

# BMJ Best Practice

## Câncer de endométrio

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>9</b>
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Novidades	35
<b>Acompanhamento</b>	<b>36</b>
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	37
<b>Diretrizes</b>	<b>39</b>
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	40
<b>Nível de evidência</b>	<b>42</b>
<b>Referências</b>	<b>44</b>
<b>Imagens</b>	<b>56</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>64</b>

## Resumo

- ◇ Malignidade comum, geralmente um adenocarcinoma.
- ◇ A obesidade está associada a uma incidência maior e um desfecho pior.
- ◇ As pacientes geralmente apresentam sangramento vaginal pós-menopausa e costumam ter uma doença curável cirurgicamente.
- ◇ O diagnóstico é confirmado por biópsia ou dilatação e curetagem. O estadiamento e a histologia são confirmados na cirurgia.
- ◇ As informações prognósticas mais importantes estão relacionadas com estágio, subtipo histológico, grau do tumor, idade da paciente e presença de invasão do espaço linfovascular.
- ◇ A braquiterapia vaginal adjuvante ou a radioterapia pélvica por feixe externo reduzem as taxas de falha local e melhoram a sobrevida livre de progressão sem um impacto na sobrevida global na doença de estádios I e II.
- ◇ A quimioterapia é um componente cada vez mais importante no tratamento de pacientes com câncer de endométrio estádios III e IV e com recorrência.

## Definição

Uma malignidade epitelial da mucosa do corpo do útero, geralmente um adenocarcinoma.

## Epidemiologia

O câncer de endométrio é o tumor ginecológico mais comum no mundo desenvolvido, com aproximadamente 320,000 novos casos por ano. De modo geral, é o sexto câncer mais comum em mulheres.[24] A incidência em países ocidentais é 10 vezes maior que no mundo em desenvolvimento por causa do aumento da epidemia de obesidade.[25] Nos EUA, em 2016, o câncer de endométrio foi o quarto câncer mais comum em mulheres.[25] A incidência total ajustada à idade é de 25.4 casos a cada 100,000 pessoas, com uma incidência de 26 casos a cada 100,000 em mulheres brancas, e incidência de 24.6 casos a cada 100,000 em mulheres negras.[26] Em 2016, estima-se que 60,050 casos de câncer do corpo do útero serão diagnosticados nos EUA, com uma estimativa de 10,470 mortes causadas por essa malignidade.[25] A União Europeia tem uma incidência de 16 casos a cada 100,000 mulheres ao ano e uma mortalidade de 4 ou 5 casos a cada 100,000 ao ano.[27] A incidência de câncer de endométrio é aproximadamente igual à incidência de todas as outras malignidades do trato genital feminino combinadas, e vem aumentando.[26]

## Etiologia

Hiperplasia endometrial

- A hiperplasia endometrial é caracterizada pela proliferação de glândulas endometriais, resultando em uma proporção glândula/estroma maior que a observada no endométrio normal. Foi demonstrado que ela está associada à progressão para adenocarcinoma em alguns estudos.[28] [29] [30]
- A hiperplasia endometrial normalmente resulta da estimulação estrogênica crônica sem oposição pelos efeitos de contrabalanceamento da progesterona.[28]
- A hiperplasia complexa com atipia citológica foi denominada "neoplasia endometrial intraepitelial" (NEI).[29]  
[Fig-8]
- Com o uso crescente de moduladores do receptor de progesterona (MRPs) como a mifepristona (RU486) para manejo da endometriose e do leiomioma uterino, o termo "alterações endometriais associadas ao MRP" (AEAM) foi proposto; essas alterações histológicas no endométrio não devem ser confundidas com NEI.[30]

Estimulação estrogênica endógena do endométrio sem oposição

- Observada em anovulação crônica, que é uma característica da síndrome do ovário policístico (SOPC).
- Em mulheres menopausadas, a secreção ovariana contínua de estradiol ou a conversão dos androgênios androstenediona e testosterona em estrona e estradiol ocorrem pela aromatase nos adipócitos.
- Em mulheres obesas, os altos níveis de estrogênio endógeno ocorrem em decorrência da conversão de androstenediona em estrona e da aromatização dos androgênios em estradiol no tecido adiposo.[31] [32] [33]

- Tumores estromais do cordão sexual do ovário, como os tumores de células granulosas, também são uma fonte de estradiol endógeno.

Estimulação estrogênica exógena do endométrio sem oposição

- A terapia de estrogênio exógeno (por exemplo, terapia de reposição hormonal [TRH]) em mulheres na pré-menopausa e menopausadas está associada à hiperplasia endometrial.[28]

Síndromes de câncer familiar

- História familiar de câncer endometrial, de ovário, de mama ou de cólon.
- Câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch.
- Síndrome de Cowden, relacionada à mutação no gene supressor de tumor PTEN (gene da proteína homóloga da fosfatase e da tensina). As portadoras apresentam um aumento do risco de câncer endometrial, de mama, de tireoide, colorretal e renal.[34]

## Fisiopatologia

Há diversos fatores fisiopatológicos que podem estar associados ao câncer de endométrio. Elas incluem:

- Estrogênio: a capacidade do estrogênio de funcionar como um mitógeno é clara, embora sua capacidade de agir como um mutágeno na estimulação da divisão celular e no crescimento dos órgãos seja controversa. Os primeiros efeitos parecem ocorrer pela estimulação da transcrição dos genes para ciclina D, proto-oncogenes, fatores de crescimento e receptores do fator de crescimento. O estrogênio pode afetar a expressão dos genes, levando à regulação alterada dos sinais celulares no desenvolvimento de hiperplasia endometrial. A mutação do gene PTEN (homólogo da fosfatase e da tensina) com perda da expressão da proteína PTEN é um evento precoce nessa progressão, enquanto as mutações de RAS e dos genes de reparo de erro de pareamento ocorrem posteriormente.[34] [35] [36] [37]
- Mutação do gene supressor de tumor PTEN: a coloração imuno-histoquímica utilizando anticorpo anti-PTEN em tecido parafinado mostra que mais da metade dos adenocarcinomas endometriais endometrioides e das lesões precursoras de neoplasia endometrial intraepitelial (NEI) perderam a proteína PTEN.[38] [39]  
[Fig-7]
- Mutação do gene K-ras: adenocarcinomas endometrioides estrogênio-dependentes (responsáveis por 80% dos cânceres do endométrio) contêm mutações do K-ras em 20% dos casos.
- Instabilidade de microssatélite e genes de reparo de erro de pareamento (MMR): adenocarcinomas endometrioides estrogênio-dependentes mostram instabilidade de microssatélite em 20% a 30% dos casos. As mutações das linhas germinativas nos genes de reparo de erro de pareamento MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 levam ao desenvolvimento da síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário sem polipose [HNPCC]), conferindo uma grande suscetibilidade ao câncer, inclusive ao câncer de endométrio, ovário e cólon.[34] [35]
- Mutação do gene p53: a mutação do gene supressor do tumor p53 não é encontrada na hiperplasia endometrial, mas pode ser detectada em 20% dos casos de carcinoma endometriode e em mais de 90% dos tumores serosos do endométrio (estrogênio-independentes, que surgem do endométrio atrófico, e não do hiperplásico).[40] [41]
- Mutação do gene HER-2/neu: o carcinoma seroso uterino (CSU), um subtipo biologicamente distinto de câncer de endométrio, produz metástases logo no início, com um padrão de disseminação semelhante ao do câncer de ovário seroso (de modo transcelômico até o peritônio) e pode

estar associado às mutações em desenvolvimento do p53, a anormalidades de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) e à superexpressão ou amplificação do HER-2/neu.[11] [42] [43] [44]

## Classificação

### Classificação dos tumores do corpo uterino segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)[1] [2]

Tumores epiteliais (carcinoma endometrial):

- Carcinoma endometriode: o subtipo mais comum de câncer do endométrio, presente em até 90% dos casos, com a histologia mostrando glândulas malignas reconhecíveis e células glandulares nas formas mais bem diferenciadas (baixo grau)[3]  
[Fig-1]
  - Variante com diferenciação escamosa (adenoacantoma)
  - Variante viloglandular
  - Variante secretora
- Carcinoma intraepitelial endometrial seroso
- Carcinoma seroso  
[Fig-2]
- Carcinoma mucinoso  
[Fig-3]
- Carcinoma de células claras (1% a 6% dos casos)[4] [5] [6]  
[Fig-4]
- Tumores neuroendócrinos
  - De baixo grau (tumor carcinoide)
  - De alto grau (carcinoma neuroendócrino de células pequenas; carcinoma neuroendócrino de células grandes)
- Adenocarcinoma de células mistas
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma não diferenciado

Tumores mesenquimais

- Leiomioma
- Tumor de músculo liso de potencial maligno incerto
- Leiomiossarcoma
- Tumores estromais endometriais e relacionados
- Tumores mesenquimais diversos

Tumores epiteliais e mesenquimais mistos

- Adenomioma
- Adenossarcoma
- Carcinossarcoma (tumor Mülleriano misto maligno [TMMM])
- Adenomioma polipoide atípico

- Adenofibroma

#### Tumores diversos

- Tumores neuroectodérmicos
- Tumor adenomatoide
- Tumores de células germinativas

#### Tumores linfoides e mieloides

- Linfomas
- Neoplasias mieloides

#### Tumores secundários.

## Estadiamento histológico segundo a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)[7]

O carcinoma do endométrio é classificado como de baixo grau (bem diferenciado) ou de alto grau (mal diferenciado), com base na histopatologia e na avaliação da morfologia celular do tumor e do padrão de crescimento.[7] [8]

Alguns médicos também utilizam 3 níveis de classificação com base no padrão histológico do tumor:

- G1: padrão de crescimento sólido não escamoso ou não morular de 5% ou menos [Fig-5]
- G2: padrão de crescimento sólido não escamoso ou não morular de 6% a 50%
- G3: padrão de crescimento sólido não escamoso ou não morular maior que 50%. [Fig-6]

Geralmente, graus 1 e 2 são baixos e grau 3 é alto.

## Fenótipo da paciente, I ou II

### Carcinoma do endométrio tipo I:

- Mais comumente observado no quadro clínico clássico de uma paciente obesa com hiperlipidemia, hipoprogesteronismo, resistência insulínica e infertilidade
- Também comum em mulheres com sangramento uterino e início tardio da menopausa associado à hiperplasia endometrial induzida por estrogênio
- Esses cânceres endometrioides de menor grau e positivos para o receptor de hormônio geralmente ocorrem em mulheres mais jovens.[9]

### Carcinomas do endométrio tipo II:

- Costumam aparecer mais frequentemente no endométrio atrófico em mulheres com idade mais avançada
- Associados às mutações do gene TP53
- Mais comuns em mulheres negras.[10] [11]



## Estado do receptor de hormônio do tumor[10]

O estado do receptor estrogênico (RE) e do receptor de progesterona (RP) é avaliado somente para o possível uso paliativo da terapia hormonal em tumores avançados ou recidivados, mas tem valor prognóstico:

- Presença de receptores de progesterona (positivo para RP)
- Presença de receptores estrogênicos (positivo para RE)
- Resposta clínica a um ensaio de progestogênio (normalmente medroxiprogesterona).[10]

## Estado do biomarcador do tumor

Usado cada vez mais para subclassificar o carcinoma do endométrio e para fins de tratamento e prognóstico. A perda do supressor de tumor PTEN foi relatada em 30% a 50% dos cânceres tipo 1, mas raramente é observada em cânceres serosos.[12] [13] [14] O proto-oncogene HER2/neu, um receptor do fator de crescimento transmembrana, é comumente amplificado ou superexpressado em cânceres serosos[15] [16] [17] [18] e está associado a baixa sobrevida.[19] Os tumores serosos também apresentam altas taxas de mutação no gene p53, observadas com menos frequência em tumores tipo 1 e de menor grau.

Atualmente, os biomarcadores mais comumente utilizados podem ser detectados pela maioria dos laboratórios de patologia cirúrgica usando coloração imuno-histoquímica em seções teciduais:

- PTEN (homólogo da fosfatase e da tensina)  
[Fig-7]
- Genes de reparo de pareamento incorreto MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2
- p53
- HER-2
- Fosfo-AKT é controverso.



## Prevenção primária

Em virtude da alta taxa de câncer de endométrio em mulheres com síndrome de Lynch, essas pacientes podem se beneficiar de uma histerectomia profilática para redução de risco após a idade fértil.[54] Essas mulheres também podem se beneficiar de uma salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) em decorrência do alto risco de câncer de ovário associado à síndrome de Lynch (10%-12%).[55]

## Rastreamento

Não existem evidências para dar suporte ao rastreamento. Embora a condição seja comum, ela tem uma manifestação clássica (sangramento) e um bom prognóstico com tratamento eficaz (cirurgia). Para todas as mulheres, no check-up anual, uma investigação de rotina deve ser feita para sangramento vaginal perimenopausa ou pós-menopausa (SVP), de acordo com as diretrizes do American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG).[74] Mulheres com história familiar significativa condizente com síndrome de Lynch[54] podem ser examinadas com ultrassonografia pélvica e amostragem endometrial a cada 6 meses por seu risco gravemente elevado (27% a 71%).[75] [50] [51] No entanto, a prevenção com histerectomia abdominal total (HAT) profilática e salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) pode ter um impacto maior na doença em famílias com síndrome de câncer do cólon hereditário sem polipose (HNPCC).[55] Pacientes de menos de 50 anos com câncer de endométrio podem ser o caso índice destas famílias, e deve-se examinar os demais membros quanto ao câncer colorretal.

### Mulheres que tomam tamoxifeno

Mulheres na pré-menopausa tratadas com tamoxifeno não apresentam maior risco de desenvolver câncer de endométrio e, deste modo, não precisam de monitoramento adicional além dos exames ginecológicos de rotina.

