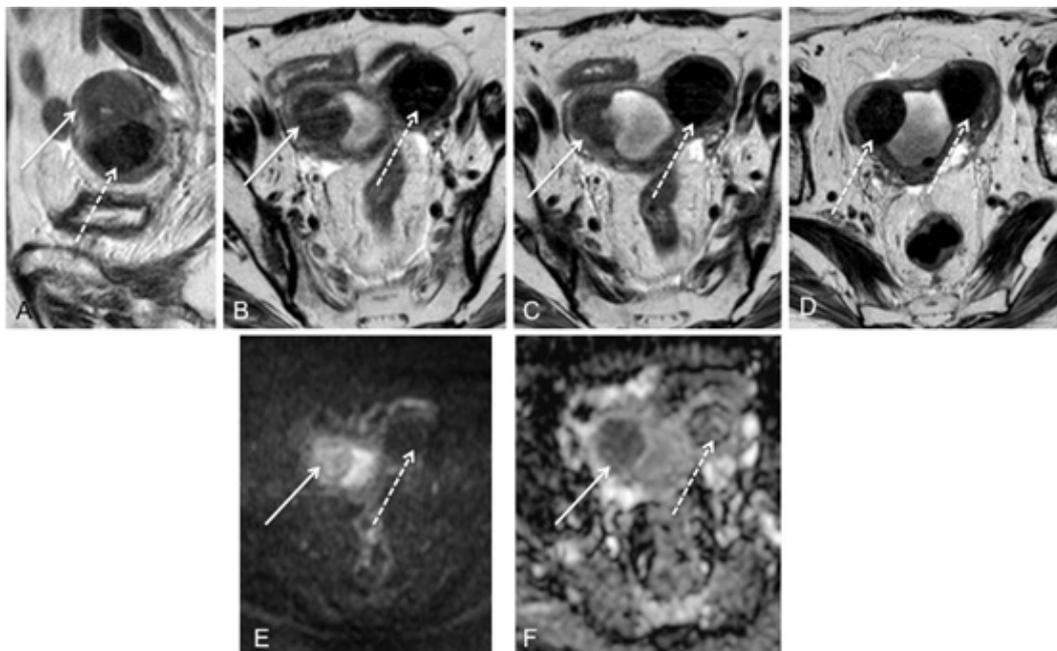


Figura 4 – Carcinoma endométrio na metade exterior do corno uterino direito numa mulher de 71 anos com antecedentes de carcinoma do colo irradiado. Sequências ponderadas em T2 no plano sagital (A) e no plano axial (B-D). Estudo ponderado em difusão – $b = 1000s/mm^2$ (E) e respectivo mapa de ADC (F). Identifica-se uma lesão tumoral na metade exterior do corno uterino direito (setas) de difícil diagnóstico na sequência ponderada em T2, devido à sua localização e uma vez que coexiste com numerosos leiomiomas (setas tracejadas). O estudo de difusão é particularmente útil nesta situação, uma vez que a lesão tumoral ao contrário dos leiomiomas apresenta hipersinal em $b = 1000s/mm^2$ e hipossinal no respectivo mapa de ADC, revelando assim restrição à difusão.

