



Câncer de Endométrio

O câncer do corpo uterino (endométrio) é a sexta neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no mundo em 2018, com estimativa de 382.069 novos casos. Devido à epidemia da obesidade e aumento da expectativa de vida, estima-se aumento da incidência e mortalidade por esta doença no nosso país aos moldes do que se observa nos países desenvolvidos. Representa cerca de 15,9% dos casos de Câncer Ginecológico, e ocorre por volta de 63 anos e a maioria encontra-se nos estágios I e II (68,8%). O tratamento cirúrgico dá-se pela remoção total do útero com ovários e dos gânglios linfáticos da pelve e da região abdominal extra-pélvica (retroperitônio). Faculta-se a pesquisa seletiva do linfonodo sentinela, técnica que remove apenas o(s) principal(is) gânglio(s) linfático(s) da pelve guiado pela injeção de corante durante a cirurgia, dispensando a remoção de grande número de gânglios linfáticos e minimizando as complicações relacionadas à esta etapa do procedimento. Esta cirurgia deve ser realizada preferencialmente por técnica minimamente invasiva (laparoscopia ou cirurgia robótica), especialmente por tratar-se de mulheres com alto risco de complicações devido à idade avançada, diabetes, hipertensão e obesidade. O estudo histológico (realizado pelo patologista) em conjunto com perfil molecular dos tecidos removidos no tratamento do câncer do colo e corpo uterino determinarão se a paciente necessitará ou não do tratamento complementar com radioterapia e/ou quimioterapia. Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

I - ASSISTENCIAL

1. DIAGNÓSTICO INICIAL

1.1 A suspeita clínica de câncer de endométrio por meio de sintomas ou de imagens suspeitas deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

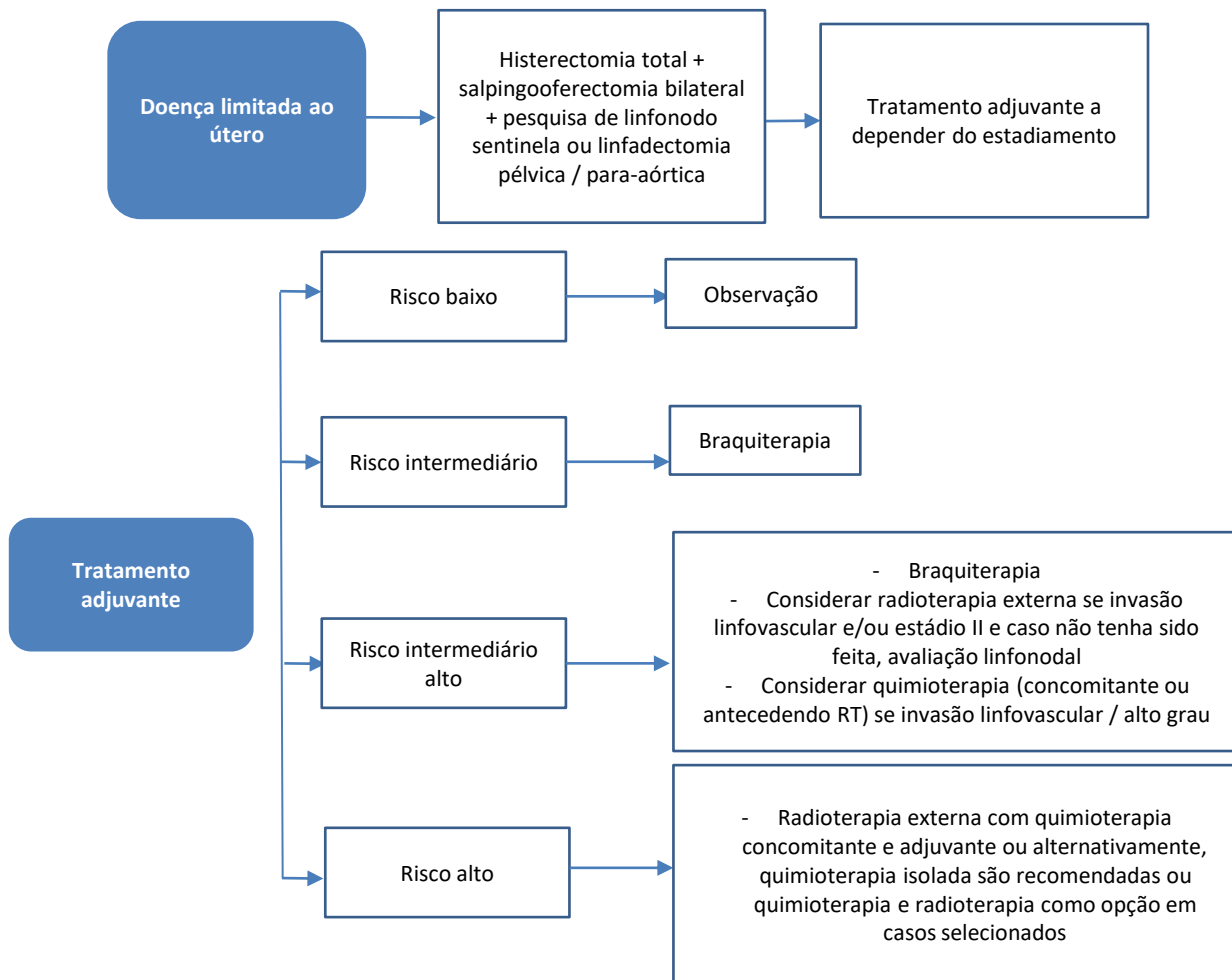
- Anamnese dirigida com histórico familiar de neoplasias, histórico obstétrico, e hábitos sexuais
- Exame físico completo, com ênfase na avaliação ginecológica e abdominal
- Exames laboratoriais incluindo função renal e hepático
- Ultrassonografia transvaginal (USTV)
- Biópsia endometrial realizada por biópsia com cureta de Novak, aspirado endometrial, curetagem ou histeroscopia
- Avaliação / Revisão de lâmina e imuno-histoquímica com patologista experimentado em câncer ginecológico.
- Referência para ginecologista oncológico