O monitoramento endometrial de rotina não se revelou eficaz no aumento da detecção precoce do câncer de endométrio em mulheres menopausadas que administram tamoxifeno, desde que não tenham alto risco de desenvolver câncer de endométrio. Esse monitoramento pode levar a procedimentos diagnósticos caros e mais invasivos e, portanto, não é recomendado.[76] [77]

Embora a análise por ultrassonografia para observação da espessura da faixa endometrial tenha sido defendida (pois há aumento superior a 7 vezes no risco de desenvolver câncer de endométrio em mulheres com câncer da mama expostas ao tamoxifeno), nenhuma vantagem clara de sobrevida foi demonstrada em comparação com o monitoramento clínico para SVP. A ultrassonografia pode ter uma função importante antes do início da administração de tamoxifeno, na identificação de lesões benignas preexistentes.[41] [49]

## Prevenção secundária

A terapia de reposição de estrogênio em mulheres menopausadas que têm sintomas e foram diagnosticadas e tratadas para câncer de endométrio continua sendo controversa.[165] [166] Existe um risco teórico de que o estrogênio possa aumentar a incidência de recidiva, pois o tipo mais comum de câncer de endométrio é estimulado pelo estrogênio. No entanto, essa preocupação não é abordada na literatura disponível. Os poucos estudos que avaliam esse assunto não encontraram um aumento do risco de recorrência no câncer de endométrio em estágio inicial.[165]

Desse modo, mulheres com doença em estágio inicial (baixo risco de recorrência) que desejam usar terapia de reposição hormonal (TRH) podem fazer isso após uma discussão detalhada.

Mulheres com risco maior de recidiva provavelmente devem evitar produtos que contêm estrogênio, como medida de prevenção.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher obesa de 65 anos com hipertensão e diabetes apresenta sangramento vaginal pós-menopausa, 12 anos após a menopausa. Ela nunca engravidou. Ela tem uma parente de primeiro grau e uma parente de segundo grau que tiveram câncer de endométrio. O sangramento é escasso, mas persiste há mais de 1 mês. Ela não usou terapia de reposição hormonal (TRH) recentemente e teve um esfregaço de Papanicolau normal 6 meses antes. Ela é obesa mórbida, com índice de massa corporal (IMC) igual a 41, e o exame vaginal revelou evidência de sangramento recente.

### Outras apresentações

A maioria das mulheres que apresenta câncer de endométrio é menopausada. Com menor frequência, as mulheres menopausadas mais jovens apresentam tumores de menor grau, mais comumente no contexto de nuliparidade e obesidade.[20] [21] Raramente, mulheres com câncer de endométrio não diagnosticado têm células glandulares atípicas de significado incerto (AGUS) na citologia de esfregaço de Papanicolau de rotina.[22] [23] A manifestação com doença pulmonar metastática e oligometastática responsiva a hormônio ou metástases ósseas também pode ocorrer, mas é incomum.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria das mulheres com câncer de endométrio apresenta sangramento vaginal pós-menopausa (SVP). Inicialmente, as pacientes são investigadas por uma ultrassonografia pélvica. Se houver achados suspeitos na ultrassonografia, como espessamento endometrial ou massa intrauterina, as pacientes são encaminhadas para biópsia e/ou dilatação e curetagem. Geralmente, esta é uma biópsia do endométrio. Quando se alcança um diagnóstico, a paciente é encaminhada a um oncologista ginecológico ou ginecologista geral com experiência em cirurgia de câncer de endométrio. A paciente pode procurar inicialmente um médico de atenção primária; o encaminhamento adequado deve ser feito o quanto antes.[56]

### História clínica

A história deve incluir a determinação dos fatores de risco de câncer de endométrio, incluindo história familiar de câncer de endométrio, câncer de cólon hereditário sem polipose (síndrome de Lynch) ou câncer de ovário. Outros fatores de risco fortemente associados ao câncer de endométrio incluem obesidade, idade acima de 50 anos, diabetes mellitus, terapia de reposição hormonal (TRH), uso de tamoxifeno, estrogênio endógeno ou exógeno sem oposição, anovulação crônica, síndrome do ovário policístico e radioterapia.

Deve-se perguntar diretamente sobre sangramento vaginal para estabelecer se alguma outra causa óbvia poderia ser responsável pelo SVP (por exemplo, relação sexual, TRH, fonte urinária) e se é improvável que o sintoma se deva a outra malignidade do trato genital, como câncer cervical.

Em mulheres na pré-menopausa que desenvolvem câncer de endométrio, a principal queixa é menstruação anormal ou sangramento vaginal anormal, que pode variar de uma simples menorragia a um padrão de sangramento totalmente desorganizado. Por este motivo, mulheres na pré-menopausa

com menstruação ou sangramento vaginal anormal devem ter um diagnóstico tecidual para descartar o câncer de endométrio, especialmente se tiverem mais de 35 anos.

A paciente também deve ser questionada sobre sintomas de massa abdominal ou inguinal, distensão abdominal, dor persistente (especialmente no abdome ou na região pélvica), fadiga, diarreia, náuseas ou vômitos, tosse persistente, dispneia, inchaço ou perda de peso e sintomas neurológicos de início recente.

## Exame físico

O exame físico geralmente é desafiador devido à prevalência de obesidade nas pacientes com câncer de endométrio. Uma mesa de exame ginecológico pode facilitar o exame pélvico.

Um exame bimanual proporciona uma ideia do tamanho uterino, pode detectar a presença de uma massa uterina ou útero fixo e também avalia se há massa anexial. A vulva, a vagina e o colo uterino devem ser totalmente inspecionados usando um espécuro para descartar outras causas ginecológicas para os sintomas.

Linfonodos aumentados podem ser um sinal de disseminação metastática; no entanto, metástases nodais geralmente não são diagnosticadas até a cirurgia.

## Investigações

Uma biópsia do endométrio ou curetagem para avaliação histológica é o único exame que confirma definitivamente a presença de câncer de endométrio.

[Fig-1]

Mulheres com SVP apresentam um risco de 5% a 10% de câncer de endométrio, razão pela qual é necessária a avaliação imediata com biópsia e ultrassonografia. Dados a alta sensibilidade, o baixo custo e a pronta disponibilidade, a biópsia em ambiente ambulatorial usando um cateter de sucção endometrial costuma ser a etapa diagnóstica inicial. A ultrassonografia pélvica também pode ser usada para avaliar a espessura endometrial, tamanho do útero e descartar uma anomalia estrutural, como um pólip. Pacientes com achados suspeitos na ultrassonografia, como uma faixa endometrial espessa ou massa vascular, devem passar por uma investigação adicional.

Histerossonografia de solução salina é um método de ultrassonografia que vem ganhando popularidade em alguns países, e pode fornecer informações adicionais.

Além disso, a precisão do diagnóstico de uma biópsia em ambiente ambulatorial de endométrio pode ser melhorada por histeroscopia, se disponível. Quando a biópsia de endométrio em ambiente ambulatorial não é tecnicamente viável ou não pode ser tolerada pela paciente, histeroscopia e dilatação e curetagem sob anestesia são obrigatórias.

Embora o esfregaço de Papanicolau seja usado principalmente para rastreamento da displasia de colo de útero, em aproximadamente 50% dos casos ele pode identificar anormalidades em locais mais altos no trato genital e pode ser obtido inicialmente.[57] Raramente, mulheres com câncer de endométrio não diagnosticado têm células glandulares atípicas de significado incerto (AGUS) na citologia de esfregaço de Papanicolau de rotina.[22] [23]

Ocasionalmente, a apresentação da paciente pode sugerir a presença de doença extrauterina, e exames adicionais de imagem, como tomografia computadorizada (TC) do tórax, de abdome e pelve ou ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica, podem ajudar no planejamento do manejo. Embora seja

cara e apenas moderadamente sensível para metástases, a PET pode ser útil no cenário pós-tratamento para diferenciar tumor recidivado de fibrose pós-irradiação.[58] Essas investigações especializadas (TC, RNM e PET/TC) também podem ser úteis para a avaliação de mulheres diagnosticadas com câncer de endométrio que não são candidatas à cirurgia.

## Estadiamento cirúrgico

A International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) definiu o câncer de endométrio como uma doença estadiada cirurgicamente, pois o estadiamento clínico das mulheres com câncer de endométrio possui uma grande margem de erro com relação à real extensão da doença.[59] [60] [61]

Depois da cirurgia de estadiamento, a histopatologia cirúrgica é realizada para determinar a extensão da disseminação local e distante do tumor, confirmar o nível do grau e histologia, assim como presença de fatores prognósticos, como a profundidade da invasão miometrial, invasão linfocascular (LVI) e envolvimento cervical.[8]

## Exames auxiliares

Um hemograma completo provavelmente foi realizado no início da investigação clínica, para descartar anemia. Testes da função hepática devem ser realizados quando houver diagnóstico de câncer, para procurar metástases. Os testes de função renal (ureia e creatinina) são feitos para observar se há uropatia obstrutiva, e uma radiografia torácica para procurar metástases pulmonares.

O CA-125 (antígeno oncofetal 125) é um marcador de patologia serosa ou de células claras, mas não é realizado com frequência a menos que haja suspeita de doença avançada. A PET pode ser realizada, mas não é um exame de estadiamento de rotina.

## Fatores de risco

### Fortes

#### obesidade

- O fator etiológico específico mais importante, presente em 50% das pacientes.[32] Mulheres obesas (índice de massa corporal [IMC] >25) têm probabilidade duas vezes maior de desenvolver a doença em comparação com controles não obesos ajustados à idade. Um IMC acima de 30 triplica o risco.[31] [33]
- A obesidade causa resistência insulínica, excesso de androgênio, anovulação e deficiência crônica de progesterona.[45]

#### idade >50 anos

- A idade média na manifestação é de 60 anos e também é importante do ponto de vista do prognóstico, pois o risco de recorrência aumenta com a idade avançada.

#### hiperplasia endometrial

- Muitos dos fatores de risco para hiperplasia endometrial e câncer de endométrio são os mesmos.
- A hiperplasia endometrial é classificada como não atípica (simples e complexa) e atípica (simples e complexa).[28]

- A hiperplasia endometrial atípica é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de endométrio; mulheres menopausadas devem realizar histerectomia e salpingo-ooforectomia se não for clinicamente contraindicado.[28] [29] [30] [46]
- A hiperplasia complexa com atipia citológica foi denominada "neoplasia endometrial intraepitelial" (NEI).[29]  
[Fig-8]

O câncer de endométrio pode estar presente em até 42.6% dos casos quando o diagnóstico inicial é hiperplasia com atipia.[47]

### **estrogênio endógeno sem oposição**

- O risco é maior com qualquer causa de estrogênio endógeno sem oposição, como anovulação, baixa paridade (a nuliparidade tem um risco relativo de 2 a 3), menarca precoce, menopausa tardia (risco relativo de 1.6 a 4), tumores de células granulosas e obesidade (risco relativo de 2 a 3).[40]

### **estrogênio exógeno sem oposição**

- O risco é maior com terapia de reposição hormonal (TRH) com progestogênio (risco relativo de 2 a 12).[40]

### **uso de tamoxifeno**

- Este tem efeitos pró-estrogênicos específicos no tecido e está associado com tumores uterinos benignos e malignos (risco relativo de 3), principalmente sarcomas.[41]
- Há aumento superior a 7 vezes no risco de desenvolver câncer de endométrio em mulheres com câncer de mama expostas ao tamoxifeno e, nessas pacientes, o carcinoma de células claras é mais comum.[48] [49]

### **história familiar de câncer de endométrio**

- Algumas famílias apresentam alta taxa somente de câncer de endométrio. Essas famílias provavelmente têm um distúrbio genético diferente daquele que ocorre em câncer do cólon hereditário sem polipose (HNPCC), e o defeito genético está sendo investigado atualmente.

### **história familiar de câncer de mama ou câncer do ovário**

- A história familiar de câncer de mama ou câncer do ovário aumenta o risco de câncer de endométrio.

### **história familiar de câncer do cólon hereditário sem polipose (síndrome de Lynch)**

- A síndrome de Lynch está associada com um risco de 27% a 71% de desenvolver câncer de endométrio durante a vida.[50] [51]
- Aproximadamente 9% das pacientes com câncer de endométrio com menos de 50 anos carregam mutações da linha germinativa associadas à síndrome de Lynch. Estas pacientes normalmente são mais magras (IMC de 29, em comparação com 34).
- A coloração imuno-histoquímica para proteínas de reparo de erro de pareamento (MMR) pode ser usada no rastreamento de tecido tumoral para verificar se há instabilidade de microssatélite ou mutações das linhas germinativas nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.[35] O teste da linha germinativa para verificar se há uma mutação deletéria em um dos genes de reparo de erro de pareamento é necessário para estabelecer um diagnóstico de síndrome de Lynch.

## história familiar de síndromes do PTEN

- As síndromes do hamartoma tumoral do gene da proteína homóloga da fosfatase e da tensina (PTEN) envolvem o trato gastrointestinal, a mama e o trato ginecológico, incluindo o endométrio (risco relativo geral de 2).[\[34\]](#)

## síndrome do ovário policístico

- Mulheres com síndrome do ovário policístico apresentam um aumento do risco de câncer de endométrio com uma razão de chances de 2.89.[\[52\]](#)

## radioterapia

- Apesar de uma forte associação (risco relativo de 8), a radioterapia é uma causa rara de câncer de endométrio.