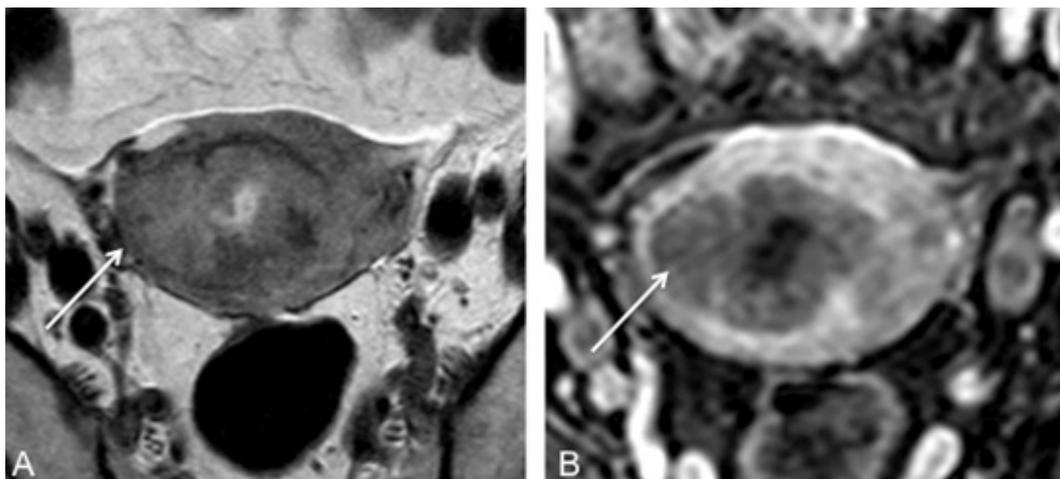


Figura 5 – Carcinoma do endométrio que invade metade exterior do miométrio (estádio IB) numa doente com 68 anos. Sequência ponderada em T2 no plano axial oblíquo (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). O tumor apresenta-se isointenso ao miométrio na sequência ponderada em T2 (seta), sendo difícil a determinação da profundidade de invasão miometrial que apenas é bem visualizada no estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio, uma vez que o tumor é marcadamente hipointenso relativamente ao miométrio (seta).

O estudo ponderado em difusão tem um papel essencial na avaliação de doentes em estágio I, nomeadamente quando existe contraindicação para o contraste endovenoso e sobretudo em doentes com tumores isointensos e hiperintensos relativamente ao miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio e em doentes com adenomiose^{11,12,30} (Fig. 2).

Vários estudos recentes têm demonstrado que o estudo ponderado em difusão é significativamente superior na avaliação da profundidade da invasão miometrial relativamente ao estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso^{21,22,30-32}. Os mapas de ADC também demonstraram acuidade para a determinação da profundidade da invasão miometrial^{28,33}.

Apesar de segundo a classificação mais recente para o estadiamento do carcinoma do endométrio (FIGO, 2009) ser indiferente se existe ou não invasão miometrial (interessando só a sua profundidade), existem centros hospitalares nos quais é realizada terapêutica preservadora da fertilidade em mulheres jovens com carcinomas do endométrio de tipo endometrióide de grau 1 sem invasão miometrial (apesar de não ser o *standard of care*). Perante estes casos a adequada visualização por RM do envolvimento tumoral da zona

juncional é essencial. A fase arterial após administração de contraste endovenoso (≈ 30 segundos) é útil para identificar a zona juncional, que é avidamente captante. A disrupção desta linha indica invasão miometrial (Fig. 6).

O carcinoma do endométrio em estágio II é caracterizado pela invasão do estroma cervical. O estudo tardio após administração de contraste endovenoso (≈ 4 minutos) no plano axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical) é uma ferramenta importante para distinção entre tumores prolapsados no canal endocervical (mas que não invadem o estroma cervical) e os tumores em estágio II. Na primeira situação deve existir uma captação linear da mucosa cervical enquanto nos tumores em estágio II existe uma disrupção desta linha captante^{13,34} (Fig. 7).

O estágio III é subdividido em três estádios. No estágio IIIA, o tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou os anexos. A disrupção do sinal hipointenso em T2 e/ou a perda da captação do contorno externo do miométrio no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso indica invasão da serosa (Fig. 8). O estudo ponderado em difusão é particularmente útil na identificação de implantes nodulares nos anexos e no peritôneo, particularmente frequentes

