CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E PERSPECTIVAS ATUAIS

ENDOMETRIAL CANCER: THERAPEUTIC STRATEGIES AND CURRENT PERSPECTIVES

CÁNCER DE ENDOMETRIO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PERSPECTIVAS ACTUALES

10.56238/MedCientifica-017

Ryan Rafael Barros de Macedo
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Rogério Magalhães Coimbra Silva
Bacharel em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Oeste da Bahia

José Micael Delgado Barbosa
Engenheiro Biomédico
Instituição: Johns Hopkins Medicine

Emilly Medeiros Aranha
Bacharel em Medicina
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Matheus Fernandes Ribeiro Costa
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Hannah Oliveira de Cerqueira Lima
Bacharel em Medicina
Instituição: Universidade de Itaúna (UIT)

Danielle Simha Ghiberti
Graduanda
Instituição: Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

Guilherme Cancellier da Costa Pinto
Graduando
Instituição: Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

RESUMO
Esta revisão aborda as estratégias terapêuticas e perspectivas atuais no manejo do câncer de endométrio (CE), a neoplasia ginecológica mais comum em países desenvolvidos. O artigo destaca a transição de uma classificação histopatológica para uma abordagem molecular (baseada no TCGA), que estratifica os tumores em quatro subgrupos (POLE, MMRd, NSMP, p53abn), permitindo um prognóstico mais acurado e a personalização da terapia adjuvante. O tratamento padrão permanece cirúrgico, com preferência por técnicas minimamente invasivas e biópsia de linfonodo sentinela para reduzir a morbidade. Para doença avançada ou recorrente, o texto enfatiza o impacto da imunoterapia (pembrolizumabe, dostarlimabe) para tumores com instabilidade de microssatélites e terapias-alvo combinadas (lenvatinibe e pembrolizumabe) para os demais. Além disso, discute-se a viabilidade do tratamento conservador com hormonioterapia e ressecção histeroscópica para a preservação da fertilidade em pacientes jovens com doença inicial e de baixo grau, sob vigilância rigorosa.

Palavras-chave: Câncer de Endométrio. Classificação Molecular. Imunoterapia. Preservação da Fertilidade.

ABSTRACT
This review addresses current therapeutic strategies and perspectives in the management of endometrial cancer (EC), the most common gynecological neoplasm in developed countries. The article highlights the transition from a histopathological classification to a molecular approach (based on the TCGA), which stratifies tumors into four subgroups (POLE, MMRd, NSMP, p53abn), allowing for a more accurate prognosis and personalized adjuvant therapy. The standard treatment remains surgical, with preference given to minimally invasive techniques and sentinel lymph node biopsy to reduce morbidity. For advanced or recurrent disease, the text emphasizes the impact of immunotherapy (pembrolizumab, dostarlimab) for tumors with microsatellite instability and combined targeted therapies (lenvatinib and pembrolizumab) for others. Furthermore, the feasibility of conservative treatment with hormone therapy and hysteroscopic resection for fertility preservation in young patients with early, low-grade disease under close surveillance is discussed.

Keywords: Endometrial Cancer. Molecular Classification. Immunotherapy. Fertility Preservation.

RESUMEN
Esta revisión aborda las estrategias y perspectivas terapéuticas actuales en el manejo del cáncer de endometrio (CE), la neoplasia ginecológica más común en países desarrollados. El artículo destaca la transición de una clasificación histopatológica a un enfoque molecular (basado en el TCGA), que estratifica los tumores en cuatro subgrupos (POLE, MMRd, NSMP, p53abn), lo que permite un pronóstico más preciso y una terapia adyuvante personalizada. El tratamiento estándar sigue siendo quirúrgico, con preferencia por técnicas mínimamente invasivas y la biopsia del ganglio linfático centinela para reducir la morbilidad. En casos de enfermedad avanzada o recurrente, el texto enfatiza el impacto de la inmunoterapia (pembrolizumab, dostarlimab) para tumores con inestabilidad de microsatélites y de las terapias dirigidas combinadas (lenvatinib y pembrolizumab) para otros. Además, se discute la viabilidad del tratamiento conservador con hormonoterapia y resección histeroscópica para la preservación de la fertilidad en pacientes jóvenes con enfermedad temprana de bajo grado bajo vigilancia estrecha.

