



## Dispositivo Intrauterino para proteção de endométrio contra câncer

Intrauterine device for endometrial cancer protection

Dispositivo intrauterino para la protección del endometrio contra el cáncer

Taciane Balsa Gris<sup>1</sup>, Aliccia Costa Lima Schowambach<sup>1</sup>, Luma Alves Pietri<sup>1</sup>, Guilherme Alves Schirm<sup>1</sup>, Fabrício Alves de Oliveira Campos<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão abrangente da literatura sobre o câncer de endométrio e a relação com o Dispositivo Intrauterino (DIU) liberador de Levonorgestrel, avaliando seu potencial como fator protetor na prevenção desta neoplasia. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa exploratória de caráter quantitativo, do tipo revisão de literatura nas bases de dados PubMed Medline, BVS, ScienceDirect (Elsevier) e Portal de Periódicos CAPES. Termos usados: "LNG-IUD", "Endometrial cancer", "Cancer risk", "Levonorgestrel", "Dispositivos Intrauterinos", "Neoplasias do Endométrio", "Endométrio" e "Levanogestrel". Foram selecionados artigos relevantes e disponíveis para acesso público. **Resultados:** No PubMed, dez artigos indicaram que o DIU hormonal provoca alterações no endométrio, reduzindo significativamente o sangramento e a proliferação celular. No Portal de Periódicos CAPES, dez artigos mostraram que o DIU está associado a menor incidência de câncer endometrial, especialmente em mulheres obesas. Na BVS, quatro artigos confirmaram a eficácia do DIU hormonal no tratamento de hiperplasia endometrial, sendo uma alternativa eficaz aos progestágenos orais. **Considerações finais:** O Dispositivo Intrauterino liberador de Levonorgestrel pode desempenhar um papel importante na prevenção e tratamento do câncer de endométrio, reduzindo o risco de câncer e promovendo a regressão da hiperplasia endometrial.

**Palavras-chave:** Dispositivos intrauterinos, Neoplasias do endométrio, Endométrio, Levonorgestrel, Câncer de endométrio.

### ABSTRACT

**Objective:** To conduct a comprehensive literature review on endometrial cancer and its relationship with the Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device (LNG-IUD), evaluating its potential as a protective factor in the prevention of this neoplasm. **Methods:** An exploratory quantitative research, in the form of a literature review, was conducted using the PubMed Medline, BVS, ScienceDirect (Elsevier), and CAPES Periodicals Portal databases. Terms used: "LNG-IUD," "Endometrial cancer," "Cancer risk," "Levonorgestrel," "Intrauterine Devices," "Endometrial Neoplasms," "Endometrium," and "Levonorgestrel." Relevant articles available for public access were selected. **Results:** In PubMed, ten articles indicated that the LNG-IUD induces endometrial changes, significantly reducing bleeding and cellular proliferation. In the CAPES Periodicals Portal, ten articles showed that the LNG-IUD is associated with a lower incidence of endometrial cancer, especially in obese

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC), Contagem - MG.

<sup>2</sup> Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte – MG.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte – MG.

women. In BVS, four articles confirmed the effectiveness of the LNG-IUD in treating endometrial hyperplasia, being an effective alternative to oral progestogens. **Conclusion:** The Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device may play an important role in the prevention and treatment of endometrial cancer, reducing cancer risk and promoting the regression of endometrial hyperplasia.

**Keywords:** Intrauterine devices, Endometrial neoplasms, Endometrium, Levonorgestrel, Endometrial cancer.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar una revisión exhaustiva de la literatura sobre el cáncer de endometrio y su relación con el Dispositivo Intrauterino (DIU) liberador de Levonorgestrel, evaluando su potencial como factor protector en la prevención de esta neoplasia. **Métodos:** Se llevó a cabo una investigación exploratoria de carácter cuantitativo, tipo revisión de literatura en las bases de datos PubMed Medline, BVS, ScienceDirect (Elsevier) y Portal de Periódicos CAPES. Se utilizaron los términos: "LNG-IUD", "Endometrial cancer", "Cancer risk", "Levonorgestrel", "Dispositivos Intrauterinos", "Neoplasias do Endométrio", "Endométrio" y "Levonogestrel". Se seleccionaron artículos relevantes disponibles para acceso público. **Resultados:** En PubMed, diez artículos indicaron que el DIU liberador de levonorgestrel provoca cambios en el endometrio, reduciendo significativamente el sangrado y la proliferación celular. En el Portal de Periódicos CAPES, diez artículos mostraron que el DIU está asociado con una menor incidencia de cáncer de endometrio, especialmente en mujeres obesas. En la BVS, cuatro artículos confirmaron la eficacia del DIU hormonal en el tratamiento de la hiperplasia endometrial, siendo una alternativa eficaz a los progestágenos orales. **Conclusión:** El Dispositivo Intrauterino liberador de Levonorgestrel (DIU) puede jugar un papel importante en la prevención y tratamiento del cáncer de endometrio, reduciendo el riesgo de cáncer y promoviendo la regresión de la hiperplasia endometrial.

**Palabras clave:** Dispositivos intrauterinos, Neoplasias del endometrio, Endometrio, Levonorgestrel, Cáncer de endometrio.

## INTRODUÇÃO

O câncer do corpo uterino, ou câncer de endométrio, representa uma das neoplasias malignas mais comuns entre mulheres, com 417.000 novos diagnósticos feitos no mundo em 2020 (CROSBIE EJ, et al., 2022). A classificação histológica, conforme definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), categoriza os tumores em vários tipos, incluindo carcinoma endometriode, carcinoma mucinoso, carcinoma seroso, carcinoma de células claras, tumores neuroendócrinos (subdivididos em tumores neuroendócrinos de baixo grau e de alto grau), adenocarcinoma misto, carcinoma indiferenciado e carcinoma desdiferenciado (YOSHIDA A, et al., 2018).