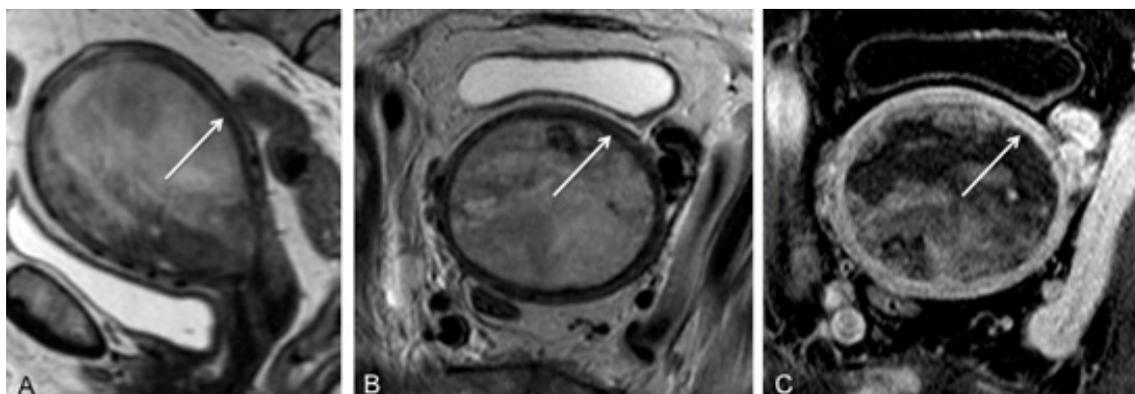


Figura 6 – Carcinoma do endométrio em estágio IA. Sequências ponderadas em T2 no plano sagital (A) e no plano axial (B). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de arterial (C). Identifica-se volumoso tumor endometrial que distende marcadamente a cavidade endometrial comprimindo externamente o miométrio. A linha juncional está preservada e é visível como uma linha hipointensa nas sequências ponderadas em T2 e como uma linha captante no estudo dinâmico após administração de gadolínio em fase arterial (setas). A preservação desta linha indica ausência de invasão miometrial.

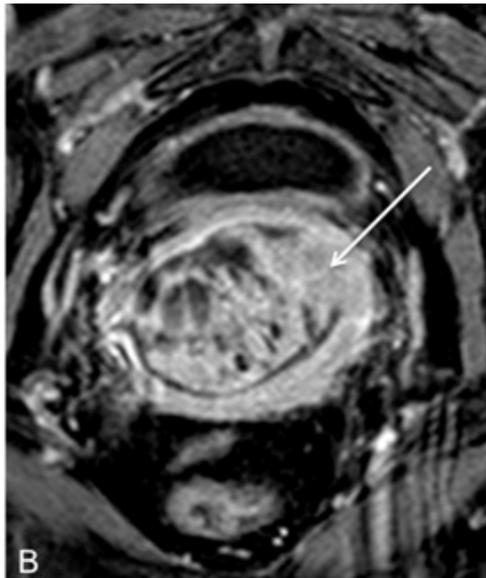
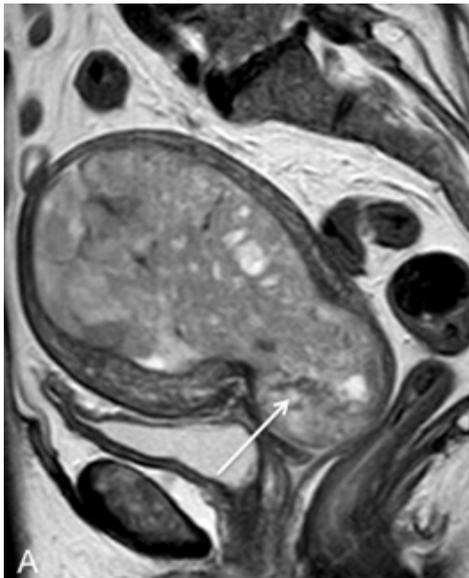


Figura 7 – Carcinoma do endométrio em estágio II numa mulher com 83 anos. Sequência ponderada em T2 no plano sagital (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo (perpendicular ao colo do útero) em fase de tardia (4min) (B). Identifica-se volumoso carcinoma do endométrio que distende a cavidade uterina e prolapsa no canal endocervical. No estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de tardia verifica-se a presença de invasão do estroma cervical (setas), sendo o tumor diagnosticado em estágio II.