Palabras clave: Cáncer de Endometrio. Clasificación Molecular. Inmunoterapia. Preservación de la Fertilidad.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio (CE) é a neoplasia ginecológica mais comum em países desenvolvidos, ocupando o quarto lugar em incidência de câncer entre as mulheres (Uccella et al., 2022; Dellino et al., 2023). A incidência e a mortalidade da doença vêm aumentando, impulsionadas pelo envelhecimento populacional e pelo aumento da obesidade, um dos principais fatores de risco (Sobel et al., 2021; Oaknin et al., 2022). Tradicionalmente, o CE é classificado em dois tipos: o tipo I, mais comum, é de baixo grau, está associado à exposição estrogênica e geralmente possui um bom prognóstico; o tipo II é de alto grau, biologicamente mais agressivo e responsável pela maior parte das mortes relacionadas à doença (Sobel et al., 2021; Dellino et al., 2023). A maioria dos casos é diagnosticada em estágios iniciais, uma vez que o sangramento uterino anormal, especialmente na pós-menopausa, é um sintoma precoce que leva à investigação médica (Uccella et al., 2022). O tratamento padrão para o CE é a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, frequentemente associada à avaliação linfonodal (Sobel et al., 2021; Dellino et al., 2023). No entanto, um desafio crescente é a incidência de CE em mulheres em idade reprodutiva que desejam preservar a fertilidade, o que demanda abordagens terapêuticas conservadoras (Dellino et al., 2023). Nos últimos anos, a abordagem diagnóstica e terapêutica do CE passou por uma transição significativa, evoluindo de uma classificação puramente histopatológica para um sistema integrado que incorpora marcadores moleculares, como os definidos pelo The Cancer Genome Atlas (TCGA), permitindo uma estratificação de risco mais precisa e a personalização do tratamento (Oaknin et al., 2022; Dellino et al., 2023). Esta revisão tem como objetivo sintetizar as estratégias terapêuticas atuais e as perspectivas no manejo do câncer de endométrio, abordando desde o diagnóstico até as novas terapias sistêmicas.

2 METODOLOGIA

Esta investigação foi estruturada como uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de compilar e analisar criticamente as evidências científicas mais atuais sobre o tema "Câncer de Endométrio: Estratégias Terapêuticas e Perspectivas Atuais". A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Endometrial Neoplasms", "Treatment" e "Diagnosis". Esses termos foram articulados com os operadores booleanos AND e OR, seguindo a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram estabelecidos como critérios de inclusão os artigos publicados nos últimos cinco anos, com texto completo disponível e redigidos nos idiomas inglês ou português, que abordassem diretamente o escopo do estudo. Foram excluídos trabalhos que não possuíam relevância direta para o tema central, artigos duplicados, revisões narrativas de baixo rigor metodológico e publicações não indexadas na base de dados selecionada. O processo seletivo dos estudos ocorreu em duas etapas: uma triagem inicial baseada em títulos e resumos, seguida de uma

avaliação integral dos textos para confirmar a pertinência. As informações extraídas foram subsequentemente organizadas de maneira descritiva para a elaboração desta síntese.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O manejo do câncer de endométrio (CE) evoluiu para uma abordagem multifacetada, integrando diagnóstico preciso, estratificação de risco molecular e estratégias terapêuticas personalizadas, que vão desde a cirurgia padrão até tratamentos sistêmicos avançados e opções de preservação da fertilidade.

3.1 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO CIRÚRGICO

O sangramento uterino anormal, principalmente na pós-menopausa, é o sintoma cardinal que leva à investigação (Sobel et al., 2021). A avaliação inicial é realizada com ultrassonografia transvaginal para medir a espessura endometrial, seguida de amostragem histológica (Dellino et al., 2023). A biópsia endometrial guiada por histeroscopia é considerada o padrão-ouro, sendo superior à dilatação e curetagem cega em termos de acurácia (Uccella et al., 2022; Concin et al., 2021). A ressonância magnética pélvica é a modalidade de imagem mais precisa para a avaliação pré-operatória da profundidade da invasão miometrial e do envolvimento do estroma cervical (Concin et al., 2021; Oaknin et al., 2022). O tratamento cirúrgico padrão consiste em histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral, sendo a abordagem minimamente invasiva (laparoscópica ou robótica) a preferida por apresentar resultados oncológicos semelhantes à cirurgia aberta, com menor morbidade (Uccella et al., 2022; Dellino et al., 2023). A avaliação do status linfonodal é crucial para o estadiamento e a indicação de terapia adjuvante. A biópsia de linfonodo sentinela (LNS) emergiu como uma alternativa segura e eficaz à linfadenectomia sistemática, especialmente em tumores de baixo e intermediário risco, reduzindo a morbidade pós-operatória (Concin et al., 2021; Oaknin et al., 2022).