Nas últimas três décadas, observou-se um aumento alarmante na incidência geral, com um aumento de 132%, em grande parte devido ao aumento da prevalência de fatores de risco (CROSBIE EJ, et al., 2022). O principal fator de risco é a exposição prolongada a estrógenos sem oposição da progesterona e, desconsiderando as situações de uso clínico de estrógenos exógenos, podemos citar também a obesidade, que atinge níveis epidêmicos no mundo desenvolvido e também nas regiões em desenvolvimento contribuindo para o aumento da incidência da neoplasia (YOSHIDA A, et al., 2018) e o envelhecimento da população (CROSBIE EJ, et al., 2022).

O diagnóstico desse tipo de câncer é feito por meio da avaliação histológica do tecido endometrial (YOSHIDA A, et al., 2018). O tratamento com progestágenos resulta em maior taxa de regressão da doença. O Sistema Intrauterino liberador do hormônio Levonorgestrel (SIU) é a primeira linha de tratamento com progestágenos, porque apresenta maior taxa de regressão com menos efeitos colaterais.

As mulheres que optam por não utilizarem o SIU contam com a opção de outros progestágenos contínuos, por via oral ou intramuscular. Contudo, o tratamento definitivo e mais radical é a histerectomia total com salpingooforectomia bilateral para tumores (YOSHIDA A, et al., 2018). Este artigo propõe uma revisão literária abrangente sobre o câncer de endométrio focando no papel do SIU como fator de proteção endometrial.

## MÉTODOS

O artigo desenvolvido trata-se de uma pesquisa exploratória, de caráter quantitativo, do tipo revisão de literatura. Buscou-se compreender, por meio de fontes primárias de literatura, se os Dispositivos Intrauterinos liberadores do hormônio Levonorgestrel (SIU), são fatores protetores para a prevenção do câncer de endométrio. Para isso, foram utilizados buscadores online com bases de dados na área de Ciências da Saúde, como a National Library of Medicine (PubMed Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect (Elsevier), Portal de Periódicos CAPES e UpToDate.

As buscas foram realizadas entre os meses de abril e maio de 2024. Os termos utilizados estão presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) e foram utilizadas as seguintes palavras-chave, em inglês e português: “LNG-IUD”, “Endometrial cancer”, “Cancer risk”, “Levonorgestrel”, “Dispositivos Intrauterinos”, “Neoplasias do Endométrio”, “Endométrio” e “Levanogestrel”.

Os critérios utilizados para o levantamento bibliográfico foram artigos que englobassem o tema pesquisado que fossem disponíveis de forma aberta e gratuita para acesso público e alguns com acesso privado, que fossem ensaios clínicos e testes controlados e randomizados. Além disso, não foram utilizados filtros para delimitar os anos de publicação e a linguagem foi delimitada para inglês ou português.

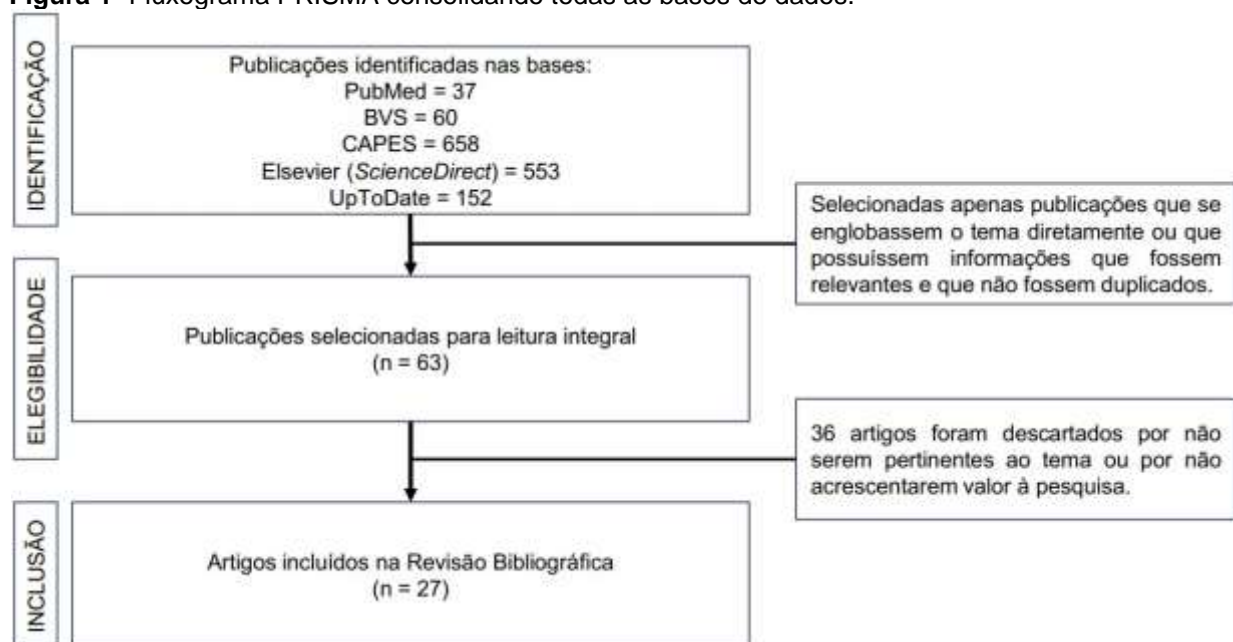
Dados esses critérios, foram excluídos artigos que não se adequaram a esta seleção, assim como artigos sinalizados com possíveis conflitos de interesse (interesses financeiros e pessoais). Foi realizada a leitura na íntegra de forma crítica dos artigos selecionados que obedeciam a curadoria, e os resultados foram separados de acordo com as pesquisas obtidas em cada buscador.

## RESULTADOS

A revisão bibliográfica abordou a relação entre o SIU e o câncer de endométrio, explorando seu potencial como fator protetor na prevenção desta neoplasia. Os estudos selecionados foram criteriosamente revisados com foco nos efeitos do SIU de levonorgestrel sobre o endométrio, seus mecanismos de ação e sua eficácia no tratamento de condições como hiperplasia endometrial.

Para demonstrar a metodologia de seleção dos incluídos nessa revisão, foi utilizado o fluxograma PRISMA, apresentado na (**Figura 1**) e descritos no (**Quadro 1**).