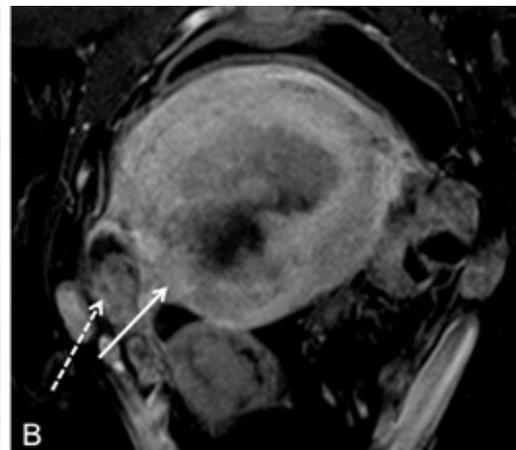
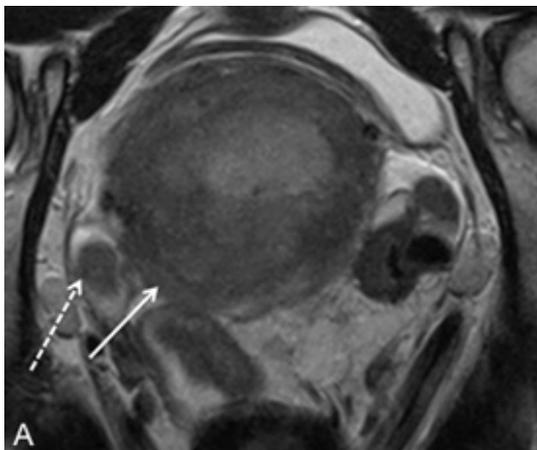


Figura 8 – Carcinoma do endométrio no estágio IIIA numa doente com 68 anos. Sequência ponderada em T2 no plano axial oblíquo (A). Estudo dinâmico após administração de gadolínio com supressão de gordura no plano axial oblíquo em fase de equilíbrio (B). A disruptão do sinal hipointenso em T2 e a perda da capturação do contorno externo do miométrio no estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso indica invasão da serosa e consequentemente um estágio IIIA (setas). Note-se que apesar de morfologicamente anormais os gânglios pélvicos foram diagnosticados histopatologicamente como reativos (setas tracejadas)

no carcinoma do endométrio de tipo II e no carcinoma endometrióide de alto grau^{12,34}.

No estágio IIIB existe invasão parametrial e/ou envolvimento vaginal. O estudo ponderado em difusão também tem demonstrado ser útil na identificação de pequenas metástases não contínuas na vagina (Fig. 9).

No carcinoma do endométrio em estágio IIIC existe envolvimento adenopático. A avaliação ganglionar por RM permanece baseada em critérios morfológicos, sendo o mais generalista a presença de gânglios com eixo curto no plano axial >10mm¹³. Contudo, este *cut-off* é variável de acordo com a topografia do gânglio, sendo considerados suspeitos gânglios pélvicos com >8mm de curto eixo no plano axial, gânglios abdominais com >10mm de curto eixo no plano axial e gânglios inguinais com >15mm de curto eixo no plano axial, bem como gânglios com contorno irregular e com evidência de necrose. A sensibilidade do estudo por RM para a detecção de adenopatias é baixa e vários estudos demonstram uma sobreposição significativa entre o gânglios benignos e linfadenopatias no estudo ponderado por difusão^{13,35} (Figs. 8 e 9). Recomenda-se assim, a comparação do seu sinal nesta

sequência com o sinal nas imagens ponderadas em T2, bem como com a intensidade de sinal do tumor primário¹⁴.

O estágio IV é subdividido no estágio IVA se há invasão da mucosa da bexiga e/ou do intestino e no estágio IVB se existirem metástases à distância incluindo metástases abdominais e/ou a presença de adenopatias inguinais.