3.2 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A classificação tradicional do CE em tipos I e II está sendo substituída por uma classificação molecular robusta, baseada no projeto The Cancer Genome Atlas (TCGA), que estratifica os tumores em quatro subgrupos prognósticos distintos: (1) POLE ultramutado (prognóstico excelente); (2) deficiente em enzimas de reparo (MMRd) ou com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) (prognóstico intermediário); (3) perfil molecular não específico (NSMP) (prognóstico intermediário); e (4) p53 anormal (p53abn) (prognóstico ruim) (Dellino et al., 2023; Oaknin et al., 2022). Esta classificação pode ser replicada na prática clínica por meio de testes substitutos, como sequenciamento do gene POLE e imuno-histoquímica para proteínas de reparo e p53 (Concin et al., 2021). As diretrizes atuais do ESGO/ESTRO/ESP recomendam a integração desta classificação molecular com os fatores

de risco clinicopatológicos tradicionais (grau histológico, invasão miometrial, invasão linfovascular) para definir grupos de risco (baixo, intermediário, alto-intermediário e alto) e orientar a terapia adjuvante de forma mais precisa (Concin et al., 2021; Oaknin et al., 2022).

A estratificação de risco no câncer de endométrio é essencial para orientar decisões terapêuticas e prognósticas, no qual permite uma abordagem mais individualizada e eficaz. Atualmente, essa estratificação integra fatores clínico-patológicos clássicos — como grau histológico, profundidade de invasão miometrial, invasão linfovascular e acometimento linfonodal — com os perfis moleculares definidos pelo The Cancer Genome Atlas (TCGA) (Concin et al., 2021; Oaknin et al., 2022). Essa integração permite classificar as pacientes em grupos de risco (baixo, intermediário, alto-intermediário e alto) e definir, com maior precisão, a necessidade e a intensidade da terapia adjuvante (Concin et al., 2021). Por exemplo, pacientes com tumores POLE ultramutados, mesmo em estágios avançados, apresentam excelente prognóstico e podem ser poupadas de tratamentos agressivos, enquanto aquelas com mutações em p53 se beneficiam de regimes terapêuticos mais intensificados devido ao alto risco de recorrência (Oaknin et al., 2022; Dellino et al., 2023). Assim, a estratificação de risco baseada em parâmetros moleculares e histopatológicos promove um manejo mais seguro, evitando tanto o subtratamento quanto a toxicidade desnecessária, refletindo os avanços rumo à oncologia de precisão.

3.3 TRATAMENTO ADJUVANTE E DOENÇA AVANÇADA

A indicação de terapia adjuvante é baseada na estratificação de risco. Pacientes de baixo risco não necessitam de tratamento adjuvante (Concin et al., 2021; Oaknin et al., 2022). Para o risco intermediário, a braquiterapia vaginal é recomendada para reduzir a recorrência vaginal (Oaknin et al., 2022). Pacientes de alto risco se beneficiam da combinação de quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) e radioterapia pélvica externa (Concin et al., 2021). O perfil molecular influencia diretamente essa decisão: por exemplo, pacientes com tumores POLEmut, mesmo em estágios mais avançados, podem ser poupadas de tratamento adjuvante devido ao seu excelente prognóstico, enquanto tumores p53abn se beneficiam de terapia intensificada (Oaknin et al., 2022).

Para doença avançada ou recorrente, a quimioterapia de primeira linha padrão é a combinação de carboplatina e paclitaxel (Oaknin et al., 2022). Em tumores de baixo grau com receptores hormonais positivos, a hormonioterapia com progestágenos é uma opção válida (Concin et al., 2021). A imunoterapia com inibidores de checkpoint revolucionou o tratamento de tumores MMRd/MSI-H, com a aprovação de agentes como pembrolizumabe e dostarlimabe, que demonstram altas taxas de resposta (Dellino et al., 2023; Oaknin et al., 2022). Para tumores com reparo proficiente (pMMR), a combinação do inibidor de tirosina quinase lenvatinibe com pembrolizumabe mostrou melhora significativa na sobrevida (Oaknin et al., 2022).