## Fracos

### sedentarismo

- Estilos de vida sedentários contribuíram para a epidemia moderna de câncer de endométrio.[\[26\]](#)
- Curiosamente, o tabagismo é uma proteção, possivelmente devido aos menores níveis de estrogênio nas fumantes.[\[40\]](#)

### resistência insulínica

- O diabetes mellitus está associado a um risco maior (risco relativo de 3) de desenvolvimento de câncer de endométrio.[\[40\]](#)

### nuliparidade e infertilidade

- Progestinas e gestação são protetoras.[\[37\]](#)

### etnia branca

- A incidência do câncer de endométrio é maior em mulheres brancas que em mulheres negras (risco relativo de 2). No entanto, mulheres negras costumam ter características prognósticas desfavoráveis (subtipo histológico adverso, estágio avançado e tumor de alto grau).[\[53\]](#)

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### sangramento pós-menopausa (comum)

- Qualquer sangramento vaginal pode ser significativo.
- Cerca de 5% a 10% das mulheres com sangramento vaginal pós-menopausa (SVP) terão câncer de endométrio.[\[62\]](#)
- Acredita-se que a classificação de risco de SVP possa ser determinada com base na espessura da faixa endometrial medida por ultrassonografia, mas isso não substituiu a biópsia como investigação definitiva.[\[63\]](#)

## Outros fatores de diagnóstico

### massa uterina, útero fixo ou massa anexial indicando doença extrauterina (comum)

- Um exame bimanual proporciona uma ideia do tamanho uterino e também avalia se há massa anexial.

### menstruação ou sangramento vaginal anormal em uma mulher na pré-menopausa (incomum)

- Particularmente significativo em grupos de alto risco, como mulheres com uma história familiar.
- Pode variar de uma simples menorragia a um padrão de sangramento totalmente desorganizado.

### dor e perda de peso (incomum)

- Raro.

### sintomas de disseminação metastática (incomum)

- Os possíveis sintomas incluem distensão abdominal, fadiga, diarreia, náuseas ou vômitos, tosse persistente, inchaço ou sintomas neurológicos de início recente.
- Evidências iniciais de metástases à distância são raras.

### sinais de disseminação metastática (incomum)

- Os sinais incluem linfonodos aumentados e dor abdominal. Metástases nodais normalmente não são diagnosticadas até a cirurgia.
- Evidências iniciais de metástases à distância são raras.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>ultrassonografia pélvica (transvaginal)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um espessamento endometrial menor que 5 mm exclui a maioria das patologias endometriais (95% de limite de confiança, 5.5%) em mulheres com sangramento vaginal pós-menopausa (SVP).<sup>[64] [65]</sup></li> <li>• Pode identificar outras causas de SVP, como um pólipos.</li> </ul>	<b>espessamento endometrial (faixa) maior que 5 mm</b>
<b>biópsia do endométrio e histopatologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirma o diagnóstico histologicamente, identifica o subtipo e o grau do tumor, e permite realizar a análise de biomarcador usando coloração imuno-histoquímica (homólogo da fosfatase e da tensina [PTEN], receptor estrogênico [RE], receptor de progesterona [RP], reparo de erro de pareamento [MMR]).</li> <li>• A biópsia do endométrio, mesmo quando realizada com uma ferramenta plástica descartável (Pipelle de Cournier), é extremamente confiável, com uma sensibilidade superior a 99%.<sup>[49] [66] [67]</sup></li> </ul>	<b>histopatologia mostra adenocarcinoma</b>
<b>histeroscopia, dilatação e curetagem e histopatologia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histeroscopia e biópsia de endométrio são realizadas no centro cirúrgico com dilatação e curetagem se uma biópsia não for possível.</li> </ul>	<b>histopatologia mostra adenocarcinoma</b>



Exame	Resultado
<b>esfregaço de Papanicolau</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usado principalmente para o rastreamento de displasia colo de útero. Não é um exame de rastreamento para câncer de endométrio; todavia, em cerca de 50% dos casos, pode identificar anormalidades em locais mais altos no trato genital. É significativo especialmente para mulheres com mais de 40 anos.</li> <li>A identificação de células glandulares atípicas na citologia de colo de útero requer avaliação imediata com uma amostragem endometrial.[57]</li> </ul>	<b>células glandulares atípicas na citologia de colo de útero</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemoglobina (Hb) inferior a 120 g/L (12 g/dL) é suspeita de sangramento significativo.</li> </ul>	<b>anemia</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>nível de CA-125 (antígeno oncofetal 125) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser solicitado quando houver suspeita de doença extrauterina ou quando a histologia for serosa ou de células claras. Contudo, não são recomendados como exames de rotina, pois eles podem levar a investigações desnecessárias e tratamento excessivo, embora possam ser úteis para monitoramento do câncer de endométrio.</li> </ul>	<b>tipicamente &lt;35 unidades/mL (dependendo do laboratório)</b>
<b>histerossonografia de infusão de solução salina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neste procedimento, um pequeno cateter é inserido pelo colo uterino e um pequeno balão é inflado para mantê-lo no lugar. Uma solução salina estéril é injetada no útero e são obtidas imagens por ultrassonografia. As imagens do revestimento do útero e das aberturas das tubas uterinas são exibidas para médico e paciente através de um monitor.</li> <li>Não é usado como exame de rotina para avaliar pacientes para câncer de endométrio.</li> </ul>	<b>lesões de massa, aumento uterino e pólipos são bem demonstrados</b>
<b>ureia e creatinina (teste da função renal)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A creatinina elevada pode sugerir envolvimento ou obstrução do sistema renal.</li> </ul>	<b>creatinina sérica elevada se houver envolvimento renal secundário à doença metastática</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode sugerir envolvimento do fígado ou osso.</li> </ul>	<b>fosfatase alcalina elevada se houver disseminação metastática para ossos ou fígado</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada apenas se for clinicamente indicada para avaliar metástases pulmonares.</li> <li>Pode indicar o estadiamento. Também é realizada rotineiramente como parte da investigação para cirurgia, conforme os pacientes apropriados se submeterem subsequentemente a uma cirurgia de grande porte, incluindo histerectomia.</li> <li>Tem baixa sensibilidade para metástases pulmonares iniciais e pode ser substituída por tomografia computadorizada (TC) do tórax sem contraste.</li> </ul>	<b>massa pulmonar, lesões arredondadas ou derrames pleurais indicativos de metástases</b>

Exame	Resultado
<b>TC do tórax, abdome e pelve</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TC do tórax, abdome e pelve é usada para estadiamento inicial somente se houver suspeita de doença avançada, ou em casos de tumores agressivos (por exemplo, tumor de grau 3 profundamente invasivo, tumores serosos ou de células claras, tumor Mülleriano misto maligno).</li> <li>Ela permite detectar linfadenopatia, metástase inicial ou doença peritoneal, que podem afetar o planejamento do tratamento.[68] [69]</li> </ul>	<b>invasão do tecido demonstrada em doença avançada</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) de útero, pelve e abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mostra a profundidade da invasão miometrial e a extensão local da disseminação da doença.</li> <li>A RNM é útil para avaliação da extensão local da doença e da invasão dos órgãos adjacentes, para determinação da ressectabilidade nos casos de doença recidivada e para planejar a radioterapia.[68] [69] [70]</li> </ul>	<b>invasão do tecido demonstrada em doença avançada</b>
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET) da pelve, abdome e tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Embora seja cara e apenas moderadamente sensível para metástases, a PET pode ser útil após a radiação para diferenciar tumor recidivado de fibrose pós-radiação.[58]</li> <li>A PET/TC é a mais sensível modalidade de geração de imagens para identificar outros locais de doença quando se planeja evisceração pélvica curativa.</li> </ul>	<b>aumento da atividade metabólica nas áreas de envolvimento do tumor</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hiperplasia endometrial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente se manifesta com sangramento uterino anormal.[28]</li> <li>Se a mulher estiver na pré-menopausa, poderá ter uma história de períodos intensos irregulares ou amenorreia. Se a mulher for menopausada, história e exame físico não são diferenciáveis do câncer de endométrio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia do endométrio é o único teste que pode diferenciar hiperplasia endometrial de câncer.[28]</li> <li>Mesmo assim, o câncer de endométrio pode estar presente em até 42.6% dos casos quando o diagnóstico inicial é hiperplasia com atipia.[47]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pólipo endometrial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente assintomático mas, quando os pólipos são a causa de sangramento vaginal anormal, a história não é diferente daquela do câncer.</li> <li>• Ocasionalmente, o exame pélvico revela um pólipo exocervical.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia transvaginal pode mostrar que o revestimento endometrial espesso não é uniforme.</li> <li>• A histerossonografia de infusão de solução salina demonstra bem os pólipos.</li> <li>• A ressonância nuclear magnética (RNM) também demonstrará os pólipos, mas geralmente não é necessária.</li> </ul>
<b>Endometriose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais comum em mulheres mais jovens, na pré-menopausa.</li> <li>• Dor pélvica, dispareunia e dor ao evacuar são as principais características desta condição.</li> <li>• O exame físico detectará dor à palpação e pode detectar nodularidade típica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia pélvica pode mostrar endometrioma.</li> <li>• Se uma biópsia de tecido for realizada, mostrará glândulas endometrioides benignas características associadas às alterações da hemorragia, incluindo macrófagos com depósito de hemossiderina.</li> </ul>
<b>Câncer cervical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As pacientes tipicamente são mais jovens, podem ser multiparas e, geralmente, não fazem esfregaço de Papanicolau de colo de útero há muito tempo.</li> <li>• O sangramento vaginal é geralmente provocado (por exemplo, por relação sexual).</li> <li>• Às vezes, está associado a corrimento de odor intenso.</li> <li>• O exame físico mostra um colo uterino com aspecto anormal e pode haver um crescimento exofítico em forma de couve-flor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A colposcopia pode mostrar uma lesão de massa no colo uterino.</li> <li>• A biópsia e a histopatologia cervicais mostrarão carcinoma de células escamosas invasivo, geralmente associado a um componente in situ.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Piometria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalmente associada à estenose do colo do útero, e pode haver uma história de cirurgia de colo de útero recente.</li> <li>• As pacientes podem estar febris e ter outros sintomas de sepse.</li> <li>• O exame físico pode revelar útero sensível e aumentado.</li> <li>• Pode estar associada a um carcinoma endometrial oculto, especialmente em mulheres mais velhas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia pélvica mostrará acúmulo intrauterino de fluido.</li> <li>• A dilatação de colo de útero levará à drenagem de pus do colo uterino.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Estadiamento de câncer uterino (2009) segundo a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)[61]

Estádio I: tumor limitado ao corpo do útero

- IA: invasão miometrial <50% ou ausente
- IB: invasão miometrial ≥50%.

Estádio II: o tumor invade o estroma do colo do útero, mas não se estende além do útero

- O envolvimento glandular endocervical só deve ser considerado como estágio I e não mais como estágio II.

Estádio III: disseminação local e regional do tumor

- IIIA: o tumor invade a serosa do corpo do útero e/ou dos anexos; a citologia positiva deve ser relatada separadamente, sem alterar o estágio
- IIIB: envolvimento vaginal e/ou parametrial
- IIIC: metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
- IIIC1: linfonodos pélvicos positivos
- IIIC2: linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos positivos.

Estádio IV: o tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do intestino e/ou metástases à distância

- IVA: invasão tumoral da mucosa da bexiga e/ou do intestino
- IVB: metástases à distância incluindo metástases intra-abdominais e/ou linfonodos inguinais.

### Estadiamento da FIGO simplificado[71]

A classificação de estadiamento da FIGO às vezes é simplificada como:

- Confinado ao órgão
- Não confinado ao órgão.

Não confinado ao órgão normalmente é dividido em:

- Com linfonodos positivos
- Metastático.

Opcionalmente, pode ser dividido em:

- Iniciais
- Avançado (localmente avançado, inoperável ou recidivado).

## Grupos de tratamento de baixo risco, risco intermediário e alto risco<sup>[72]</sup>

Depois da cirurgia de estadiamento, avaliação de histopatologia e avaliação clínica, mulheres com câncer de endométrio podem ser classificadas nos seguintes grupos para fins de tratamento, de acordo com os critérios de estadiamento da FIGO:

- Estádio IA: baixo risco (BR)
- Estádios IB a II: risco intermediário (RI)
- Estádios III a IV: risco alto (RA) Também pode incluir doença em estágio 1 que é profundamente invasiva, de grau 3, ou histologia de alto risco (serosa, células claras, carcinosarcoma).

Os grupos de tratamento de risco intermediário podem ser subclassificados em risco intermediário baixo (RIB) ou risco intermediário alto (RIA) de acordo com a idade e os seguintes fatores de risco:

- Presença de invasão do espaço linfovascular (IEL)
- Invasão miometrial da metade externa
- Diferenciação moderada a ruim.<sup>[73]</sup>

### 1. RIB

- Idade inferior a 50 anos com 2 ou menos fatores de risco
- Idade de 50 a 70 anos com menos de 2 fatores de risco
- Idade superior a 70 anos sem fatores de risco.

### 2. RIA

- Idade inferior a 50 anos com 3 fatores de risco
- Idade de 50 a 70 anos com pelo menos 2 fatores de risco
- Idade superior a 70 anos com pelo menos 1 fator de risco.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O câncer de endométrio é tratado com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou, normalmente, uma combinação destas terapias, com objetivo de maximizar a chance de cura, com morbidade mínima.[78]

- A cirurgia tem 2 funções primárias importantes: primeiro, é usada para estadiar a doença e definir os grupos de pacientes de baixo risco (estádio IA), risco intermediário (estádios IB a II) e alto risco (estádios III e IV), a fim de permitir o planejamento do tratamento, inclusive a necessidade de terapia adjuvante;[79] e segundo, a cirurgia remove a doença maligna, na sua totalidade ou no máximo possível.
- A radioterapia é eficaz na redução da recidiva local, mas não tem nenhum impacto na sobrevida.[80] É comumente usada para pacientes com doença de risco intermediário alto (RIA) ou alto risco (estádios III e IV).
- A quimioterapia é cada vez mais usada como terapia adjuvante para doença de alto risco (estádios III e IV), e tem função paliativa para doença metastática ou recidivada.[79]
- A terapia hormonal não tem nenhuma função adjuvante devido à maior mortalidade cardiovascular. As progestinas para doença metastática geralmente são menos eficazes que as estratégias antiestrogênicas para câncer de mama. A terapia hormonal pode ser considerada para doença inoperável com tumores positivos para o receptor estrogênico/receptor de progesterona (RE/RP).