**Figura 1-** Fluxograma PRISMA consolidando todas as bases de dados.



Fonte: Gris TB, et al., 2025.

Quadro 1- Artigos que foram selecionados.

Autor/Ano	Objetivo	Principais Achados
Baker Wd, et al, 2017.	Avaliar as taxas de resposta endometrial ao tratamento com o dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUD) em mulheres na pós-menopausa com hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometrial e carcinoma endometrial endometriode grau 1 que não são candidatas à cirurgia.	O estudo mostrou que metade das mulheres pós-menopáusicas tratadas com o dispositivo intrauterino de levonorgestrel teve resposta completa, enquanto algumas não responderam ou tiveram progressão da doença.
Bernard L, et al, 2021.	Estimar a custo-efetividade do sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS) como estratégia de prevenção do câncer endometrial em mulheres obesas.	O estudo concluiu que o LNG-IUS é uma estratégia custo-efetiva para prevenir o câncer endometrial em mulheres obesas, sendo particularmente eficaz se o custo da intervenção for inferior a 66.400 CAD (50.000 USD) por ano de vida salvo. A eficácia é sensível à redução estimada do risco e ao impacto da obesidade na incidência e mortalidade do câncer endometrial.
Cortessis VK, et al. 2017.	Estimar a associação entre o uso de dispositivo intrauterino (DIU) e o risco de câncer cervical.	Os resultados mostraram que o uso de DIU foi associado a uma redução de aproximadamente um terço no risco de câncer cervical invasivo.
Derbyshire AE, et al. 2021.	Avaliar a segurança e eficácia do LNG-IUS na prevenção do câncer endometrial em mulheres com obesidade.	Os resultados mostraram que nenhuma das 25 mulheres que receberam o LNG-IUS apresentou complicações significativas ou aumento de peso durante o estudo, não havendo mudanças preocupantes nos biomarcadores de câncer endometrial.
Dhar KK, et al. 2005.	Explorar alternativas terapêuticas ao tratamento cirúrgico para mulheres com câncer endometrial precoce e alto risco cirúrgico, focando no uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUD).	O estudo mostrou que o uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel (LNG IUD) mostrou regressão histológica completa em 25% das mulheres com câncer endometrial. No entanto, há preocupações sobre a uniformidade da dose hormonal entregue ao útero, bem como a possível falta de eficácia em casos com invasão miometrial.
Edelman A e Kaneshiro B, 2024.	Discutir a importância de aconselhar mulheres com obesidade sobre a escolha de métodos contraceptivos, levando em consideração os efeitos da obesidade na segurança e eficácia desses métodos.	Conclui-se que, todos os métodos contraceptivos são adequados para mulheres com obesidade. A obesidade pode afetar a eficácia dos contraceptivos devido a alterações na farmacocinética, aumentando o risco de falha. No entanto, contraceptivos hormonais e DIUs podem proteger contra hiperplasia e câncer endometrial, que são mais comuns em mulheres com obesidade.
Elassall GM, et al, 2022.	Avaliar a eficácia do sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS) em comparação com progestínicos sistêmicos no tratamento da hiperplasia endometrial.	O estudo revelou que o LNG-IUS se mostrou mais eficaz que os progestínicos sistêmicos no tratamento da hiperplasia endometrial, com maior taxa de regressão e menores taxas de falha e histerectomia.
Felix AF, et al, 2015.	Analisar dados de 18 estudos epidemiológicos para investigar a relação entre o uso de dispositivos intrauterinos (DIUs) e o risco de câncer endometrial (CE).	A análise combinada forneceu evidências de que o uso do DIU está associado a um menor risco de desenvolver CE. A compreensão da relação entre o uso do DIU e o risco de CE pode orientar as recomendações de saúde para o seu uso além das indicações de planejamento familiar.
Gallos ID, et al, 2013.	Investigar a eficácia do LNG-IUS comparado aos progestógenos orais no tratamento da hiperplasia endometrial (HE).	O estudo mostrou que o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) é mais eficaz que os progestógenos orais no tratamento da hiperplasia endometrial, com taxas de regressão de 94,8% contra 84%. Além disso, o LNG-IUS resultou em menos histerectomias e manteve alta eficácia ao longo de até 24 meses.
Goldstuck ND, 2023.	Avaliar a farmacodinâmica do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) e sua eficácia tanto na contracepção quanto na terapia preventiva para condições endometriais e câncer.	O estudo mostrou que o LNG-IUS promove atrofia e a pseudo-decidualização do endométrio, com o levonorgestrel se difundindo para o miométrio e estruturas pélvicas adjacentes. Com o tempo a eficácia terapêutica pode diminuir devido à redução na taxa