3.4 PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Para mulheres jovens com diagnóstico de hiperplasia atípica ou CE endometrioide grau 1, estágio IA, sem invasão miometrial e com forte desejo de engravidar, o tratamento conservador é uma opção viável (Uccella et al., 2022; Concin et al., 2021). A terapia hormonal contínua com altas doses de progestágenos (acetato de medroxiprogesterona ou acetato de megestrol) é o tratamento mais comum (Uccella et al., 2022). Outras estratégias incluem o uso de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), a adição de metformina (especialmente em pacientes com obesidade ou síndrome dos ovários policísticos) e a ressecção histeroscópica da lesão antes do início da hormonioterapia (Uccella et al., 2022; Concin et al., 2021). A ressecção histeroscópica tem demonstrado taxas de resposta completa superiores e menores taxas de recorrência (Uccella et al., 2022). A taxa de resposta completa varia de 50% a 80%, mas a taxa de recorrência é significativa, chegando a 40% (Dellino et al., 2023; Uccella et al., 2022). Um acompanhamento rigoroso com biópsias endometriais a cada 3-6 meses é mandatório, e a histerectomia é fortemente recomendada após a conclusão da prole (Concin et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

O câncer de endométrio apresenta incidência crescente e exige um manejo cada vez mais personalizado. A incorporação da classificação molecular possibilita melhor estratificação prognóstica e definição da terapia adjuvante. O tratamento cirúrgico continua sendo o padrão, com ênfase em técnicas minimamente invasivas e na biópsia do linfonodo sentinela, que reduzem a morbidade. Em doença avançada, a imunoterapia e as terapias-alvo ampliaram as opções de tratamento, especialmente em tumores com instabilidade de microssatélites. Para mulheres jovens, estratégias conservadoras de preservação da fertilidade podem ser aplicadas em casos bem selecionados, desde que acompanhadas de vigilância rigorosa. Assim, o manejo atual do câncer de endométrio avança para um modelo integrado, que combina precisão diagnóstica, terapias personalizadas e atenção à qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

CONCIN, N.; MATIAS-GUIU, X.; VERGOTE, I.; CIBULA, D.; MIRZA, M. R.; MARNITZ, S.; LEDERMANN, J.; BOSSE, T.; CHARGARI, C.; FAGOTTI, A.; FOTOPOULOU, C.; GONZALEZ MARTIN, A.; LAX, S.; LORUSSO, D.; MARTH, C.; MORICE, P.; NOUT, R. A.; O'DONNELL, D.; QUERLEU, D.; RASPOLLINI, M. R.; SEHOULI, J.; STURDZA, A.; TAYLOR, A.; WESTERMANN, A.; WIMBERGER, P.; COLOMBO, N.; PLANCHAMP, F.; CREUTZBERG, C. L. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer, v. 31, p. 12-39, 2021.

DELLINO, M.; CERBONE, M.; LAGANÀ, A. S.; VITAGLIANO, A.; VIMERCATI, A.; MARINACCIO, M.; BALDINI, G. M.; MALVASI, A.; CICINELLI, E.; DAMIANI, G. R.; CAZZATO, G.; CASCARDI, E. Upgrading Treatment and Molecular Diagnosis in Endometrial Cancer-Driving New Tools for Endometrial Preservation?. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 11, p. 9780, 2023.

OAKNIN, A.; BOSSE, T. J.; CREUTZBERG, C. L.; GIORNELLI, G.; HARTER, P.; JOLY, F.; LORUSSO, D.; MARTH, C.; MAKKER, V.; MIRZA, M. R.; LEDERMANN, J. A.; COLOMBO, N. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 33, n. 9, p. 860-877, 2022.

SOBEL, M.; SIMPSON, A. N.; FERGUSON, S. E. Endometrial cancer. CMAJ, v. 193, p. E1423, 13 set. 2021.

UCCELLA, S.; ZORZATO, P. C.; DABABOU, S.; BOSCO, M.; TORELLA, M.; BRAGA, A.; FRIGERIO, M.; GARDELLA, B.; CIANCI, S.; LAGANÀ, A. S.; FRANCHI, M. P.; GARZON, S. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women. Medicina, v. 58, n. 9, p. 1256, 2022.