### Estadiamento cirúrgico

Exames pré-operatórios extensos não oferecem muitos benefícios clínicos para as pacientes.[70] A International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) definiu o câncer de endométrio como uma doença estadiada cirurgicamente, pois o estadiamento clínico das mulheres com câncer de endométrio possui uma grande margem de erro com relação à extensão da doença.[59] [60] [61]

Aproximadamente 25% das mulheres com doença aparentemente em estágio I (limitada ao endométrio) determinado clinicamente e 50% das mulheres com doença em estágio II (estendendo-se para envolver o colo uterino) determinado clinicamente apresentam doença disseminada para fora do útero no momento do estadiamento cirúrgico.[81] [82]

O estadiamento cirúrgico completo também ajuda a orientar o médico quanto à necessidade de terapia adjuvante e pode proporcionar uma vantagem terapêutica.[83] [84] Após a avaliação pré-operatória, todas as pacientes com diagnóstico comprovado por biópsia de carcinoma endometrial são submetidas ao estadiamento cirúrgico, que pode incluir:[85]

- Laparotomia ou laparoscopia exploratória
- Histerectomia abdominal total ou laparoscópica total (HAT ou HLT)
- Salpingo-ooforectomia bilateral (SOB)
- Citologia peritoneal
- Biópsia de omento (comumente realizada para tumores com histologia serosa, de células claras ou carcinosarcoma)
- Dissecção dos linfonodos pélvicos para estadiamento cirúrgico em doença confinada no útero
- Excisão de linfonodos suspeitos ou aumentados para excluir metástase nodal
- A avaliação nodal para-aórtica para estadiamento de tumores de alto risco selecionados, como lesões profundamente invasivas ou tumores de grau alto, incluindo seroso, de células claras ou carcinosarcoma.[71]

O mapeamento de linfonodos sentinelas está sob avaliação, pois ensaios clínicos prospectivos ainda não foram relatados.

O estadiamento e a terapia subsequente para cada paciente dependem dos achados patológicos da cirurgia durante o estadiamento cirúrgico.

Se doença intraperitoneal for encontrada no momento da cirurgia, a remoção cirúrgica de qualquer tumor deverá ser tentada.[\[60\]](#) [\[81\]](#)

## Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o componente mais importante do tratamento de doenças possivelmente curáveis. A cirurgia padrão requer uma histerectomia total, SOB e dissecação de linfonodos.[\[71\]](#) A histerectomia total pode ser feita por laparoscopia (incluindo laparoscopia robótica) ou laparotomia. A histerectomia assistida por laparoscopia pode ser associada a hospitalizações significativamente mais curtas e com menos complicações, em comparação com HAT,[\[86\]](#) [\[87\]](#) [\[88\]](#) e está ganhando popularidade entre as pacientes.[\[89\]](#) A histerectomia robótica tem sido comparada às abordagens tradicionais de laparoscopia e laparotomia para câncer de endométrio. Uma revisão sistemática constatou que os desfechos clínicos perioperatórios de histerectomia robótica e laparoscópica foram semelhantes, além de menor sangramento associado à cirurgia robótica. Além disso, a cirurgia robótica e laparoscópica foi associada com tempos operatórios maiores.[\[90\]](#)

A linfadenectomia para pacientes com doença em estágio I (confinada ao endométrio) ou doença em estágio II (estendendo-se até envolver o colo uterino) não é vantajosa e, assim, abordagens cirúrgicas menos agressivas podem ser adotadas com tumores endometrioides de grau 1 ou 2 com menos que 50% de invasão miometrial, menos de 2 cm de comprimento e nenhuma outra doença macroscópica evidente.[\[91\]](#) [\[92\]](#) [\[93\]](#) [\[94\]](#) [\[95\]](#) Embora a realização de uma linfadenectomia completa no câncer de endométrio em estágio inicial possa não proporcionar benefício terapêutico, estudos adicionais são necessários para se entender o papel do mapeamento do linfonodo sentinela de modo a orientar a terapia subsequente (cirurgia, radiação e quimioterapia) com menos morbidade.[\[96\]](#) [\[97\]](#) [\[95\]](#)

Reduzir o volume da doença metastática pode aumentar a sobrevida em pacientes cuidadosamente selecionadas, embora não existam dados randomizados para informar essa questão controversa.[\[98\]](#) [\[99\]](#) [\[100\]](#) Relata-se que HAT e SOB profiláticas evitam 100% dos cânceres uterinos em mulheres submetidas à cirurgia redutora de risco de câncer do cólon hereditário sem polipose (HNPCC).[\[55\]](#) [1\[A\]Evidence](#)

A obesidade e as comorbidades deixam as pacientes mais propensas aos riscos e complicações perioperatórios.[\[101\]](#)

## Radioterapia

Historicamente, a radiação era a terapia primária de escolha e, depois, recomendada como tratamento adjuvante pós-operatório para pacientes selecionadas com base em achados patológicos. A radioterapia pré-cirúrgica deixou de ser recomendada, embora possa ser considerada no contexto pré-operatório para doença localmente avançada.[\[102\]](#) [\[103\]](#) Tradicionalmente, a radioterapia pós-operatória consiste em radioterapia por feixe externo (EBRT)[2\[A\]Evidence](#) e/ou braquiterapia de cúpula vaginal.[\[107\]](#) [3\[A\]Evidence](#) Diversos ensaios clínicos recentes abordaram a função da radioterapia pélvica para carcinoma endometrial.[\[73\]](#) [\[91\]](#) [\[109\]](#) [\[104\]](#)



- A radioterapia pode ser indicada no contexto de terapia adjuvante para reduzir o risco de recorrência local ou locorregional (por exemplo, braquiterapia vaginal ou EBRT pélvica).[73] [110] [111]
- A braquiterapia vaginal é considerada para pacientes com doença em estágio inicial de risco intermediário ou alto.[104]
- A EBRT é administrada em pacientes com doença nos estádios IIIA a IIIC e em pacientes selecionadas com doença no estágio IV confinada ao abdome, embora não haja vantagem comprovada em comparação à quimioterapia isolada no que diz respeito à sobrevida.[112] [113] [114] 4[A]Evidence Como as taxas de recorrência pélvica da doença com linfonodos positivos variam de 20% a 50%, a terapia combinada é considerada com frequência.[115]
- Um estudo confirmou que a EBRT está associada a toxicidades tardias relacionadas ao tratamento, incluindo sintomas urinários e intestinais, bem como função física e função cognitiva reduzidas.[105] [106] A EBRT pode aumentar o risco de malignidade secundária, especialmente em pacientes mais jovens.[105] [116] Apesar de sua eficácia na redução de recorrência locorregional, a EBRT deve ser evitada em pacientes com câncer de endométrio de risco baixo e intermediário, já que é preferível a observação ou braquiterapia vaginal, dado o perfil de efeito adverso mais favorável.
- Evidências sugerem que a braquiterapia vaginal está associada a desfechos com menor toxicidade intestinal e melhor qualidade de vida, em comparação com a EBRT, com exceção da disfunção sexual, que parece ser similar para ambas as terapias, mas é um problema mais complexo.[117]
- Radioterapia mais extensa (de campo expandido) e radioterapia abdominal completa podem ser indicadas em pacientes cuidadosamente selecionadas com ou sem doença residual microscópica.[118]
- Pacientes gravemente doentes podem ser tratadas com radioterapia primária com benefício clínico.[119]
- A radioterapia pode ser realizada com intenção paliativa para metástases sintomáticas (metástases cerebrais ou ósseas, dor pélvica ou sangramento).

## Quimioterapia

A função da terapia sistêmica para tumores uterinos está mudando e é controversa.[120] A quimioterapia adjuvante possivelmente aumenta as taxas de sobrevida em 5 anos, mas continua sendo extremamente controversa mesmo em pacientes de alto risco.[83] [121] [122] [123] 5[A]Evidence Há diversos esquemas quimioterápicos. A opção de paclitaxel e carboplatina é preferível em vez da combinação de paclitaxel, doxorrubicina e cisplatina porque ela é equivalente em eficácia, apresenta um perfil de toxicidade melhor e é um padrão aceito no contexto metastático.[124] [125] O benefício parece ser maior em tumores profundamente invasivos de grau 3, e o tratamento é um padrão para tumores com linfonodos positivos.[124] [125] [126] O regime, o calendário e a posologia exatos devem ser determinados individualmente por um especialista em oncologia.

## Tratamento hormonal

A terapia hormonal é recomendada somente para pacientes com tumores recidivados ou inoperáveis que são positivos para o receptor estrogênico/receptor de progesterona (RE/RP).[127] [128] [129] Uma resposta clínica às progestinas é frequentemente relatada em cerca de um terço das pacientes com tumores inoperáveis ou recidiva (15% a 34%), uma taxa de resposta semelhante aos outros agentes, como o tamoxifeno.[127] [129] [130] Os resultados para agonistas do GnRH e medroxiprogesterona oral provavelmente são semelhantes à mais alta taxa de resposta relatada com tamoxifeno alternando

com megestrol (32%).[\[128\]](#) [\[131\]](#) Terapia adjuvante com progestina não é recomendada.[\[132\]](#) [\[133\]](#)  
6[A]Evidence

Tamoxifeno pode ser usado, embora possa ser um fator de risco para câncer de endométrio, em conjunto com progestinas no tratamento de doença recorrente ou incurável. Seu uso aumenta a expressão dos receptores de progesterona, melhorando teoricamente a resposta ao tratamento com progestinas.

## Estádio IA: pacientes de baixo risco

Depois do estadiamento cirúrgico, pacientes com doença de estágio 1A (grau 1-2) apresentam um risco relativamente baixo de recorrência, tanto que a terapia adjuvante geralmente não é justificada.[\[111\]](#) [\[134\]](#)  
[\[135\]](#) 4[A]Evidence

No entanto, pacientes com doença em estágio IA com alguns fatores de risco (isto é, idade >60 anos, presença de invasão do espaço linfovascular [IEL] ou tumor de grau 3) classificadas como sendo de risco intermediário alto podem ser tratadas com radioterapia adjuvante.[\[104\]](#) A braquiterapia vaginal é preferível à radiação pélvica nessas pacientes dado o seu perfil de toxicidade mais favorável e a sua eficácia equivalente em pacientes apropriadamente selecionadas.[\[104\]](#)

O câncer de endométrio às vezes pode se desenvolver em mulheres jovens que ainda desejam engravidar. A cirurgia continua sendo o tratamento primário padrão, mesmo nessas pacientes. Contudo, se elas optarem por preservar a fertilidade após aconselhamento cauteloso, poderão ser tratadas com progestogênios, dos quais o mais popular é o megestrol de baixa dose. Há poucos dados de segurança disponíveis para tratamentos com progestogênios de duração superior a dois anos. O monitoramento agressivo, que inclui histeroscopia com amostragem endometrial a cada 3 a 6 meses, é obrigatório, e essas pacientes devem ser aconselhadas a considerar a histerectomia após a gestação.[\[136\]](#) [\[137\]](#)

## Estádios IB a II: pacientes de risco intermediário (RI)

Essas pacientes podem ser subclassificadas em risco intermediário baixo (RIB) ou risco intermediário alto (RIA) de acordo com a idade e os seguintes fatores de risco:

- Presença de IEL
- Invasão miometrial da metade externa
- Diferenciação moderada a ruim.[\[73\]](#)

1. As pacientes de RIB são classificadas como:

- Idade inferior a 50 anos com 2 ou menos fatores de risco
- Idade entre 50 e 70 anos com menos de 2 fatores de risco
- Idade superior a 70 anos sem fatores de risco.
- Após estadiamento cirúrgico, o risco de recidiva é baixo, de modo que nenhuma terapia adjuvante é necessária.

2. As pacientes de RIA são classificadas como:

- Idade inferior a 50 anos com 3 fatores de risco
- Idade entre 50 e 70 anos com pelo menos 2 fatores de risco
- Idade superior a 70 anos com pelo menos 1 fator de risco.

Depois do estadiamento cirúrgico, o risco de recorrência nas pacientes com RIA é de 26% sem radioterapia adjuvante e 6% com radioterapia.[73] Embora a radiação possa ser administrada nessas pacientes, não existe nenhuma vantagem de sobrevida comprovada.[102] [119] [138] As pacientes com recorrência vaginal que não recebem radioterapia adjuvante podem receber radioterapia de resgate com taxas de sobrevida de 5 anos de 40% a 70%.[139] [140] O sucesso da radioterapia de resgate está relacionado ao grau do tumor, histologia, o local da recorrência (isto é, vaginal versus nodal) e tamanho do tumor.[139] [140] [141] A recorrência vaginal requer radioterapia por feixe externo (EBRT) de resgate, assim como braquiterapia, que pode aumentar as taxas de complicação. As pacientes na categoria de risco intermediário podem fazer braquiterapia vaginal em vez de EBRT.[108]

As pacientes com tumores de grau 3 e invasão miometrial  $\geq 50\%$ , ou pacientes com doença em estágio II, são frequentemente consideradas de alto risco. O papel da quimioterapia e radioterapia adjuvantes nessa população será avaliado nos ensaios clínicos GOG-249 e PORTEC-3 que estão em andamento.

## Estádios III a IV: pacientes de risco alto (RA)

O tratamento multimodal é padrão para pacientes com doença em estágio III (metástase ou extensão da doença fora do útero que envolve a serosa, vagina, ovários/tubas uterinas e/ou linfonodos) e é considerado para pacientes com doença no estágio IV confinada ao abdome (com comprometimento de bexiga, reto ou intestino) e para pacientes com doença em estágio inicial de alto risco. No entanto, a sequência e a programação não estão definidas de maneira ideal. Geralmente, a terapia consiste em cirurgia, seguida por quimioterapia[7A]Evidence e radioterapia de campos envolvidos em uma abordagem sequencial ou “sanduíche”. [112] [142] [143] 8[A]Evidence

Ensaios clínicos randomizados prospectivos futuros (GOG 0258 e PORTEC-3) avaliarão a quimiorradiação concomitante seguida de quimioterapia adjuvante. Existem diversos regimes de quimioterapia. A opção de paclitaxel e carboplatina é preferível em vez da combinação de paclitaxel, doxorrubicina e cisplatina porque ela é equivalente em eficácia e apresenta um perfil de toxicidade melhor.[124] O regime, o calendário e a posologia exatos devem ser determinados individualmente por um especialista em oncologia.