Para um tumor ser considerado no estágio IVA, o tumor tem de transgredir a parede hipointensa da bexiga e/ou do intestino. Deve ser visualizada a invasão da mucosa e a capturação tumoral no lúmen. O envolvimento tumoral da serosa vesical e da camada muscular, mas não da mucosa não é considerado estágio IVA. É particularmente importante a diferenciação do edema bolhoso da bexiga.

Chama-se também a atenção para o papel do estudo ponderado em difusão na detecção da doença peritoneal abdominal (estádio IVB) que é frequente no carcinoma do endométrio de tipo II e no carcinoma endometrióide de alto grau³⁴.

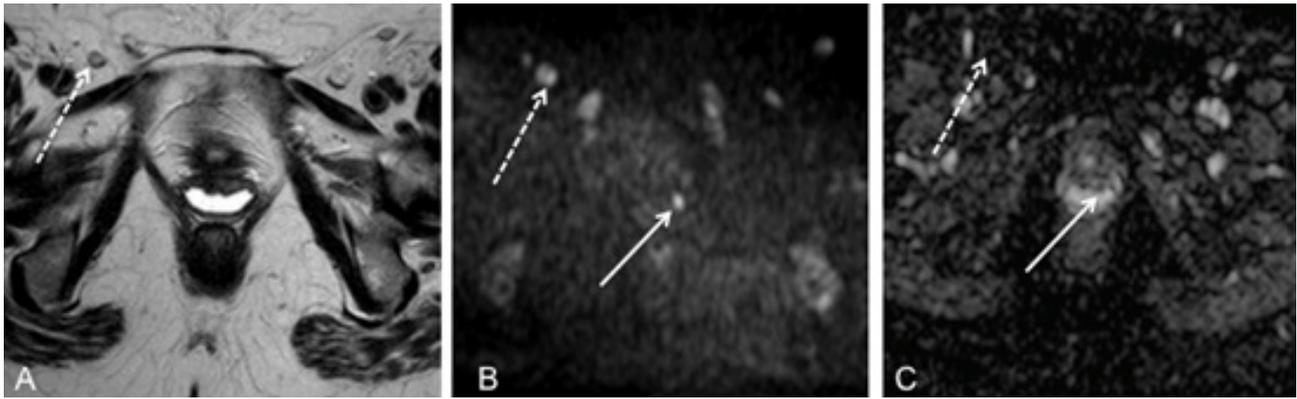


Figura 9 – Carcinoma do endométrio numa mulher com 62 anos com metástases descontínuas na vagina (estádio IIIA). Sequência ponderada em T2 no plano axial (A); estudo ponderado em difusão – $b = 1000\text{s/mm}^2$ (B) e respectivo mapa de ADC (C). Visualiza-se na vagina no estudo de difusão pequeno foco de restrição, sendo diagnosticado como uma metástase descontínua de carcinoma do endométrio (setas). Note-se a ausência de especificidade do estudo ponderado em difusão para a detecção de linfadenopatias, visualizando-se gânglios inguinais reativos que restringem à difusão (setas tracejadas).

Conclusão

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão estão na maioria dos casos e cada vez mais incluídos nos protocolos *standard* para o estudo do carcinoma do endométrio por RM. Tal deve-se maioritariamente às limitações reconhecidas das sequências morfológicas de RM na caracterização lesional, no estadiamento tumoral e na avaliação da resposta terapêutica. O estudo por RM para avaliação do carcinoma do endométrio, surge geralmente após já estar estabelecido o diagnóstico histológico. Contudo, em situações particulares, como é o caso da impossibilidade de biópsia e na ausência de diagnóstico definitivo, o estudo ponderado em difusão apresenta um papel fundamental.

É também central o papel da RM no estadiamento pré-operatório do carcinoma do endométrio, nomeadamente na definição da abordagem cirúrgica e terapêutica.