		de liberação reduzindo sua eficácia terapêutica, o que pode exigir a substituição do dispositivo para manter níveis adequados
Gompel A, 2020.	Discutir os efeitos colaterais associados ao uso de progestágenos e LNG-IUS.	Os resultados mostram que o uso de progestágenos e do LNG-IUS pode causar sangramentos intermenstruais e ganho de peso. Para tratar hiperplasia endometrial são eficazes, especialmente em casos mais complexos.
Guttinger A e Critchley HOD, 2007.	O objetivo do estudo é examinar as alterações histológicas e funcionais no endométrio causadas pelo uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS), e entender suas implicações clínicas, incluindo o potencial para tratamento de hiperplasias e carcinomas endometriais iniciais.	O estudo mostrou que o LNG-IUS promove atrofia do endométrio e reduz a atividade dos receptores de esteroides, criando um ambiente deficiente em estrogênio. Isso pode causar sangramentos irregulares e tem potencial para tratar hiperplasias e câncer endometrial inicial.
Jareid M, et al, 2018.	Investigar a relação entre o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) e o risco de câncer.	O estudo mostrou que o LNG-IUS reduz o risco de câncer de ovário e endométrio, sem aumentar o risco de câncer de mama. Ele pode ser uma boa opção para prevenir câncer de ovário, especialmente em mulheres de baixo risco.
Mackintosh ML, Crosbie EJ, 2018.	Avaliar as evidências mais recentes e de alta qualidade sobre estratégias de prevenção do câncer endometrial.	Os resultados mostraram que anticoncepcionais orais combinados e progestinas reduzem o risco de câncer endometrial. Hormônios apenas com estrogênio, especialmente sem progestinas, aumentam o risco. Novas opções, como estrogênio conjugado e bazedoxifeno, mostram-se promissoras na prevenção do câncer endometrial, oferecendo benefícios sem os efeitos colaterais dos estrogênios não oponentes.
Madden T, 2024.	Discutir sobre os mitos/percepções erradas da contracepção uterina, seleção de DIU-LNG e indicações de uso.	O artigo conclui que o DIU-LNG proteger o endométrio em pacientes com risco aumentado de hiperplasia endometrial embora seja um uso off-label desses DIUs.
Markowska A, et al, 2022.	Examinar as abordagens para o tratamento conservador de câncer endometrial e hiperplasia endometrial atípica em mulheres jovens, incluindo o uso de progestogênios e do sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), e explorar o papel potencial da metformina como adjuvante na terapia.	O estudo mostra que para o tratamento conservador e para preservação da fertilidade, progestogênios como acetato de medroxiprogesterona (MPA) e acetato de megestrol (MA) são eficazes, com remissão em até 90% dos casos. A metformina pode melhorar os resultados, especialmente em pacientes obesas.
Meer ACL e Hanna LS, 2017.	Avaliar a eficácia do LNG-IUS em uma mulher com obesidade mórbida e diabetes tipo 2 que foi diagnosticada com hiperplasia endometrial e adenocarcinoma endometriode grau 1.	O estudo mostrou que o LNG-IUS, originalmente desenvolvida para contracepção, demonstrou eficácia na redução do risco de câncer endometrial e uma maior taxa de regressão da hiperplasia endometrial com o uso comparado com progestágenos orais, tornando-o uma opção viável para mulheres obesas.
Mittermeier T, et al, 2020.	Avaliar a eficácia e segurança do sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS) em mulheres com hiperplasia endometrial (HE), com ou sem atipia, comparado ao tratamento médico com progestágenos não intrauterinos, placebo, cirurgia ou nenhum tratamento.	Os resultados mostraram que o LNG-IUS é eficaz no tratamento da hiperplasia endometrial e alcança taxas de regressão histológica mais altas do que os progestágenos orais para hiperplasia endometrial complexa sem atipia e atípica.
Morelli M, et al, 2013.	Avaliar a eficácia da inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) na prevenção de hiperplasia endometrial atípica (AH) e câncer endometrial (EC) em mulheres pós-menopáusicas com sobrepeso/obesidade e sintomas.	Os resultados mostraram que o LNG-IUS foi eficaz na redução do sangramento uterino anormal e na regressão da hiperplasia endometrial, com uma porcentagem significativa de mulheres relatando amenorria após o uso do dispositivo. Além disso, a espessura endometrial diminuiu significativamente ao longo do tempo. Concluiu-se que o LNG-IUS pode ser uma opção eficaz para gerenciar mulheres pós-menopáusicas com EH e SUA, além de prevenir o desenvolvimento de hiperplasia atípica e carcinoma endometrial em mulheres de alto risco.

Mueck AO, et al, 2010.	Avaliar a eficácia dos contraceptivos orais combinados (COCs) e outros métodos de contracepção na redução do risco de câncer endometrial.	Concluiu-se que os contraceptivos orais combinados (COCs) reduzem o risco de câncer endometrial em cerca de 50% com efeito protetor duradouro por 10 a 20 anos após a cessação do uso. O benefício aumenta com a duração do uso, sendo mais eficaz com COCs de maior potência de progestogênio. Dispositivos intrauterinos não hormonais também oferecem proteção significativa, enquanto dados sobre progestogênios orais e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) sugerem proteção semelhante.
Novikova OV, et al, 2021.	Avaliar o tratamento conservador de hiperplasia endometrial atípica e câncer endometrial precoce em 418 pacientes.	Os resultados mostram que LNG-IUD pode curar a maioria dos casos de hiperplasia endometrial atípica com seis meses de tratamento e, para o câncer endometrial a eficácia depende de fatores como IMC, sintomas e regime de tratamento.
Silva FC, et al, 2006.	Avaliar os efeitos de diferentes métodos contraceptivos nas alterações celulares do colo do útero e suas associações com infecções.	O estudo revelou que usuárias de DIU apresentaram uma maior frequência de alterações benignas, como metaplasia escamosa, em comparação com mulheres que não utilizavam o dispositivo ou usavam outros métodos contraceptivos. A detecção de lesões pré-cancerosas e câncer cervical foi baixa entre todas as usuárias. O DIU também esteve associado a infecções por <i>Actinomyces</i> sp. e vaginose bacteriana, mas não foi observada uma elevação nas taxas de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).
Soini T, et al, 2014.	Investigar a associação entre o uso pré-menopausa do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e a incidência de câncer na Finlândia, com foco especial no adenocarcinoma endometrial.	O estudo mostra que o SIU-LNG pode ter um efeito protetor contra o adenocarcinoma endometrial e reduzir a incidência de cânceres ovariano, pancreático e pulmonar. No entanto, há uma incidência maior de câncer de mama entre as usuárias do dispositivo.
Taniguchi I, et al, 2023.	Avaliar a eficácia e segurança do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) combinado com intervenções para perda de peso no tratamento conservador de pacientes com câncer endometrial (CE) de grau 1 e hiperplasia endometrial atípica (AEH) com obesidade grave.	O estudo encontrou que o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), combinado com intervenções para perda de peso, foi eficaz e seguro no tratamento conservador de pacientes com câncer endometrial de grau 1 e hiperplasia endometrial atípica, especialmente em pacientes obesos com comorbidades. Comparado com progestágenos orais, o SIU-LNG apresentou menos efeitos colaterais, tornando-se uma alternativa viável para pacientes que não podem se submeter a cirurgias imediatas.
Wan YL e Holland C, 2011.	Revisar a eficácia do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) na prevenção de patologias endometriais em mulheres de alto risco, incluindo aquelas que usam terapia de reposição hormonal (TRH) com estrogênio e pacientes com hiperplasia endometrial.	Os resultados mostram que em todos os casos de hiperplasia sem atipia regrediram com o uso do dispositivo e, em usuárias de tamoxifeno foi associado uma redução no risco de pólipos endometriais e hiperplasia. Conclui-se que o LNG-IUS reduz a proliferação endometrial, causa regressão e previne a hiperplasia endometrial em grupos selecionados de mulheres.
Washington CR, et al, 2020.	Determinar o conhecimento sobre os fatores de risco do câncer endometrial (CE) em uma população geral de pacientes ginecológicas.	O estudo destaca que, apesar da alta taxa de obesidade nos EUA, muitas mulheres desconhecem a associação entre obesidade e câncer endometrial (EC), especialmente o tipo 1 dependente de estrogênio. A falta de conhecimento persistiu independentemente do nível de educação, idade ou status de obesidade.