A EBRT de campos envolvidos é administrada em pacientes com doença nos estádios IIIA a IIIC e estágio IV confinada ao abdome, e os campos são adequados a critério do rádio-oncologista responsável pelo tratamento para incluir a pelve com ou sem os linfonodos para-aórticos (EBRT de campos estendidos). Os dados para o uso de quimioterapia e braquiterapia vaginal para doença em estágio avançado são limitados.

A radiação (EBRT ou braquiterapia vaginal) pode ser considerada para pacientes com histologia uterina serosa ou de células claras, embora seu impacto na sobrevida ainda não seja conhecido devido à raridade desses subtipos.

## Doença recorrente ou incurável

A maioria das recorrências ocorre em até 2 anos.[71] Os sinais e sintomas indicativos de recidiva incluem: sangramento vaginal, dor pélvica ou abdominal, tosse persistente, perda de peso não explicada e novos episódios de sintomas neurológicos.

Essas pacientes provavelmente têm metástases de carcinomas de alto grau disseminadas. Os melhores cuidados de suporte envolvem questões físicas, psicológicas, sociais e espirituais. Os desafios

clínicos comuns incluem: dor, náuseas e vômitos, linfedema, sangramento, obstrução (geniturinária e gastrointestinal) e formação de fístulas.[144]


No contexto de uma recorrência vaginal isolada, a radioterapia de resgate, a qual envolve uma combinação de EBRT e braquiterapia, resulta em taxas de sobrevida em 5 anos de 50% a 70%. A radioterapia de resgate para recorrência linfonodal pélvica ou para-aórtica mostrou-se insatisfatória, com taxas de sobrevida na ordem de 10%, embora os avanços no planejamento e administração do tratamento com radiação (por exemplo, radioterapia de intensidade modulada) sejam promissores para a melhora dos desfechos.[145]

A quimioterapia paliativa é recomendada para pacientes que têm tumor negativo para RE/RP.

Pacientes que têm tumor positivo para RE/RP podem ser tratadas com tamoxifeno alternado com medroxiprogesterona.[129] [146] Os inibidores de aromatase, como o letrozol, são cada vez mais considerados como tratamentos válidos, com perfis de efeitos colaterais melhores, com base em extrapolações da literatura de câncer de mama.[147]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
<b>estádio IA sem considerar a preservação da fertilidade</b>		
	<b>1a</b>	<b>cirurgia de estadiamento</b>
	<b>adjunto</b>	<b>braquiterapia vaginal</b>
<b>estádio IA considerando a preservação da fertilidade</b>		
	<b>1a</b>	<b>cirurgia ou aconselhamento cauteloso + terapia de progestina</b>
<b>estádios IB ou II</b>		
	<b>1a</b>	<b>cirurgia de estadiamento</b>
	<b>adjunto</b>	<b>radiação pélvica</b>
	<b>adjunto</b>	<b>quimioterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>braquiterapia vaginal</b>
<b>estágios III ou IV</b>		
	<b>1a</b>	<b>cirurgia de estadiamento + quimioterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>radioterapia</b>

Em curso ( resumo )		
---------------------	--	--

Em curso		( resumo )	
doença recorrente ou incurável			
	1a	cuidados de suporte	
.....■ com doença isolada e sintomática	adjunto	radioterapia e/ou ressecção cirúrgica	
.....■ com tumor negativo para receptor estrogênico/ receptor de progesterona (RE/RP)	adjunto	quimioterapia paliativa	
.....■ com tumor positivo para receptor estrogênico/ receptor de progesterona (RE/RP)	adjunto	terapia hormonal com progestogênio ou inibidor de aromatase	

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**estádio IA sem considerar a preservação da fertilidade**

#### 1a **cirurgia de estadiamento**

- » A cirurgia é o componente mais importante do tratamento de doenças possivelmente curáveis.
- » A cirurgia padrão requer histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) e dissecação do linfonodo.[71]
- » A cirurgia primária pode ser realizada usando laparotomia aberta, laparoscopia padrão ou laparoscopia robótica, com desfechos equivalentes e menor morbidade com as duas últimas modalidades.[148] [149] [150] [151]
- » Há uma polêmica cada vez maior acerca da eficácia da linfadenectomia pélvica sistemática. Nunca foi demonstrado que a linfadenectomia de rotina tenha qualquer benefício terapêutico em caso de câncer de endométrio, e alguns dados mais recentes questionam o benefício de adicionar esse procedimento com histerectomia e SOB como manejo cirúrgico primário para todos os casos de câncer de endométrio.[152] Ensaio prospectivos não conseguiram mostrar benefícios em mulheres randomizadas para linfadenectomia em comparação às incluídas em braços do estudo em que a linfadenectomia não foi realizada.[152] [153] Biópsia do linfonodo sentinela é uma nova técnica promissora para estadiamento e para conduzir terapia adjuvante com índices menores de morbidade.[95]
- » A obesidade e as comorbidades deixam as pacientes mais propensas aos riscos e complicações perioperatórios.[101]

#### adjunto **braquiterapia vaginal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » As pacientes com doença em estágio IA com determinados fatores de risco (isto é, idade >60 anos, presença de invasão do espaço linfovascular [IEL] ou tumor de grau 3) são classificadas como sendo de risco intermediário alto e podem ser tratadas com radioterapia adjuvante.[104] [117]

## Agudo

» Existem cada vez mais evidências de que o uso da braquiterapia vaginal pode diminuir com sucesso as recorrências vaginais, com toxicidade mínima. Evidências sugerem que a braquiterapia vaginal está associada a desfechos com menor toxicidade intestinal e melhor qualidade de vida, em comparação com a EBRT, com exceção da disfunção sexual, que parece ser similar para ambas as terapias, mas é um problema mais complexo. Pacientes na categoria de risco intermediário agora podem fazer braquiterapia vaginal em vez de EBRT.<sup>[104] [117] 3[A]</sup><sup>Evidence</sup> Em mulheres mais jovens (<60 anos), a radiação pélvica por feixe externo deve ser considerada com muito cuidado em pacientes com risco intermediário, dado o aumento do risco de câncer secundário.<sup>[116]</sup>

### estádio IA considerando a preservação da fertilidade

#### 1a **cirurgia ou aconselhamento cauteloso + terapia de progestina**

##### Opções primárias

##### » megestrol

» O câncer de endométrio às vezes pode se desenvolver em mulheres jovens que ainda desejam engravidar. A cirurgia continua sendo o tratamento primário padrão, mesmo nessas pacientes. Contudo, se elas optarem por preservar a fertilidade após aconselhamento cauteloso, poderão ser tratadas com progestogênios, dos quais o mais popular é o megestrol de baixa dose. Há poucos dados de segurança disponíveis para tratamentos com progestogênios de duração superior a dois anos. O monitoramento agressivo, que inclui histeroscopia com amostragem endometrial a cada 3 a 6 meses, é obrigatório, e essas pacientes devem ser aconselhadas a considerar a histerectomia após a gestação.<sup>[136] [137]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

### estádios IB ou II

#### 1a **cirurgia de estadiamento**

» A cirurgia é o componente mais importante do tratamento de doenças possivelmente curáveis.



## Agudo

» A cirurgia padrão requer histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) e dissecação do linfonodo.[71]

» A cirurgia primária pode ser realizada como uma laparotomia aberta, como laparoscopia ou laparoscopia robótica, com desfechos equivalentes e menor morbidade com as duas últimas modalidades.[148] [149] [150] [151]

» Há uma polêmica cada vez maior sobre a necessidade da linfadenectomia pélvica sistemática. Nunca foi demonstrado que a linfadenectomia de rotina tenha qualquer benefício terapêutico em caso de câncer de endométrio, e alguns dados mais recentes questionam o benefício de adicionar esse procedimento com histerectomia e SOB como manejo cirúrgico primário para todos os casos de câncer de endométrio.[152] Ensaios prospectivos não conseguiram mostrar benefícios em mulheres randomizadas para linfadenectomia em comparação às incluídas em braços do estudo em que a linfadenectomia não foi realizada.[152] [153] Biópsia do linfonodo sentinela é uma nova técnica promissora para estadiamento e para conduzir terapia adjuvante com índices menores de morbidade.[95]

» A obesidade e as comorbidades deixam as pacientes mais propensas aos riscos e complicações perioperatórios.[101]

### adjunto radiação pélvica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radiação pélvica geralmente é recomendada para os estádios IB a II (risco intermediário alto), apesar de não existir nenhuma vantagem de sobrevida comprovada. Ela também é recomendada para algumas pacientes que não se enquadram na definição rigorosa de risco intermediário. Isso inclui pacientes com tumores de grau 3 e invasão miometrial  $\geq 50\%$ , ou pacientes com doença em estágio II.[73] [102] [119] [154] [155] 9[A]Evidence

### adjunto quimioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» paclitaxel

-e-

» carboplatina

## Agudo

## Opções secundárias

- » paclitaxel
- e-
- » doxorrubicina
- e-
- » cisplatina

» O papel da quimioterapia adjuvante para doença de alto risco em estágio inicial permanece controverso. Existem diversos regimes de quimioterapia. A opção de paclitaxel e carboplatina é preferível em vez da combinação de paclitaxel, doxorrubicina e cisplatina porque ela é equivalente em eficácia e apresenta um perfil de toxicidade melhor.[124]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

adjunto **braquiterapia vaginal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Existem cada vez mais evidências de que o uso da braquiterapia vaginal pode diminuir com sucesso as recorrências vaginais, com toxicidade mínima. Evidências sugerem que a braquiterapia vaginal está associada a desfechos com menor toxicidade intestinal e melhor qualidade de vida, em comparação com a EBRT, com exceção da disfunção sexual, que parece ser similar para ambas as terapias, mas é um problema mais complexo. Pacientes na categoria de risco intermediário agora podem fazer braquiterapia vaginal em vez de EBRT.[104] [117] 3[A]Evidence Em mulheres mais jovens (<60 anos), a radiação pélvica por feixe externo deve ser considerada com muito cuidado em pacientes com risco intermediário, dado o aumento do risco de câncer secundário.[116]

## estágios III ou IV

estágios III ou IV

1a

**cirurgia de estadiamento + quimioterapia**

## Opções primárias

- » cirurgia de estadiamento

--E--

- » paclitaxel
- e-
- » carboplatina

## Opções secundárias

## Agudo

» cirurgia de estadiamento

--E--

» paclitaxel

-e-

» doxorubicina

-e-

» cisplatina

» Os tratamentos multimodais são padrão para essas pacientes, mas a sequência e programação não são bem definidas.

» Geralmente, a terapia consiste em cirurgia, seguida por quimioterapia [7\[A\]Evidence](#) e radioterapia dos campos envolvidos. [\[112\]](#) [\[139\]](#) [\[142\]](#) [\[143\]](#) [8\[A\]Evidence](#)

» Quimiorradioterapia concomitante seguida por quimioterapia está sendo avaliada em ensaios clínicos prospectivos de fase 3. Existem diversos regimes de quimioterapia. A opção de paclitaxel e carboplatina é preferível em vez da combinação de paclitaxel, doxorubicina e cisplatina porque ela é equivalente em eficácia e apresenta um perfil de toxicidade melhor. [\[156\]](#)

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

■ alto risco

adjunto

radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Ao final da quimioterapia, algumas pacientes recebem radioterapia pélvica, geralmente começando em até 35 dias após o último ciclo de quimioterapia.

» A EBRT é administrada em pacientes com doença nos estádios IIIA a IIIC e estágio IV confinada ao abdome. O campo de tratamento da EBRT é definido pelo rádio-oncologista responsável de acordo com a pelve com ou sem os linfonodos para-aórticos. A braquiterapia vaginal isolada ou como um reforço após radioterapia pélvica não foi avaliada prospectivamente para doença de estágio avançado. [\[157\]](#)

» A radiação (EBRT ou braquiterapia vaginal) pode ser considerada para pacientes com histologia serosa e de células claras, embora seu impacto na sobrevida não esteja claro.