O radiologista deverá distinguir os tumores em estágio IA (< 50% de invasão miometrial) e em estágio IB ($\geq 50\%$ de invasão miometrial), determinando quais as doentes que não beneficiarão de linfadenectomia, evitando as morbilidades associadas a este procedimento. Neste contexto, o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso e o estudo ponderado em difusão são muito relevantes em determinadas situações (na pós-menopausa com endométrio fino ou sem uma zona juncional visível; em doentes com útero leiomiomatoso ou com adenomiose; em doentes com múltiplos pólipos endometriais; em doentes com malformações uterinas congénitas; em doentes com tumores no fundo uterino e nas quais o tumor é isointenso relativamente ao endométrio), uma vez que a avaliação apenas com sequências morfológicas é limitada e muitas vezes impossível.

Vários estudos têm demonstrado que o estudo ponderado em difusão é significativamente superior ao estudo dinâmico

após administração de contraste endovenoso na avaliação da profundidade da invasão miometrial. Apresenta-se como uma técnica essencial em doentes com contra-indicação para o contraste endovenoso e sobretudo em doentes com tumores isointensos e hiperintensos relativamente ao miométrio após administração de contraste na fase de equilíbrio e em doentes com adenomiose.

Na avaliação da invasão tumoral do estroma cervical (estádio II) deve ser efectuado o estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso em fase tardia (≈ 4 minutos) no plano axial oblíquo do colo do útero (perpendicular ao canal endocervical), para a distinção entre os tumores prolapsados no canal endocervical e os tumores em estágio II.

O estudo de difusão tem-se mostrado particularmente útil na detecção de pequenos implantes peritoneais na pélvis (estádio IIIA) e no abdómen (estádio IVB), frequentes nos carcinomas do endométrio de tipo II e endometrióide de alto grau.

São vários os estudos que têm demonstrado uma sobreposição significativa entre os gânglios benignos e as linfadenopatias no estudo ponderado em difusão, permanecendo a avaliação ganglionar por RM exclusivamente baseada em critérios morfológicos (estádios IIIC e IVB).

O estudo dinâmico após administração de contraste endovenoso é importante no diagnóstico diferencial entre edema bolhoso da bexiga e invasão da mucosa da bexiga (estádio IVA), devendo ser visualizado captação tumoral no lúmen vesical.

A familiaridade do radiologista com estas técnicas deverá prevenir a interpretação errónea de uma RM pélvica para o estudo do carcinoma do endométrio, ajudando o radiologista a definir a estratificação pré-terapêutica do carcinoma do endométrio.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11; France, International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in Endometrial Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):721–39.
3. Calle EE, Kaaks R. Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579–91.

4. Koh W, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos S, Chan J, et al. Uterine Neoplasms Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(2):248–80.
5. Patel S, Liyanage SH, Sahdev A, Rockall AG, Reznick RH. Imaging of Endometrial and Cervical Cancer. *Insights Imaging.* 2010;1(5-6):309–28.
6. Cancer Incidence Statistics, [Internet]. Acesso em 2/6/2015. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/>.
7. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Volume 6, 4^a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