Fonte: Gris TB, et al., 2025.

## PubMed

Foram encontrados 37 artigos na busca direcionada. Dentre esses, seis foram selecionados pela relevância para a revisão e pertencimento aos critérios estabelecidos. Os resultados dos artigos selecionados revelam que o mecanismo de ação do SIU envolve a administração intrauterina do progestágeno levonorgestrel, desencadeando uma série de alterações no endométrio.

Isso inclui extensa decidualização das células estromais endometriais, atrofia do epitélio glandular e de superfície, e modificações na morfologia vascular. Essas mudanças resultam em uma redução significativa do sangramento menstrual e uma supressão imediata e intensa do endométrio (WAN YL, HOLLAND C, 2011 e MITTERMEIER T, et al., 2020).

Os resultados sugerem que o SIU pode desempenhar um papel protetor contra a transformação maligna endometrial. Seu uso para o tratamento de menorragia durante os anos reprodutivos foi associado a uma redução na incidência de cânceres endometrial, ovariano, e até mesmo pancreático e pulmonar, em comparação com o esperado. No entanto, observou-se uma incidência maior do que o esperado de câncer de mama entre as usuárias deste dispositivo (SOINI T, et al., 2014).

O uso de contraceptivos hormonais, especialmente aqueles contendo progestágenos, está associado a um menor risco de câncer de endométrio. No entanto, uma revisão sistemática sugere que o SIU é provavelmente mais eficaz do que os progestágenos não intrauterinos ou nenhum tratamento para a regressão da hiperplasia endometrial, tanto a curto quanto a longo prazo. Além disso, o uso do SIU está associado a menos histerectomias, menos interrupções de tratamento devido a efeitos adversos hormonais e maior satisfação das pacientes (STURRIDGE F, GUILLEBAUD J, 1996; WAN YL, HOLLAND C, 2011 e MORELLI M, et al., 2013).

Em suma, o uso do SIU demonstra a capacidade de reduzir a proliferação endometrial, promover a regressão da hiperplasia e prevenir seu desenvolvimento, tornando-se uma opção eficaz para o manejo de condições como a hiperplasia endometrial e a hiperplasia endometrial com atipia em mulheres pós-menopáusicas. Além disso, evidências sugerem que seu uso está associado a uma redução significativa na incidência de câncer cervical invasivo, aproximadamente um terço, entre as usuárias. Entretanto, em alguns casos, a resistência aos progestágenos pode levar à progressão para adenocarcinoma endometriode.

## Portal de Periódicos CAPES

Foram encontrados 658 artigos na busca direcionada. Dentre esses, apenas oito foram selecionados pela relevância para a revisão e pertencimento aos critérios estabelecidos. Foi identificada uma associação significativa inversa entre o uso de SIU e o risco de câncer de endométrio (CE). Características específicas do uso do SIU, como idade mais avançada no primeiro uso e última utilização, maior duração e uso recente, foram associadas a um menor risco de CE.

Esses resultados sugerem que o uso de SIU pode oferecer proteção contra o desenvolvimento de CE, possivelmente por meio de mecanismos como aumento da perda decidual ou eliminação de células endometriais pré-malignas (FELIX AF et al., 2015). A obesidade é um fator de risco significativo para o câncer endometrial, especialmente o tipo 1 endometriode.

O excesso de tecido adiposo em mulheres obesas leva à conversão periférica excessiva de andrógenos em estrogênio, estimulando o crescimento celular endometrial, ou seja, o câncer endometrial é influenciado por hormônios. (DHAR KK, et al., 2005 e MEER ACL van der, HANNA LS, 2017). Nesse contexto, o SIU emerge como um método custo-efetivo de prevenção do câncer endometrial em mulheres com obesidade, o que merece investigação em estudos prospectivos nesta população de alto risco (BERNARD L, et al., 2021; DERBYSHIRE AE, et al., 2021).

Estudos demonstraram que o SIU, originalmente desenvolvido para contracepção, apresenta também uma eficácia na redução do risco de câncer endometrial. Observou-se uma maior taxa de regressão da hiperplasia endometrial com o uso do SIU em comparação com progestágenos orais, tornando-o uma opção atrativa, especialmente, para mulheres obesas (MACKINTOSH ML., CROSBIE EJ., 2018). Em relação ao tratamento

da hiperplasia endometrial, os resultados indicam que a utilização do SIU resultou em uma regressão significativamente maior em comparação com progestágenos orais.

Além disso, houve uma taxa significativamente menor de histerectomia no grupo tratado com o SIU durante o acompanhamento (NOVIKOVA OV, et al., 2021). Esses achados sugerem que o SIU pode ser considerado como tratamento de escolha para a hiperplasia endometrial, com os progestágenos orais como uma alternativa (GALLOS ID, et al., 2013). Em suma, os artigos destacaram a eficácia do SIU na prevenção do câncer endometrial, especialmente em mulheres obesas, e a superioridade do SIU no tratamento da hiperplasia endometrial em comparação com os progestágenos orais.