2. ESTADIAMENTO

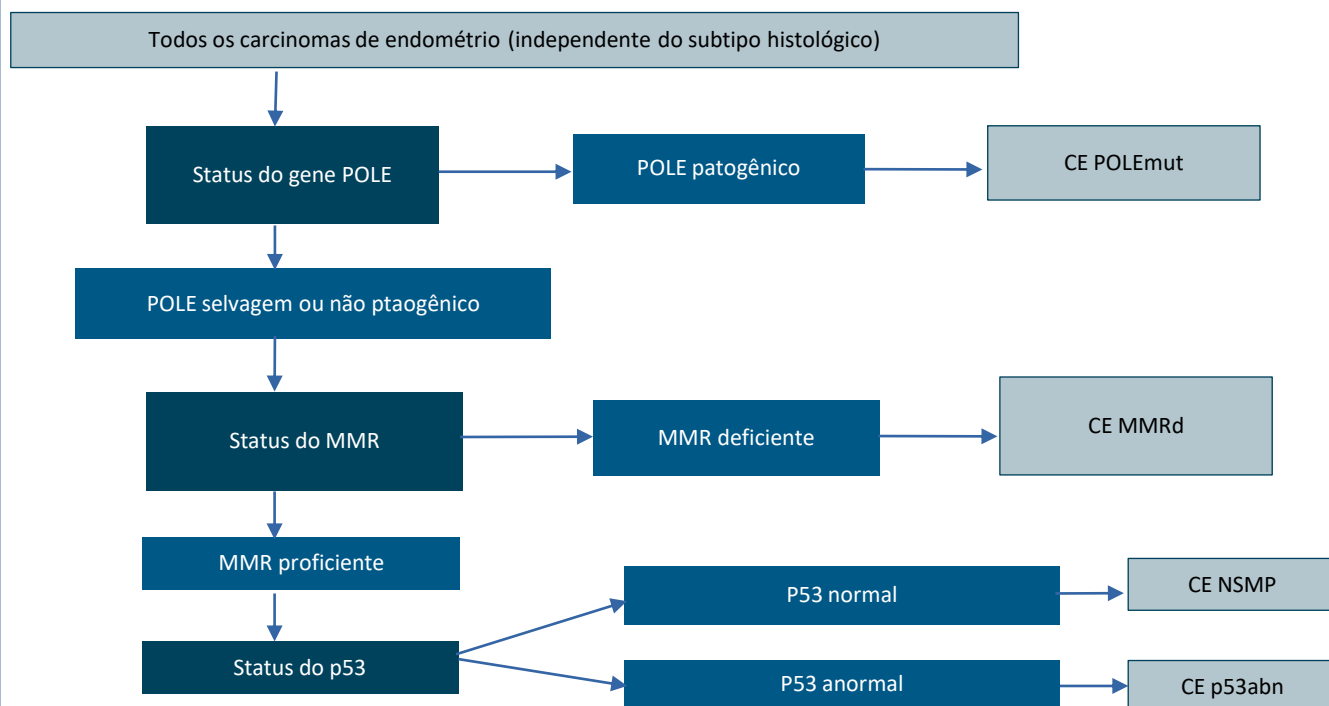
O estadiamento clínico do câncer de endométrio deve incluir:

- Exame físico geral e pélvico (ginecológico e retal, se necessário)
- Avaliação Pélvica
- RM de Pelve com gel vaginal
- Tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve
- Se RM não disponível
- Ultrassonografia transvaginal (USTV)
- Tomografia de abdome e pelve com contraste EV
- Avaliação torácica
- Radiografia de tórax
- TC de tórax em casos de alto risco de metástases
- Cistoscopia e retossigmoidoscopia, se houver suspeita de extensão vesical ou colorretal, respectivamente
- O estadiamento do câncer de endométrio é estabelecido pela AJCC 8a edição e FIGO 2018 e pode ser encontrado no apêndice A.

3. DOENÇA LIMITADA AO ÚTERO



Algoritmo diagnóstico integrado com classificação molecular do câncer do endométrio



MMR: reparo ao dano do DNA (mismatch repair); CE: carcinoma de endométrio, NSMP – perfil molecular não específico, P53abn – p53 anormal.

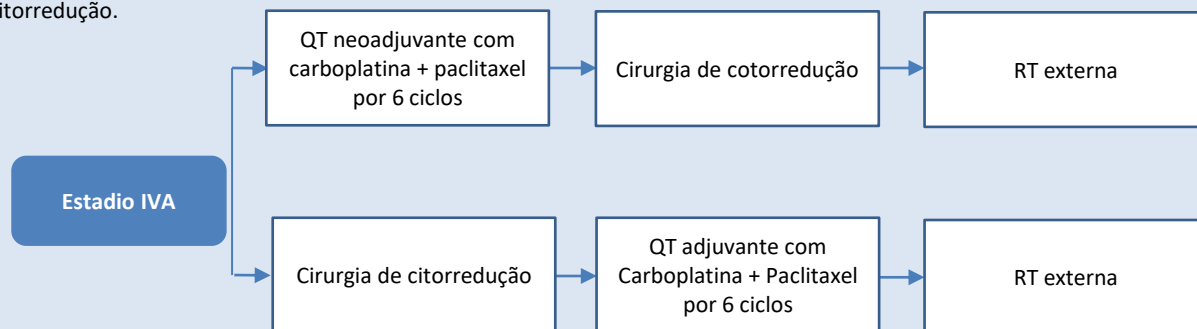
- A decisão acerca do tratamento adjuvante depende da estratificação de risco após tratamento cirúrgico, conforme tabela e algoritmos abaixo:

DEFINIÇÃO DO PROGNÓSTICO DO GRUPO DE RISCO

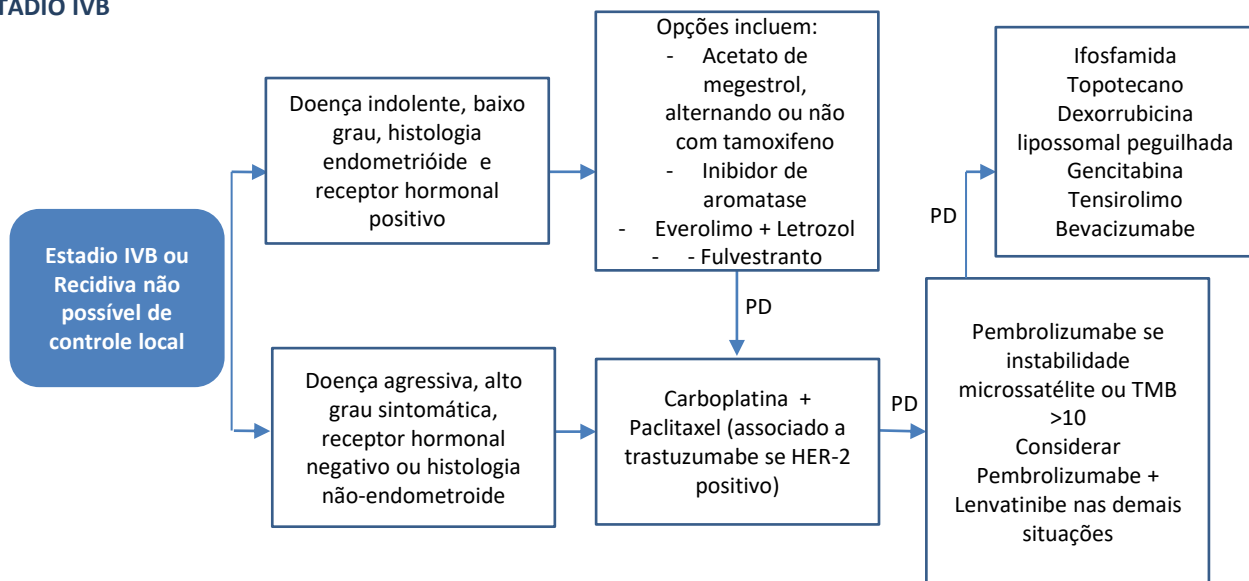
Grupos de Risco	Classificação molecular desconhecida	Classificação molecular conhecida
Baixo	Estágio IA endometriode + baixo grau + LVSI negativo ou focal	- Carcinoma endometrial em estágio I-II POLEmut, sem doença residual - Carcinoma endometriode de estágio IA MMRd/NSMP + baixo grau + LVSI negativo ou focal
Intermediário	- Estágio IB endometriode + LVSI de baixo grau negativo ou focal - Estágio IA endometriode + LVSI de alto grau negativa ou focal - Estágio IA não endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, misto) sem invasão miometrial	- Carcinoma endometriode de estágio IB MMRd/NSMP + baixo grau + LVSI negativo ou focal - Carcinoma endometriode de estágio IA MMRd/NSMP + alto grau + LVSI negativo ou focal - Estágio IA p53abn e/ou não endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, misto) sem invasão miometrial
Intermediário-alto	- Endometriode estágio I + LVSI substancial, independentemente do grau e profundidade da invasão - Endometriode estágio IB de alto grau, independentemente do status de LVSI - Estágio II	- Estágio I MMRd/NSMP endometriode carcinom + LVSI substancial, independentemente do grau e profundidade da invasão - Estágio IB MMRd/NSMP de carcinoma endometriode de alto grau, independentemente do status de LVSI - Carcinoma endometriode de estágio II mmrD / NSMP
Alto	- Estágio III-IVA sem doença residual - Estágio I-IVA não endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, misto)	- Carcinoma endometriode de estágio III-IVA MMRd/NSMP sem doença residual - Carcinoma endometrial de estágio I-IVA p53abn com invasão miometrial, sem doença residual - Estágio I-IVA NSMP/MMRd seroso, carcinoma indiferenciado com invasão miometrial, sem doença residual
Avançado/Meta estático	- Estágio III-IVA com doença residual - Estágio IVB	- Estágio III-IVA com doença residual de qualquer tipo molecular - Estágio IVB de qualquer tipo molecular

4. ESTÁDIO IVA

- É necessária discussão com especialista em ginecologia oncológica/cirurgião oncológico para determinar factibilidade de citorredução.



5. ESTÁDIO IVB



6. SEGUIMENTO

- Estádio inicial de baixo risco e risco intermediário
- Avaliação clínica e exame físico a cada 3-6 meses por 3 anos, posteriormente a cada 6 meses por 2 anos e depois, anualmente.
- Estádio inicial de alto risco
- TC de pelve e abdome, especialmente nos casos de metástases linfonodais;
- CA-125 – deve ser solicitado somente em casos de carcinomas serosos, carcinosarcoma ou carcinomatose peritoneal, especialmente se aumentado ao diagnóstico.

Apêndice A - Estadiamento pela AJCC 8th edition / FIGO 2014

- IA/T1a: tumor limitado ao endométrio ou invasão < metade do miométrio
- IB/T1b: invasão tumoral ≥ metade do miométrio ou tumor que se estende até as glândulas cervicais exclusivamente
- II/T2: tumor envolve o estroma cervical, mas não se estende além do útero.
- III: tumor estende-se além do útero, mas está confinado à pelve verdadeira;
- IIIA/T3a: invasão da serosa e/ou anexos (extensão direta ou metástase);
- IIIB/T3b: envolvimento vaginal (extensão direta ou metástase) ou de paramétrios;
- IIIC: metástases para linfonodos pélvicos (IIIC1/N1) e/ou para-aórticos, com ou sem linfonodos pélvicos positivos (IIIC2/N2).
- IVA/T4: invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal; IVB/M1: doença à distância, incluindo metástase intra-abdominal e/ou linfonodos inguinais.