## Em curso

## Em curso

## doença recorrente ou incurável

doença recorrente ou incurável	1a	<b>cuidados de suporte</b> <p>» Os cuidados de suporte envolvem questões físicas, psicológicas, sociais e espirituais.</p> <p>» Os desafios clínicos comuns incluem dor, náuseas e vômitos, linfedema, sangramento, obstrução (genit urinária e gastrointestinal) e fístulas.[144]</p>
■ com doença isolada e sintomática	adjunto	<b>radioterapia e/ou ressecção cirúrgica</b> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A radioterapia e/ou a ressecção cirúrgica serão consideradas se a recorrência for isolada e sintomática.</p>
■ com tumor negativo para receptor estrogênico/ receptor de progesterona (RE/RP)	adjunto	<b>quimioterapia paliativa</b> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» paclitaxel -e- » carboplatina</p> <p><b>Opções secundárias</b></p> <p>» paclitaxel -e- » doxorubicina -e- » cisplatina</p> <p>» A quimioterapia paliativa pode ser recomendada para essas pacientes.7[A]Evidence</p> <p>» A opção de paclitaxel e carboplatina é preferível em vez da combinação de paclitaxel, doxorubicina e cisplatina porque ela é equivalente em eficácia e apresenta um perfil de toxicidade melhor.[124]</p> <p>» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.</p>
■ com tumor positivo para receptor estrogênico/ receptor de progesterona (RE/RP)	adjunto	<b>terapia hormonal com progestogênio ou inibidor de aromatase</b> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p><b>Opções primárias</b></p>

## Em curso

» tamoxifeno

ou

» megestrol

ou

» medroxiprogesterona

ou

» leuprorrelina

ou

» letrozol

» Uma resposta clínica às progestinas é frequentemente relatada em cerca de um terço das pacientes com tumores inoperáveis ou recidiva (15% a 34%), uma taxa de resposta semelhante aos outros agentes, como o tamoxifeno.<sup>[127] [130]</sup>

» Os resultados para agonistas do GnRH e medroxiprogesterona oral provavelmente são semelhantes à mais alta taxa de resposta relatada com tamoxifeno alternando com megestrol (32%).<sup>[128] [129] [131]</sup>

» Os inibidores de aromatase, como o letrozol, são cada vez mais considerados como tratamentos válidos, com perfis de efeitos colaterais melhores, com base em extrapolações da literatura de câncer de mama.<sup>[147]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

## Novidades

### Genotipagem do tumor

Até o momento, as decisões clínicas não refletem a ploidia e a presença de mutações de KRAS ou TP53, ou a amplificação do HER2/neu, mas estima-se que a impressão digital molecular dos tumores esteja associada à melhor estratificação de riscos e ela pode direcionar ou segmentar a terapia em um futuro próximo.[158] O Cancer Genome Atlas (TCGA) publicou uma nova classificação para o câncer de endométrio com base na caracterização molecular de alto rendimento. Quatro subtipos de câncer de endométrio foram descritos: ultramutado por polimerase (POLE), hipermutado por instabilidade de microssatélite, baixo número de cópias e alto número de cópias.[159] Os autores constataram que os tumores endometrioides se caracterizavam por poucas alterações no número de cópias, mutações escassas no TP53 e mutações frequentes no PTEN e KRAS, enquanto um subconjunto seroso e pequeno de tumores endometrioides apresentou mutações frequentes no TP53, alterações extensas no número de cópias e poucas mudanças na metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA). É interessante observar que havia características genômicas compartilhadas entre os subtipos de câncer de endométrio e câncer de ovário seroso, câncer de mama do tipo basal e câncer colorretal. As mutações no PIK3CA e AKT e suas vias de sinalização associadas são novos alvos promissores.[160] [161]

### Imunoterapia

Novos agentes que modulam pontos de checagem imunes, como o pembrolizumabe, um inibidor de ponto de checagem imune anti-PD-1 (morte programada 1), estão se mostrando promissores em tumores com deficiência de reparo de erro de pareamento e podem ser adequados a um subconjunto de cânceres de endométrio.[162]

### Terapias paliativas

O Gynecologic Oncology Group (GOG) e outros grupos realizaram muitos ensaios clínicos de fase III para identificar agentes citotóxicos ativos em câncer de endométrio; nenhum é padrão.[8] [31] [112] HER-2/neu e a angiogênese desempenham funções importantes no câncer de endométrio avançado agressivo, e tratamentos como bevacizumabe estão atualmente em investigação ou sendo adicionados à opção de "medicamento preferido" na National Comprehensive Cancer Network.

## Recomendações

### Monitoramento

O objetivo do monitoramento é detectar a recidiva assim que ela ocorre; no entanto, não existem evidências de que isto afete a sobrevida e pode piorar a ansiedade e levar a investigações caras e tratamento excessivo. O acompanhamento clínico deve se concentrar nos sinais e sintomas indicativos de recidiva, como sangramento vaginal, dor pélvica ou abdominal, tosse persistente, perda de peso não explicada e sintomas neurológicos de início recente.

O médico pode usar a seguinte programação para acompanhamento:

- Exame físico a cada 3 a 6 meses por 2 anos e, depois, anualmente.
- Citologia vaginal, CA-125 (antígeno oncofetal) sérico e radiografia torácica anuais não têm nenhuma função comprovada.<sup>[158]</sup>

### Instruções ao paciente

As pacientes devem ser bem informadas sobre os sintomas e sinais que podem indicar recidiva para que possam consultar o médico caso os mesmos ocorram no intervalo entre as consultas de acompanhamento regulares.

Esses sintomas e sinais incluem: sangramento ou corrimento vaginal não explicado, detecção de uma massa, distensão abdominal, dor persistente (especialmente no abdome ou na região pélvica), fadiga, diarreia, náusea ou vômitos, tosse persistente, inchaço ou perda de peso e novos episódios de sintomas neurológicos. O período de monitoramento máximo está nos primeiros 2 anos após o diagnóstico primário e tratamento, durante o qual ocorre a maioria das recidivas.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>instabilidade da bexiga após cirurgia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>As pacientes podem ter dor na bexiga, incontinência, urgência, hematúria ou sintomas de cistite.</p> <p>Geralmente, é um complexo de instabilidade e denervação.</p> <p>A cirurgia com preservação nervosa está sendo investigada e pode ser uma das vantagens da cirurgia robótica.</p>		
<b>estenose, atrofia e fibrose vaginal após a radioterapia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Consequências tardias da radiação.</p> <p>A manutenção da patência vaginal com dilataadores vaginais durante a radioterapia é importante, não só para preservar a função sexual, mas também para permitir exames pélvicos adequados de acompanhamento.<sup>[144]</sup></p>		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>disfunção sexual em longo prazo após o tratamento</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Ocorre em aproximadamente 25% das pacientes.<sup>[144]</sup></p> <p>A conscientização e o aconselhamento da paciente (de preferência envolvendo os dois parceiros) são componentes muito importantes do tratamento da disfunção sexual.</p> <p>As abordagens farmacológicas incluem estrogênios tópicos e testosterona transcutânea.</p>		
<b>disseminação local ou distante</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os seguintes padrões de disseminação da doença podem ocorrer em mulheres com câncer de endométrio: local, envolvendo a vagina, linfático (linfonodos pélvicos, para-aórticos ou inguinais), hematogênico (pulmões, ossos, fígado, adrenais, cérebro), transcelômico para a bexiga e o intestino.<sup>[71]</sup></p>		
<b>linfedema</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>O edema de membros inferiores pode ocorrer depois da linfadenectomia com ou sem radioterapia.</p> <p>Geralmente descartado, mas comum, desfigurante e comprometedor.</p>		
<b>toxicidade associada à quimioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Manifestação e previsibilidade variáveis; as pacientes podem apresentar erupção cutânea, náuseas, queda de cabelo, úlceras orais, perda de peso, dor gastrointestinal, sangramento, diarreia ou neuropatia periférica.<sup>[164]</sup></p>		
<b>fístula do intestino ou da bexiga após radioterapia</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A incontinência é uma consequência tardia devastadora da radiação e normalmente requer desvio cirúrgico (isto é, colostomia, urostomia), pois a reconstrução primária pode ser difícil em virtude da má cicatrização do tecido.<sup>[144]</sup></p>		

## Prognóstico

### Sobrevida de 5 anos

A taxa de sobrevida de 5 anos para todos os tipos e graus de adenocarcinoma endometrial, depois do tratamento, é:<sup>[163]</sup>

- 75% a 95% para o estágio I
- 70% para o estágio II
- 50% a 60% para o estágio III
- 5% a 15% para o estágio IV.

O grau e o estágio são importantes. Para o adenocarcinoma endometrial endometriode de estágio I, as taxas de sobrevida de 5 anos para carcinoma endometrial de grau 1, 2 e 3 são 92%, 87% e 74%, respectivamente.<sup>[71]</sup>

Como o câncer de endométrio geralmente é diagnosticado nos estádios iniciais (70% a 75% dos casos estão no estágio I no momento do diagnóstico; 10% a 15% no estágio II e 10% a 15% no estágio III ou IV), existe um desfecho provável melhor de câncer de endométrio que de outros tipos de cânceres ginecológicos, como câncer cervical ou de ovário.[71]

## Recorrência

Entre os casos de recorrência, 85% dos casos de adenocarcinoma endometrial recorrem nos primeiros 2 anos.[71] As recorrências de doença em estágio inicial ocorrem no manguito vaginal e na pelve.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

#### Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

### América do Norte

#### ACR appropriateness criteria: pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2013

#### Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer

**Publicado por:** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

**Última publicação em:**  
2013

#### Asymptomatic endometrial thickening

**Publicado por:** Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

**Última publicação em:**  
2010

### Oceania

#### Abnormal vaginal bleeding in pre-, peri- and post-menopausal women: a diagnostic guide for general practitioners and gynaecologists

**Publicado por:** Cancer Australia

**Última publicação em:**  
2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Management of endometrial hyperplasia

**Publicado por:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**Última publicação em:**  
2016

#### Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

#### Laparoscopic hysterectomy (including laparoscopic total hysterectomy and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy) for endometrial cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2010

#### Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2016

#### Practice bulletin: endometrial cancer

**Publicado por:** American College of Obstetricians and Gynecologists;  
Society of Gynecologic Oncology

**Última publicação em:**  
2015

#### Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I and part II

**Publicado por:** Society of Gynecologic Oncology

**Última publicação em:**  
2014

#### The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline

**Publicado por:** American Society for Radiation Oncology

**Última publicação em:**  
2014

## Asia

### Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit

**Publicado por:** Asian Oncology Summit

**Última publicação em:**  
2009

## Nível de evidência

1. Prevenção: existem evidências de alta qualidade de que a histerectomia profilática e a salpingo-ooforectomia bilateral evitam 100% dos cânceres uterinos em mulheres submetidas à cirurgia redutora de risco de câncer do cólon hereditário sem polipose (HNPCC). A necessidade de cirurgia deve ser definida antes dos 50 anos em sujeitos com uma história familiar significativa.[\[55\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que, em pacientes com câncer de endométrio em estágio I com alto risco de recorrência, a radioterapia por feixe externo (EBRT) adjuvante após a cirurgia reduz o risco de recidiva local regional sem um benefício de sobrevida associado. A braquiterapia é efetiva como EBRT em assegurar o controle vaginal com menos efeitos colaterais gastrointestinais (GOG-99, PORTEC-1, PORTEC-2).[\[73\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) [\[106\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que não há nenhuma vantagem significativa de sobrevida para a radioterapia por feixe externo (EBRT) em mulheres com doença de baixo risco e morbidade para cirurgia. A braquiterapia vaginal (BTV) é eficaz na prevenção de recidiva vaginal. As pacientes relataram melhor qualidade de vida após BTV que depois de EBRT (ensaio PORTEC-2).[\[108\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que a radioterapia pós-operatória em carcinoma endometrial em estágio 1 (em comparação com a ausência de tratamento adicional) reduz a recidiva regional local, mas não afeta a sobrevida global. A radioterapia aumenta a morbidade relacionada ao tratamento. A radioterapia pós-operatória não é indicada em pacientes com carcinoma endometrial em estágio 1 com menos de 60 anos e em pacientes com tumores de grau 2 com invasão superficial (ensaio clínico PORTEC-1).[\[111\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que a adição de cisplatina à doxorrubicina no carcinoma endometrial avançado melhora a sobrevida livre de progressão com impacto insignificante na sobrevida global e com aumento da toxicidade.[\[121\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
6. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que a sobrevida global não melhora com a terapia de progestogênio adjuvante para mulheres com doença de alto risco e que a mortalidade global pode ser afetada adversamente.[\[132\]](#)

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

7. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que a quimioterapia com doxorrubicina/cisplatina melhora a sobrevida livre de progressão em mulheres com carcinoma endometrial em estágio III ou IV e doença residual pós-operatória, e que a quimioterapia melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em comparação com a radioterapia abdominal completa.[112]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

8. Sobrevida: existem evidências de alta qualidade de que, em grupos de pacientes com recidiva vaginal e sem radioterapia prévia, a radioterapia pélvica é um tratamento de resgate efetivo com taxas de sobrevida de 5 anos na ordem de 40% a 70%.[139] [140]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

9. Recorrência: existem evidências de alta qualidade de que a radioterapia pélvica pós-operatória adjuvante em carcinoma endometrial de risco intermediário em estágio inicial [estádio I] (quando comparada com a ausência de tratamento adicional), diminui o risco de recorrência, mas deve ser limitada às pacientes cujos fatores de risco se enquadram na definição de risco intermediário alto (ensaio clínico 99 do Gynecologic Oncology Group [GOG]).[73]

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.



## Artigos principais

- Tavassoeli FA, Devilee P. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs: IARC WHO classification of tumours, No 4. Washington, DC: IARC Press WHO; 2003.
- McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007;106:16-22.
- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491-505.
- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer - results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46:2422-2431.
- Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2012;48:1147-1153.
- Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48:1638-1648.

## Referências

1. Tavassoeli FA, Devilee P. Pathology and genetics tumours of the breast and female genital organs: IARC WHO classification of tumours, No 4. Washington, DC: IARC Press WHO; 2003.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014.
3. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2004;11:117-142.
4. Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, et al. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1519-1530.
5. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:6422-6430. [Texto completo](#)
6. Hoffman K, Nekhlyudov L, Deligdisch L. Endometrial carcinoma in elderly women. *Gynecol Oncol*. 1995;58:198-201.
7. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75:81-86.

8. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2007;106:16-22.
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15:10-17.
10. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, et al. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res.* 2005;322:353-361.
11. Santin AD. HER2/neu overexpression: has the Achilles' heel of uterine serous papillary carcinoma been exposed? *Gynecol Oncol.* 2003;88:263-265.
12. Kong D, Suzuki A, Zou TT, et al. PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nat Genet.* 1997;17:143-144.
13. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, et al. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res.* 1997;57:4736-4738. [Texto completo](#)
14. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;88:814-824.
15. Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, et al. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol.* 1994;25:1075-1083.
16. Rolitsky CD, Theil KS, McGaughy VR, et al. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:138-143.
17. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, et al. Determination of HER2/neu status in uterine serous papillary carcinoma: comparative analysis of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Gynecol Oncol.* 2005;98:24-30.
18. Slomovitz BM, Broaddus RR, Burke TW, et al. Her-2/neu overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:3126-3132. [Texto completo](#)
19. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;47:179-185.
20. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;101:470-475.
21. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105:575-580.
22. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol.* 2001;45:555-560.
23. Eddy GL, Wojtowycz MA, Piraino PS, et al. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy: utility and prognostic importance. *Obstet Gynecol.* 1997;90:999-1003.