### **BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)**

Foram encontrados 60 artigos na busca direcionada. Dentre esses, seis foram selecionados pela relevância para a revisão e pertencimento aos critérios estabelecidos. O uso do Dispositivo Intrauterino liberador do hormônio Levonorgestrel resulta em atrofia marcante do endométrio, com glândulas uterinas inativas e endométrio fortemente decidualizado (GUTTINGER A, CRITCHLEY HOD, 2007). A atrofia e a pseudo-decidualização do endométrio principal forma de ação terapêutica, que se difunde para o miométrio e estruturas pélvicas adjacentes através da circulação local e microcirculação (GOLDSTUCK ND, 2023).

Essas mudanças histológicas ocorrem logo após a inserção do dispositivo e persistem enquanto ele estiver no lugar. Inicialmente, há uma redução significativa no número de receptores de esteróides sexuais (progesterona, estrogênio e androgênio) em todos os componentes do endométrio. Além disso, a expressão do 17hHSD-2 (17 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2), uma enzima envolvida na metabolização dos esteróides sexuais, permanece elevada nos primeiros meses de uso, o que pode resultar em um ambiente endometrial relativamente deficiente em estrogênio (GUTTINGER A, CRITCHLEY HOD, 2007).

Além disso, o endométrio exposto ao SIU apresenta um aumento no infiltrado leucocitário, principalmente composto por células natural killer uterinas (uNKs) e macrófagos. A expressão de fatores pró-inflamatórios, como interleucina 8 (IL-8) e ciclo-oxigenase 2, é ampliada nos primeiros meses de exposição, contribuindo possivelmente para episódios de sangramento (GUTTINGER A, CRITCHLEY HOD, 2007).

Em alguns estudos presentes nos artigos, usuárias de SIU apresentaram mais alterações benignas, como metaplasia escamosa, em comparação com não usuárias e usuárias de outros métodos contraceptivos (SILVA FC, et al., 2006). Além disso, o uso de contraceptivos hormonais, especialmente aqueles que contêm progestogênios, está associado a um menor risco de câncer de endométrio (MUECK AO, et al., 2024). Pacientes com obesidade grave enfrentam riscos elevados de complicações cirúrgicas e comorbidades, como DM e hipertensão.

A cirurgia tardia pode acelerar a progressão do câncer, tornando o SIU uma opção útil para minimizar essa progressão com menos efeitos colaterais sendo eficaz em pacientes com câncer endometrial de grau 1 e hiperplasia endometrial atípica que buscam tratamento conservador, apresentando menos efeitos adversos sistêmicos que progestágenos orais por liberar progestina diretamente no endométrio (TANIGUCHI I et al, 2023). Estudos, como o ensaio FELICIA, estão investigando a combinação de progesteronas orais e metformina para otimizar esses resultados especialmente em pacientes com hiperplasia endometrial atípica e alto IMC, visando melhorar o tratamento e preservar a fertilidade (MARKOWSKA A et al, 2022). Em suma, o SIU mostrou-se eficaz no tratamento de uma variedade de condições ginecológicas, incluindo câncer endometrial de grau 1 e hiperplasia endometrial atípica.

As alterações morfológicas e funcionais do endométrio induzidas pelo SIU, como atrofia significativa e decidualização do endométrio, com redução dos receptores de esteroides sexuais e aumento de enzimas e fatores pró-inflamatórios, contribuem para a modificação do ambiente endometrial sendo a principal forma de ação terapêutica. Ainda oferece uma alternativa com menos efeitos sistêmicos em comparação aos progestágenos orais, especialmente para pacientes com comorbidades e obesidade grave. Estudos sugerem que a combinação do SIU com metformina pode otimizar o tratamento e preservar a fertilidade em pacientes com obesidade grave.



## Elsevier (ScienceDirect)

Foram encontrados 553 artigos na busca direcionada. Dentre esses, apenas cinco foram selecionados pela relevância para a revisão e pertencimento aos critérios estabelecidos. Os resultados dos artigos escolhidos destacam que o SIU apresentou taxas significativamente maiores de resolução/ regressão e menores taxas de histerectomia e falha em comparação com progestágenos sistêmicos.

Análises de subgrupos sugerem que o SIU é mais eficaz em casos de hiperplasia endometrial mista ou indeterminada. Quanto ao câncer endometrial, embora o SIU tenha mostrado taxas mais altas de resolução, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Também é abordado a associação entre obesidade e risco de câncer endometrial, sugerindo o potencial do SIU como medida preventiva em mulheres com obesidade mórbida (ELASSALL GM, et al., 2022).

Mulheres que relataram o uso do SIU experimentaram uma redução significativa no risco de câncer de ovário e endométrio, sem aumento no risco de câncer de mama (JAREID M, et al., 2018). Os resultados sugerem que o dispositivo intrauterino de levonorgestrel pode ser uma opção de tratamento viável para mulheres pós-menopáusicas com hiperplasia atípica ou carcinoma endometrióide de baixo grau e que não são boas candidatas para cirurgia (BAKER W D, et al., 2017)

Além disso, os artigos enfatizam a associação entre obesidade e CE, ressaltando que a obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para o CE tipo 1, que é dependente de estrogênio. Dado que a maioria das mulheres não está ciente das causas e riscos comuns do câncer de endométrio, é necessário aumentar os esforços para educar a população geral sobre obesidade e outros fatores de risco do CE, uma doença predominantemente relacionada à obesidade (WASHINGTON CR, et al., 2020).

O endométrio é extremamente sensível aos estrogênios endógenos e exógenos e a progesterona é o hormônio essencial para manter um endométrio eutrófico. Seu papel fisiológico é preparar o endométrio para a implantação atuando para contrabalancear o efeito proliferativo do estradiol (E2) e induzir a diferenciação das glândulas, estroma e vasos do endométrio. Há evidências de que um equilíbrio rigoroso entre a quantidade de estrogênios e progestágenos é obrigatório para manter a eutrofia endometrial, ou seja, em circunstâncias onde progestágenos são produzidos ou administrados em níveis insuficientes, pode ocorrer hiperplasia endometrial.

A obesidade está fortemente associada ao risco de EC devido a sua associação a um aumento na produção endógena de estrogênio, anovulação ou disovulação em alguns casos e resistência à insulina. Um fator protetor importante é o uso de contracepção oral combinada (COC), que tem repetidamente e consensualmente demonstrado diminuir o risco de EC com uma redução crescente de acordo com a duração do uso e um efeito remanescente de até 30 anos após a cessação da COC.