8. 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.
9. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and Emerging Trends in Lynch Syndrome Identification in Women with Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology.* 2009;114(1):128–34.
10. Creasman W. Revised FIGO Staging for Carcinoma of the Endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):109.
11. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: a Pictorial Review. *RadioGraphics.* 2009;29(3):759–74.
12. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The Role of Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Female Pelvis. *Eur J Radiol.* 2010;76(3):367–85.
13. Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of Endometrial Carcinomas with MRI using Traditional and Novel MRI Techniques. *Clin Radiol.* 2012;67(1):2-12.
14. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted MR Imaging of Female Pelvic Tumors: a Pictorial Review. *RadioGraphics.* 2009;29(3):759–74.
15. Beddy P, O'Neill AC, Yamamoto AK, Addley HC, Reinhold C, Sala E. FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Added Benefits of MR Imaging. *RadioGraphics.* 2012;32(1):241–54.
16. Fujii S, Matsusue E, Kigawa J, Sato S, Kanasaki Y, Nakanishi J, et al. Diagnostic Accuracy of the Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Benign from Malignant Uterine Endometrial Cavity Lesions: Initial Results. *Eur Radiol.* 2008;18(2):384-9.
17. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Uterine Endometrial Cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(3):682–7.
18. Haldorsen IS, Grüner R, Husby JA, Magnussen IJ, Werner HMJ, Salvesen O, et al. Dynamic Contrast-enhanced MRI in Endometrial Carcinoma Identifies Patients at Increased Risk of Recurrence. *Eur Radiol.* 2013;23(10):2916–25.
19. Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, Niwa I, Joja I, Hongo A, et al. Measurement of the Minimum Apparent Diffusion Coefficient (ADC_{min}) of the Primary Tumor and CA125 are Predictive of Disease Recurrence for Patients with Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):335-9.
20. Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, Erdogan G, Pestereli E. Neovascularization and Expression of Hypoxia-inducible Factor 1 α , Vascular Endothelial Growth Factor, and Glucose Transporter-1 in Endometrioid Type Endometrium Adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):603-8.
21. Bonatti M, Stuefer J, Oberhofer N, Negri G, Tagliaferri T, Schifferle G, et al. MRI for Local Staging of Endometrial Carcinoma: Is Endovenous Contrast Medium Administration Still Needed? *Eur J Radiol.* 2015;84(2):208-14.
22. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival Effect of Para-aortic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (SEPAL study): a Retrospective Cohort Analysis. *Lancet.* 2010;375(9721): 1165-72.
23. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the Management of Endometrial Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD007585.
24. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Performance of Diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol.* 2010;20(3):754-62.
25. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The Added Role of MR Imaging in Treatment Stratification of Patients with Gynecologic Malignancies: What the Radiologist Needs to Know. *Radiology.* 2013;266(3):717-40.
26. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of Deep Myometrial Invasion in Patients with Endometrial Cancer: Clinical Utility of Contrast-enhanced MR Imaging— a Meta-analysis and Bayesian Analysis. 2000;216(2):444-9.
27. Nougaret S, Reinhold C, Alsharif SS, Addley H, Arceneau J, Molinari N, et al. Endometrial Cancer: Combined MR Volumetry and Diffusion-weighted Imaging for Assessment of Myometrial and Lymphovascular Invasion and Tumor Grade. *Radiology.* 2015;30:141212.
28. Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernández C. Evaluation of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Comparison of Diffusion-weighted. *Abdom Imaging.* 2014;39(5):1021-6.
29. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic Significance of Gross Myometrial Invasion with Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3): 394-8.
30. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging of Endometrial Cancer: Differentiation from Benign Endometrial Lesions and Preoperative Assessment of Myometrial Invasion. *Acta Radiol.* 2009;50(8):947-53.
31. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of Depth of Myometrial Invasion and Overall Staging in Endometrial Cancer: Comparison of Diffusion-weighted and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2012;262(2):530-7.
32. Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, et al. Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted 3.0-T MR Imaging-Initial Experience. *Radiology.* 2009;250(3):784-92.
33. Husby JA, Salvesen OO, Magnussen IJ, Trovik J, Bjorge L, Salvesen HB, et al. Tumour Apparent Diffusion Coefficient is Associated with Depth of Myometrial Invasion and is Negatively Correlated to Tumour Volume in Endometrial Carcinomas. *Clin Radiol.* 2015;70(5):487-94.
34. Tirumani SH, Shanbhogue AK, Prasad SR. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Endometrial and Cervical Carcinomas. *Radiol Clin North Am.* 2013;51(6):1087-110.
35. Nougaret S, Tirumani SH, Addley H, et al. Pearls and Pitfalls in MRI of Gynecologic Malignancy with Diffusion-weighted Technique. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):261-76.