24. World Cancer Research Fund International. Endometrial cancer (cancer of the lining of the womb) statistics. 2015. <http://www.wcrf.org> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
25. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. 2016. <http://www.cancer.org/> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
26. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results (SEER). <http://www.seer.cancer.gov> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
27. Baekelandt MM, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 4):iv29-iv31. [Texto completo](#)
28. Horn LC, Meinel A, Handzel R, et al. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12:231-232.
29. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403.
30. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008;21:591-598. [Texto completo](#)
31. Modesitt SC, Tian C, Kryscio R, et al. Impact of body mass index on treatment outcomes in endometrial cancer patients receiving doxorubicin and cisplatin: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2007;105:59-65.
32. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38. [Texto completo](#)
33. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335:1134. [Texto completo](#)
34. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer*. 2004;40:90-95.
35. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of Lynch II syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5158-5164.
36. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1358-1365. [Texto completo](#)
37. Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, et al. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1296-1301.
38. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:924-930. [Texto completo](#)

39. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, et al. Role of K-ras and PTEN in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11:24-26.
40. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2005;114:996-1001. [Texto completo](#)
41. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet*. 1998;351:36.
42. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol*. 1995;26:1260-1267.
43. Peiró G, Mayr D, Hillemanns P, et al. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol*. 2004;17:227-287. [Texto completo](#)
44. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Uterine papillary serous cancer: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012;127:651-661.
45. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1127-1135. [Texto completo](#)
46. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of endometrial hyperplasia. February 2016. <https://www.rcog.org.uk> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
47. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106:812-819. [Texto completo](#)
48. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993;11:485-490.
49. Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, et al. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol*. 2006;101:322-326.
50. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10:400-408.
51. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75:141-149.
52. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27:1327-1331. [Texto completo](#)
53. Liu JR, Conaway M, Rodriguez GC, et al. Relationship between race and interval to treatment in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1995;86:486-490.

54. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2007;107:159-162.
55. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:261-269. [Texto completo](#)
56. National Institute for Health and Care Excellence. Suspected cancer: recognition and referral. June 2015. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
57. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:701-708.
58. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81:3511-3517.
59. Jones DE, Creasman WT, Dombroski RA, et al. Evaluation of the atypical Pap smear. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:544-549.
60. Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, et al. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:31-34.
61. Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2009;115:325-328.
62. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:133-136.
63. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, et al. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG.* 2006;113:502-510.
64. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1488-1494.
65. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: abnormal vaginal bleeding. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
66. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1995;86:38-42.
67. Huang GS, Gebb JS, Einstein, MH, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:243.e1-e5.
68. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. 2013. <http://www.acr.org/> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)

69. Renaud MC, Le T, Bentley J, et al; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:380-383. [Texto completo](#)
70. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* 1999;212:711-718. [Texto completo](#)
71. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366:491-505.
72. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, et al. Uterine cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:438-462.
73. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:744-751.
74. Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion: hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. Number 234, May 2000 (replaces number 126, August 1993). *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73:283-284.
75. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:437-444.
76. Demirkiran F, Arvas M, Erkun E, et al. The prognostic significance of cervico-vaginal cytology in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995;16:403-409.
77. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol.* 2006;103:709-713.
78. Fiorelli JL, Herzog TJ, Wright JD. Current treatment strategies for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:1149-1157.
79. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer - results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46:2422-2431.
80. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD003916. [Texto completo](#)
81. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1987;60:2035-2041.
82. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40:55-65.
83. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin plus cisplatin versus doxorubicin plus 24-h paclitaxel plus filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol.* 2004;15:1173-1178. [Texto completo](#)



84. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Analysis of FIGO Stage IIIC endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2001;81:273-278.
85. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms. <http://www.nccn.org> (last accessed 2 September 2016). [Texto completo](#)
86. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Role of laparoscopic hysterectomy in the management of endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:337-344.
87. Zhang H, Cui J, Jia L, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;116:185-191.
88. Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2012;48:1147-1153.
89. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:695-700. [Texto completo](#)
90. Gaia G, Holloway RW, Santoro L, et al. Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1422-1431.
91. Orton J, Blake P. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 trial: 2007 meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). *J Clin Oncol.* 2007;25:5504.
92. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11-18.
93. Giede C, Le T, Power P, et al; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guideline Committee. The role of surgery in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:370-374. [Texto completo](#)
94. Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR. Lymphatic mapping in endometrial cancer: a literature review of current techniques and results. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1163-1168.
95. Frost JA, Webster KE, Bryant A, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD007585. [Texto completo](#)
96. Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:327-334.
97. Desai PH, Hughes P, Tobias DH, et al. Accuracy of robotic sentinel lymph node detection (RSLND) for patients with endometrial cancer (EC). *Gynecol Oncol.* 2014;135:196-200.
98. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, et al. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:664-672.



99. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, et al. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1997;67:56-60.
100. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol.* 2000;78:85-91.
101. Badger C, Preston N, Seers K, et al. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003141.
102. Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol.* 2003;42:557-561.
103. Vargo JA, Boisen MM, Comerici JT, et al. Neoadjuvant radiotherapy with or without chemotherapy followed by extrafascial hysterectomy for locally advanced endometrial cancer clinically extending to the cervix or parametria. *Gynecol Oncol.* 2014;135:190-195.
104. Nout RA, Smit VT, 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. *Lancet.* 2010;375:816-823.
105. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e631-e638.
106. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1692-1700. [Texto completo](#)
107. DeLaney T, Penson R. Radiotherapy and post-surgical management of endometrial cancer. In: Berkowitz RS, ed. *Endometrial cancer.* Hamilton, Canada: BC Decker; 2004:106-126.
108. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:LBA5503.
109. Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynaecol Oncol.* 2004;92:740-743.
110. Kupets R, Le T, Bentley J, et al; SOGC-GOC-SCC Policy and Practice Guidelines Committee. The role of adjuvant therapy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:375-379. [Texto completo](#)
111. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1404-1411.
112. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:36-44. [Texto completo](#)

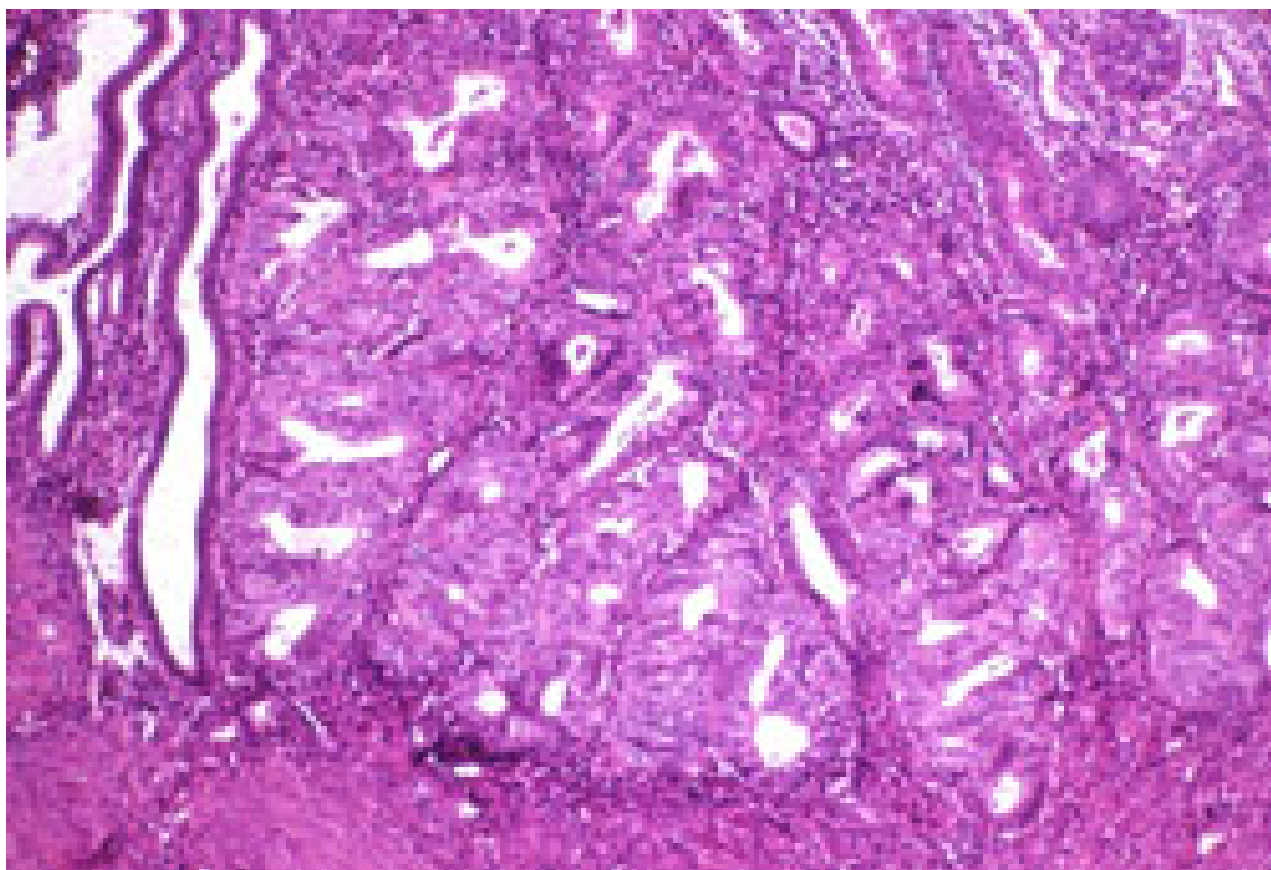
113. Maggi R, Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;95:266-271. [Texto completo](#)
114. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2008;108:226-233.
115. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, et al. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1145-1153.
116. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3951-3956. [Texto completo](#)
117. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2012;48:1638-1648.
118. Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, et al. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage IIIC endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1154-1160.
119. Lanciano RM, Curran WJ, Jr., Greven KM, et al. Influence of grade, histologic subtype, and timing of radiotherapy on outcome among patients with stage II carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 1990;39:368-373.
120. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD010681. [Texto completo](#)
121. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3902-3908. [Texto completo](#)
122. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(10):CD003175. [Texto completo](#)
123. Tangjitgamol S, See HT, Kavanagh J. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:885-895.
124. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2159-2166. [Texto completo](#)
125. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol*. 2007;18:409-420. [Texto completo](#)
126. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387:1094-1108.

127. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2001;19:364-367.
128. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1736-1744.
129. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:10-14.
130. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:964-978.
131. Polyzos NP, Pavlidis N, Paraskevaidis E, et al. Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: an overview of survival data. *Eur J Cancer*. 2006;42:319-326.
132. Lentz SS. Endocrine therapy of endometrial cancer. *Cancer Treat Res*. 1998;94:89-106.
133. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD001040. [Texto completo](#)
134. Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:873-878.
135. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4:137-144. [Texto completo](#)
136. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;125:477-482.
137. Baker JO. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012;125:263-270.
138. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1625-1634. [Texto completo](#)
139. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003;89:201-209.
140. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1366-1372.

141. Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes following 3D image-guided brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131:586-592.
142. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2009;112:543-552.
143. Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101:158-167.
144. Penson RT, Wenzel LB, Vergote I, et al. Quality of life considerations in gynecologic cancer: FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95(suppl 1):S247-57.
145. Ho JC, Allen PK, Jhingran A, et al. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol*. 2015;139:40-46.
146. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:4-9.
147. Sjoquist KM, Martyn J, Edmondson RJ, et al. The role of hormonal therapy in gynecological cancers-current status and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:1328-1333.
148. Lin F, Zhang QJ, Zheng FY, et al. Laparoscopically assisted versus open surgery for endometrial cancer - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1315-1325.
149. Palomba S, Falbo A, Mocchiari R, et al. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol*. 2009;112:415-421.
150. de la Orden SG, Reza MM, Blasco JA, et al. Laparoscopic hysterectomy in the treatment of endometrial cancer: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15:395-401.
151. Ju W, Myung SK, Kim Y, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:400-406.
152. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125-136. [Texto completo](#)
153. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707-16.
154. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. 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;373:137-146. [Texto completo](#)
155. Kong A, Simera I, Collingwood M, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2007;18:1595-1604. [Texto completo](#)