Em comparação com progestágenos orais, os DIUs contendo levonorgestrel (LNG) estão associados a menos efeitos adversos e têm uma eficácia superior, pois liberam uma quantidade menor de progestágeno diretamente no endométrio e, portanto, têm menos efeitos metabólicos além de oferecer uma proteção importante. O efeito é proporcionado pela ação do progestágeno diretamente no endométrio, o que pode reduzir os riscos associados ao tratamento hormonal sistemático.

O efeito benéfico do SIU pode ser explicado pelo fato de que ele entrega uma quantidade menor e constante de progestágeno diretamente na cavidade endometrial, promovendo uma regulação eficaz da proliferação endometrial e redução do risco de câncer.

Isso é especialmente importante em pacientes com risco aumentado de EC. Em relação aos efeitos colaterais, há mais sangramentos intermitentes com o SIU e mais ganho de peso com progestágenos (GOMPEL A, 2020). Em suma, os resultados dos estudos selecionados indicam que o SIU demonstrou taxas significativamente superiores de resolução/ regressão e menores taxas de histerectomia e falha em comparação com progestágenos sistêmicos.

Análises de subgrupos são sugestivas de que é especialmente eficaz em casos de hiperplasia endometrial mista ou indeterminada. Quanto ao câncer endometrial, embora o SIU tenha apresentado taxas mais altas de

resolução, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Os estudos também destacam a associação entre obesidade e risco de câncer endometrial devido ao excesso de estrogênio e resistência à insulina levando ao desequilíbrio entre estrogênios e progestágenos podendo levar a hiperplasia endometrial e sendo também um fator de risco modificável significativo para o tipo 1 de câncer endometrial, que é estrogênio-dependente.

Os contraceptivos orais combinados reduzem o risco de CE com proteção que pode durar até 30 anos após a cessação do uso e em comparação, os DIUs com levonorgestrel são menos eficazes e têm mais efeitos adversos devido a liberação hormonal local do DIU, mas causam mais sangramentos intermitentes em comparação aos progestágenos orais. Os resultados sugerem que o SIU pode ser considerado uma opção viável de tratamento para mulheres pós-menopáusicas com hiperplasia atípica ou carcinoma endometrióide de baixo grau que não são candidatas ideais para cirurgia.

### UpToDate

Foram encontrados 152 artigos na busca direcionada. Dentre esses, dois foram selecionados pela relevância para a revisão e pertencimento aos critérios estabelecidos. Indivíduos com risco aumentado de desenvolver hiperplasia endometrial (ou seja, aqueles que são anovulatórios ou estão usando terapia de estrogênio sem oposição) podem se beneficiar dos efeitos locais da progestina dos DIUs agindo como um fator de proteção endometrial, embora este seja um uso off-label. DIUs de cobre também são associados a taxas reduzidas de câncer endometrial, entretanto, o mecanismo de ação é desconhecido (MADDEN T, 2024).

A obesidade aumenta a taxa metabólica, a depuração de medicamentos metabolizados no fígado, o volume sanguíneo circulante e a absorção de esteroides contraceptivos pelo tecido adiposo. Essas alterações podem levar as mulheres com obesidade a demorarem mais para alcançar níveis terapêuticos de hormônios contraceptivos ao iniciar anticoncepcionais orais ou após um intervalo sem hormônio, em comparação com mulheres com peso normal.

Visto que a obesidade é um fator de risco para hiperplasia endometrial e câncer endometrial, o uso do SIU oferecem proteção endometrial associando a uma redução do risco desses problemas (EDELMAN A, KANESHIRO B, 2024). Em suma, indivíduos com risco elevado de hiperplasia endometrial, como aqueles com anovulação crônica ou em uso de terapia estrogênica sem a devida oposição, podem se beneficiar da proteção oferecida pelo SIU apesar do seu uso off-label.

Além disso, DIUs de cobre estão associados a diminuição do risco de câncer endometrial embora o mecanismo no qual isto ocorre ainda não seja totalmente compreendido. No contexto da obesidade, onde a farmacocinética dos esteroides contraceptivos é alterada e aumenta o risco de hiperplasia endometrial e câncer endometrial, o SIU representa uma opção eficaz para oferecer proteção endometrial local e reduzir o risco dos problemas farmacocinéticos.

## DISCUSSÃO

### Mecanismos de Ação e Eficácia do SIU

Após a busca dos artigos, os resultados desta revisão sistemática destacam a eficácia e segurança do SIU na prevenção e tratamento do câncer de endométrio, considerando evidências de diversas fontes de literatura. De acordo com Wan YL, Holland C (2011) e Mittermeier T, et al. (2020), o SIU libera progestágeno no endométrio, levando a decidualização das células estromais, atrofia glandular e alterações vasculares, resultando em redução do sangramento menstrual e supressão endometrial.

Soini T, et al. (2014) sugerem que essa ação local também é eficaz na regressão da hiperplasia endometrial e na prevenção do câncer endometrial, além de proteger contra cânceres de ovário, pancreático e pulmonar, embora haja um aumento na incidência de câncer de mama que requer mais estudo. O SIU é superior aos progestágenos orais na regressão da hiperplasia e na redução da necessidade de hysterectomias, como demonstrado por Sturridge F, Guillebaud J (1996), Wan YL, Holland C (2011) e Morelli M, et al. (2013). Peng H, Jiang J (2022) e Cortessis VK, et al. (2017) mostram que o SIU reduz o câncer

cervical invasivo e preserva a fertilidade em mulheres com hiperplasia endometrial atípica, oferecendo uma alternativa a tratamentos mais invasivos.