Apêndice B - Regimes de terapia sistêmica

Carboplatina AUC 5-6 + Paclitaxel 175mg/m² EV a cada 3 semanas

* Em casos HER-2 positivos e doença avançada, acrescentar trastuzumabe (dose de ataque de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg EV a cada 3 semanas)

Acetato de megestrol, 160 mg VO/dia

Acetato de megestrol, 160 mg VO/dia, seguido de tamoxifeno, 40 mg VO/dia, ambos durante 3 semanas

Everolimo, 10 mg VO/dia com letrozol, 2,5 mg VO/dia

Fulvestranto, 250 mg intramuscular mensal

Lenvatinibe, 20 mg VO diariamente e pembrolizumabe, 200 mg EV a cada 3 semanas

Pembrolizumabe, 200 mg EV, a cada 3 semanas

Ifosfamida, 1,2 g/m² (com mesna) EV, do D1 ao D5, a cada 3 semanas

Topotecano, 1,0 mg/m² EV, do D1 ao D5, a cada 3 semanas

Doxorrubicina lipossomal peguilhado, 40 mg/m² EV, no D1, a cada 4 semanas

Gencitabina, 800 mg/m² EV, nos D1 e D8, a cada 3 semanas

Tensirolimo, 25 mg EV, semanalmente

Bevacizumabe 15mg/kg a cada 3 semanas

7. ALTA HOSPITALAR

Boa tolerância a terapia antineoplásica, Sintomas controlados e Estabilidade Clínica

II – INDICADORES DE QUALIDADE

- Curva de sobrevida livre de progressão
- Eventos adversos com necessidade de interrupção da terapia antineoplásica

III. GLOSSÁRIO

EV: Endovenoso

VO: Via oral

QT: Quimioterapia

IV. HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão 2: Atualização do template

V. REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018, 2018. Available: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf> [Accessed 29 Jul 2020].
- [2] Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2191–205.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- [3] Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139–44.
- [4] Ryan NAI, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med* 2019;21:2167–80.
- [5] Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S114–22.
- [6] Crosbie EJ, Ryan NAI, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21:2390–400.
- [7] Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1501–9.
- [8] Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol* 2011;24:1004–14.
- [9] Concin N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:12–39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
- [10] Terai Y, Tanaka T, Sasaki H, et al. Total laparoscopic modified radical hysterectomy with lymphadenectomy for endometrial cancer compared with laparotomy. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:570–5.
- [11] Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2016;52:185–91.
- [12] Uccella S, Bonzini M, Palomba S, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: an age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol* 2016;141:211–7.
- [13] Blake P, Swart AM, et al, ASTEC/EN.5 Study Group. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–46.
- [14] Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74.
- [15] Nout RA, Smit V, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2010;375:816–23.

- [16] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. JCO 2019;37:1810–8.
- [17] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): nal results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:295–309.
- [18] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classi cation of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and bene t from adjuvant therapy. JCO 2020;38:3388–97.
- [19] Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. N Engl J Med Overseas Ed 2019;380:2317–26.
- [20] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. J Clin Oncol 2019;37:1810–8.
- [21] Cancer today n.d. <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed December 1, 2019).
- [22] Paulino E, Nogueira-Rodrigues A, Goss PE, Faroni L, Guitmann G, Strasser-Weippl K, et al. Endometrial Cancer in Brazil: Preparing for the Rising Incidence. Rev Bras Ginecol Obstet 2018;40:577–9.
- [23] Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel L de F, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol 2020;6:1617–30.
- [24] Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on pathologic features and survival with endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group (GOG) LAP2 ancillary data study. Gynecologic Oncology 2014;133:173–4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.457>.
- [25] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009. Epub 2022 Jun 8.

Código Documento: CPTW230.2	Elaborador: Roberto C.Pestana Donato Callegaro	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 23/02/2021 Data de atualização: 23/12/2022	Data de Aprovação: 23/12/2022
---------------------------------------	---	-----------------------------------	--	---	---