### **Impacto da Obesidade**

A obesidade é um fator de risco significativo para o câncer endometrial, principalmente devido ao aumento da conversão periférica de andrógenos em estrogênio e resistência à insulina, o que cria um ambiente endometrial propenso à hiperplasia e malignidade descrito por Dhar KK, et al. (2005) e Meer ACL van der, Hanna LS (2017). Bernard L, et al. (2021) e Derbyshire AE, et al. (2021), apresentam o SIU como uma opção para essas pacientes, pois fornece uma proteção endometrial eficaz e pode atenuar o risco associado à obesidade que é reafirmado por Mackintosh ML, Crosbie EJ (2018) em seus estudos, demonstrando que a redução significativa na taxa de regressão da hiperplasia endometrial observada com o SIU em comparação com progestágenos orais é particularmente relevante para mulheres obesas.

### **Comparação com Outras Intervenções**

Novikova OV, et al. (2021) compararam progestágenos sistêmicos ao SIU e encontraram que o SIU é mais eficaz na resolução de hiperplasia endometrial e reduz a necessidade de histerectomias. As diferenças na eficácia entre o SIU em relação aos progestágenos orais são atribuídas ao método de administração local do SIU, que permite uma ação mais direta e menos sistemática, resultando em menos efeitos adversos com ressalva a mais sangramentos intermitentes, segundo Gompel A (2020).

Os estudos de Markowska A et al. (2022) e Taniuchi I et al. (2023) também destacam a necessidade de mais pesquisas para entender completamente o mecanismo de ação dos DIUs de cobre na redução do risco de câncer. Destaca também que o SIU é uma opção promissora e custo-efetiva para o tratamento de condições endometriais e prevenção de câncer endometrial, oferecendo benefícios adicionais em termos de redução de efeitos adversos e preservação da fertilidade.

O SIU representa uma alternativa eficaz e segura para o manejo da hiperplasia endometrial e prevenção do câncer endometrial, especialmente em mulheres com obesidade e outras condições associadas. Sua eficácia e a redução dos riscos do tratamento hormonal sistemático fazem do SIU uma boa escolha para pacientes que buscam uma abordagem menos invasiva. No entanto, desafios como sangramentos irregulares iniciais devem ser considerados conforme indicado por Guttinger A, Critchley HOD (2007).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Embora o foco desta revisão não tenha sido o tratamento do câncer de endométrio, os achados mostram que o SIU é eficaz tanto na prevenção quanto na regulação da hiperplasia endometrial, com uma redução significativa no risco de câncer endometrial. O SIU se destaca na regressão da hiperplasia em comparação com progestágenos orais, com mecanismos de ação que incluem alterações histológicas no endométrio, como decidualização das células estromais e atrofia do epitélio glandular. Apesar dos benefícios, como o risco de sangramento irregular inicial, o SIU é uma opção valiosa para reduzir a incidência de câncer endometrial, especialmente em mulheres com fatores de risco, embora seu uso seja off-label.

### **REFERÊNCIAS**

1. BAKER WD, et al. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecologic Oncology*, 2017; 146(1): 34-38.
2. BERNARD L, et al. The levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) for prevention of endometrial cancer in women with obesity is cost effective. *FREEDOM*, 2021; 162(2): 300-301.
3. BRASIL. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046498/femina-2019-472-105-109.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2024.

4. CORTESSIS VK, et al. Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017; 130(6): 1226-1236.
5. CROSBIE EJ, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022; 399(10333): 1412-1428.
6. DERBYSHIRE AE, et al. PROgesterone Therapy for Endometrial Cancer Prevention in Obese Women (PROTEC) Trial: A Feasibility Study. *Cancer Prevention Research*. Filadélfia, 2021; 14(2): 263-274.
7. DHAR KK, et al. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecologic Oncology*. 2005; 97(3): 924-927.
8. EDELMAN A e KANESHIRO B. Contraception: Counseling for females with obesity. *UpToDate*, 2024.
9. ELASSALI GM, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus systemic progestins in management of endometrial hyperplasia: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2022; 51(8): 102432.
10. FELIX AF, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: A pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *International Journal of Cancer*, 2015; 136(5): 989-1243.
11. GALLOS ID, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Human Reproduction*, 2013; 28(11): 2966-2971.
12. GOLDSTUCK ND. The levonorgestrel-releasing intrauterine system 52 mg as a contraceptive versus a therapeutic: essential differences and perspectives. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2023; 28(3): 177-183.
13. GOMPEL A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2020; 69: 95-107.
14. GUTTINGER A e CRITCHLEY HOD. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception*, 2007; 75(6): 93-98.
15. HIRATA T, et al. Safety and efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2022; 48(12): 3219-3225.
16. JAREID M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecologic Oncology*, 2018; 149(1): 127-132.
17. MACKINTOSH ML e CROSBIE EJ. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Current Oncology Reports*, 2018; 20(11): 101.
18. MADDEN T. Intrauterine contraception: Candidates and device selection. *UpToDate*, 2024.
19. MARKOWSKA A et al. Endometrial Cancer Management in Young Women. *Cancers*, 2022; 14(8): 1922.
20. MEER ACL e HANNA LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clinical Obesity*, 2017; 7(1): 54-57.
21. MITTERMEIER T e FARRANT C, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 6(9).
22. MORELLI M, et al. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecological Endocrinology*, 2013; 29(2): 156-159.
23. MUECK AO e SEEGER H, et al. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocrine-Related Cancer*, 2010; 17(4): 263-271.
24. NOVIKOVA OV, et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. Elsevier, 2021; 161(1): 152-159.
25. SILVA FC, et al. Avaliação da influência do uso de métodos contraceptivos sobre os resultados dos esfregaços de Papanicolaou. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 2006; 28(1): 65-70.
26. SOINI T, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014; 124(2-1): 292-299.
27. TANIGUCHI I, et al. Weight-Loss Interventions and Levonorgestrel Intrauterine System Implantation for Early-Stage Endometrial Cancer and Atypical Endometrial Hyperplasia to Reduce Perioperative Risk of Severely Obese Patients. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 2023; 12(3): 175-178.
28. WAN YL e HOLLAND C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review. *Climacteric*, 2011; 14(6): 622-632.
29. WASHINGTON CR, et al. Knowledge of endometrial cancer risk factors in a general gynecologic population. *Gynecologic Oncology*, 2020; 158(1): 137-142.