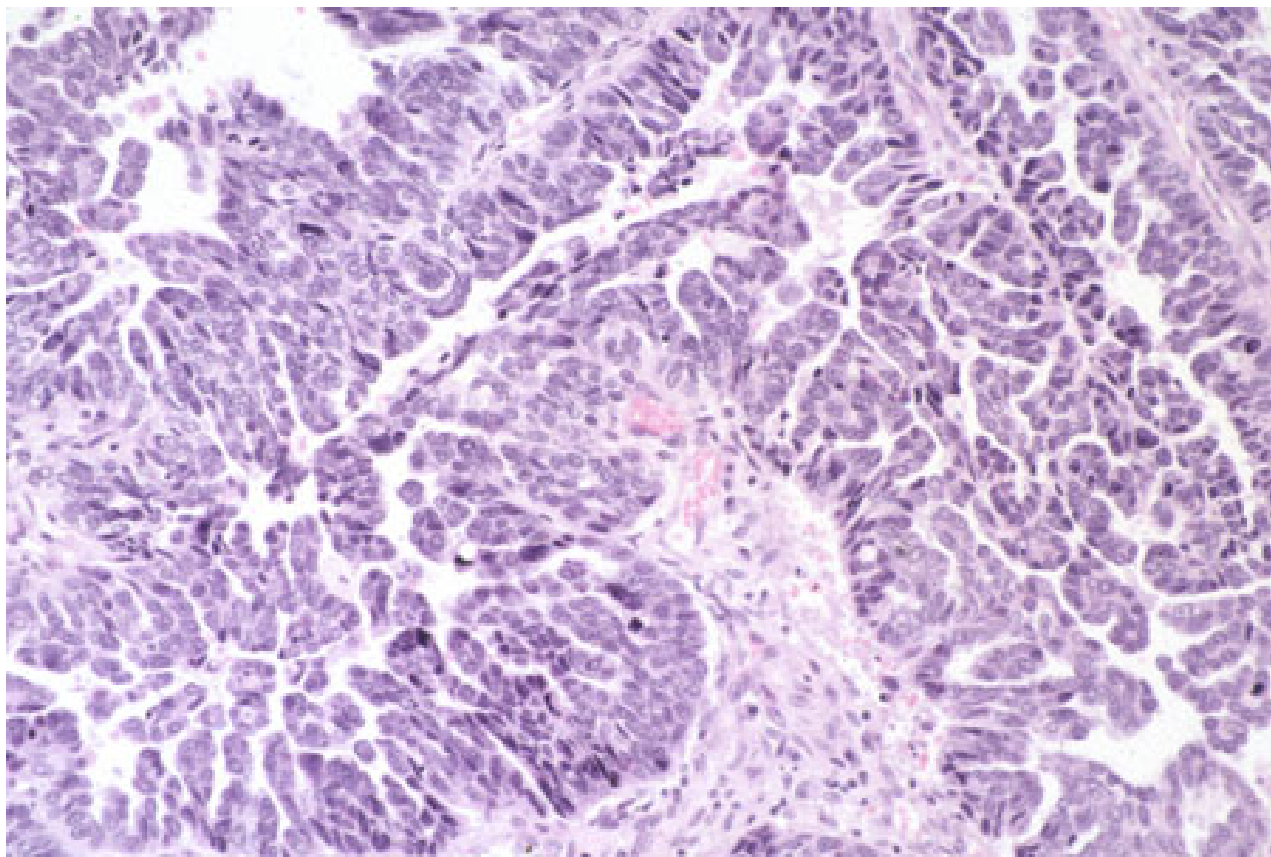
156. Miller D, Filiaci V, Gelming G, et al. Late-breaking abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2012;125:771-773.
157. Duska LR, Berkowitz R, Matulonis U, et al. A pilot trial of TAC (paclitaxel, doxorubicin, and carboplatin) chemotherapy with filgastrim (r-metHuG-CSF) support followed by radiotherapy in patients with "high-risk" endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96:198-203.
158. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101:520-529. [Texto completo](#)
159. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497:67-73. [Texto completo](#)
160. Naumann RW. The role of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway in the development and treatment of uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123:411-420.
161. Myers AP, Cantley LC. Targeting a common collaborator in cancer development. *Sci Transl Med.* 2010;2:48ps45.
162. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-2520.
163. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC cancer staging manual.* New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
164. Cella D, Huang H, Homesley HD, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: results from GOG 184. *Gynecol Oncol.* 2010;119:538-542.
165. Vergote I, Kjaerstad K, Abeler V, et al. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer.* 1989;64:1011-1016.
166. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:587-592. [Texto completo](#)

## Imagens



*Figura 1: Subtipo histológico: adenocarcinoma endometrial endometriode. O subtipo mais comum. Diagnosticado em dilatação e curetagem em uma paciente que apresenta sangramento pós-menopausa. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

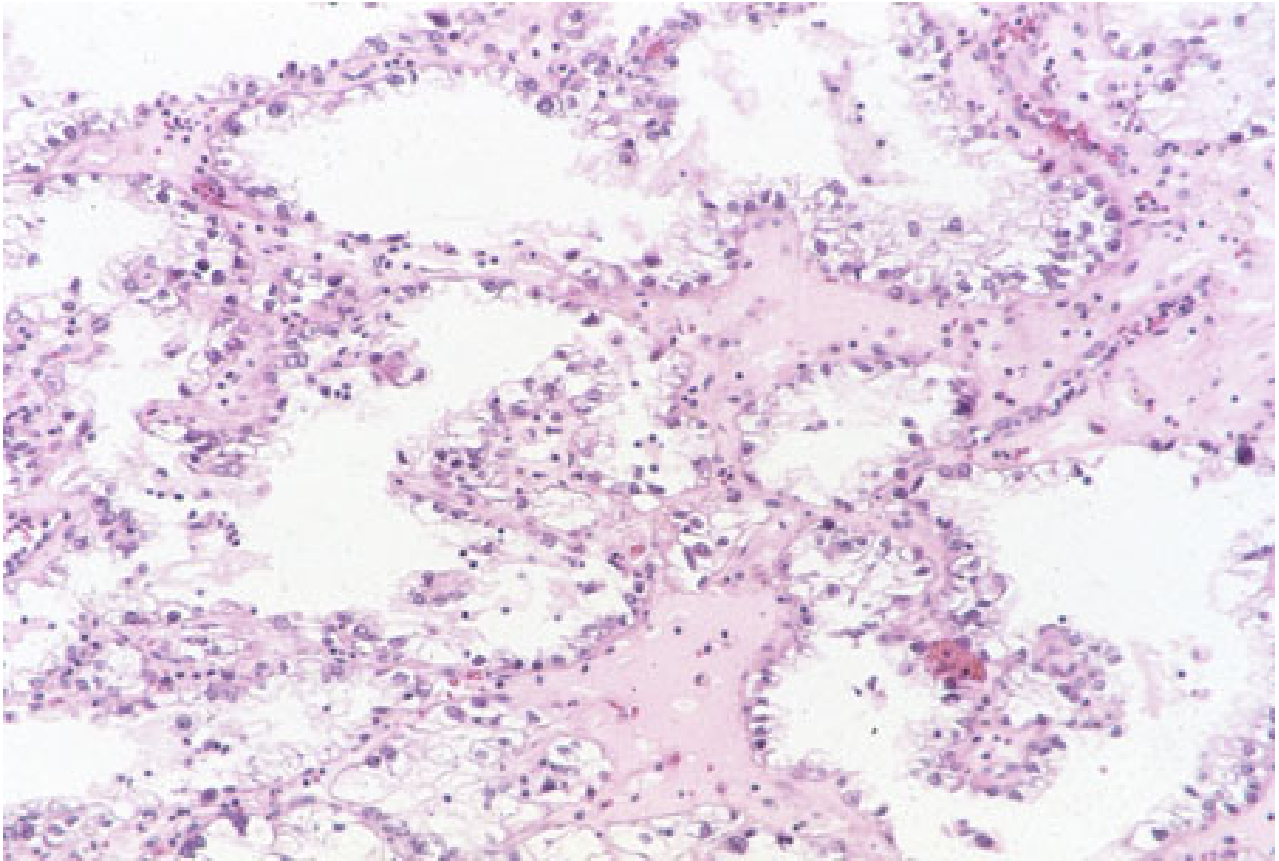
*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*



*Figura 2: Subtipo histológico: carcinoma seroso papilar uterino (CSPU) com papilas pequenas típicas e espaços tipo fenda. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

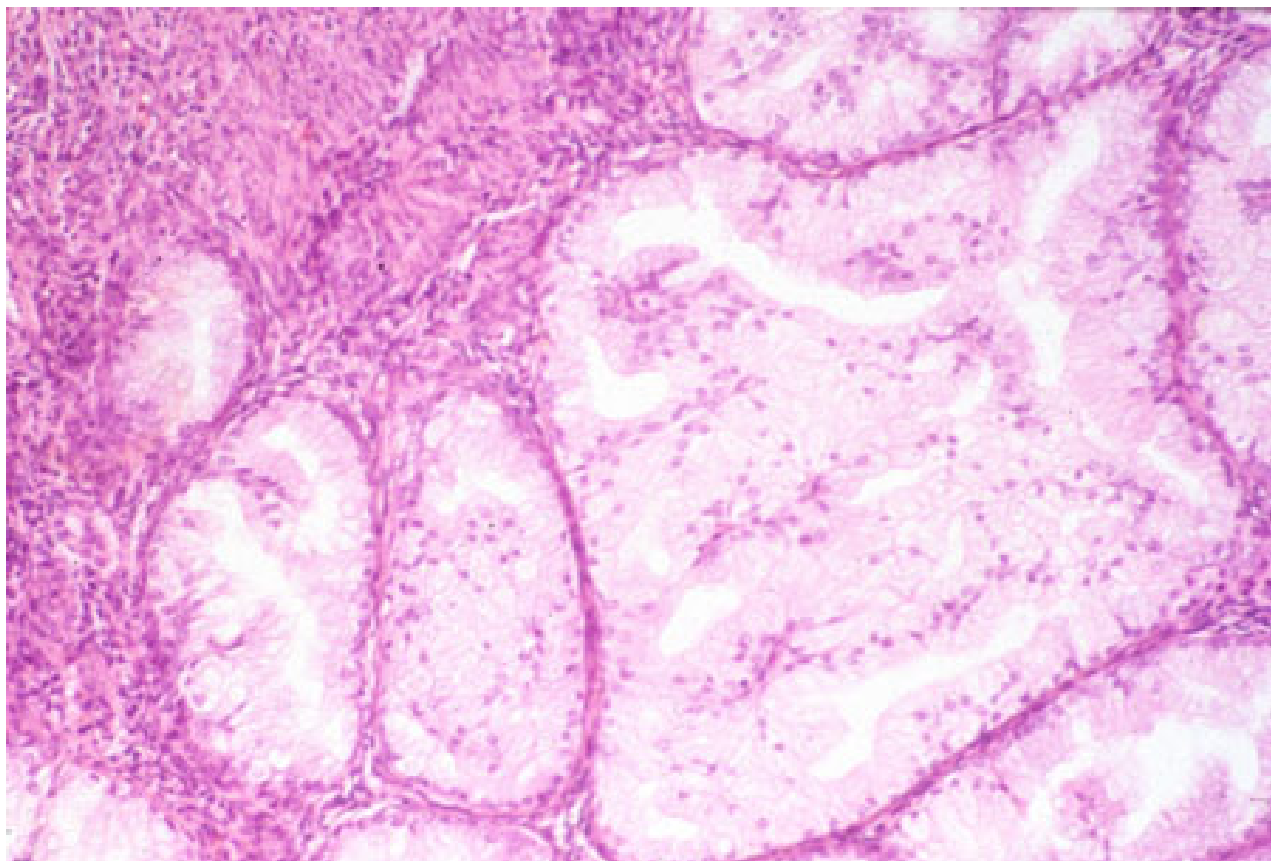
*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*





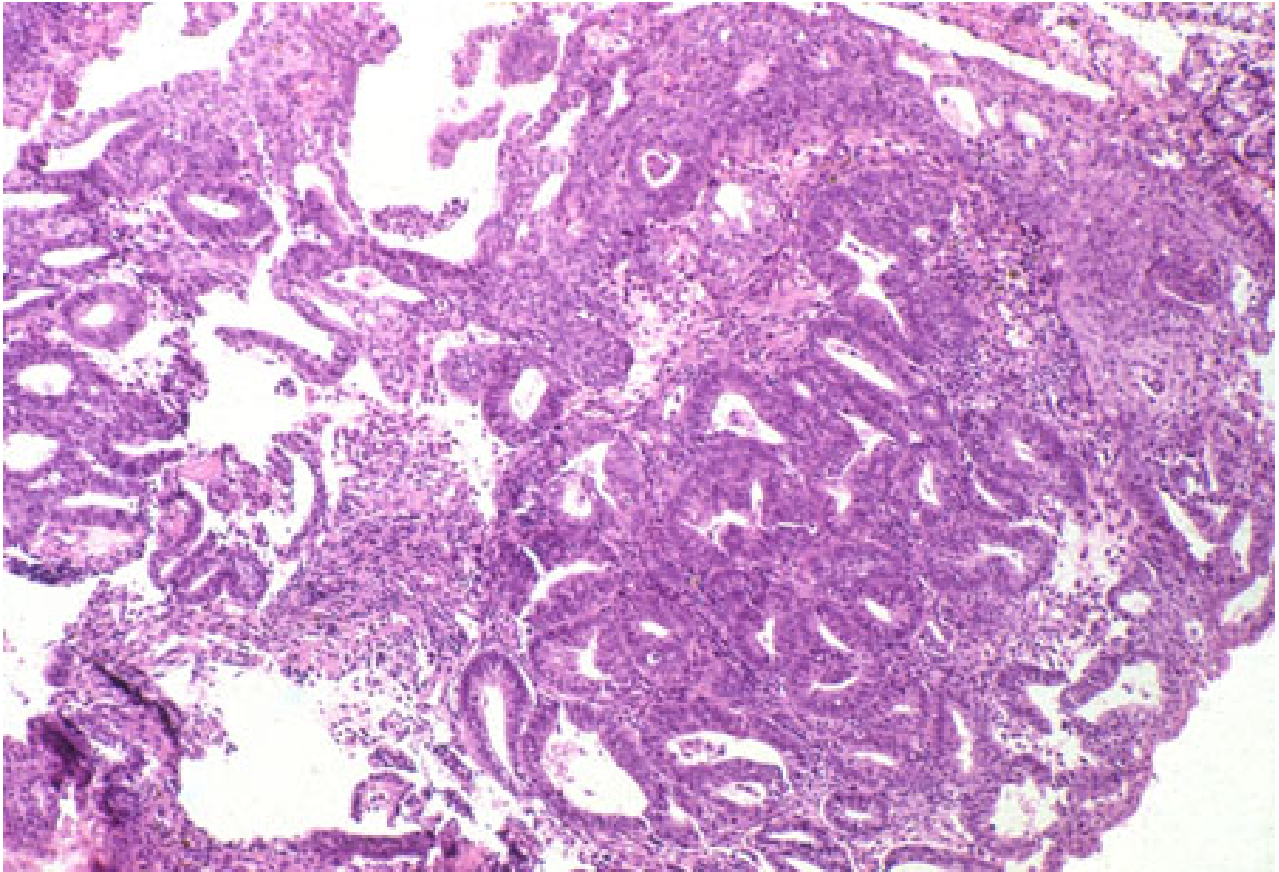
*Figura 3: Subtipo histológico: adenocarcinoma mucinoso com padrão túbulo-cístico. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*



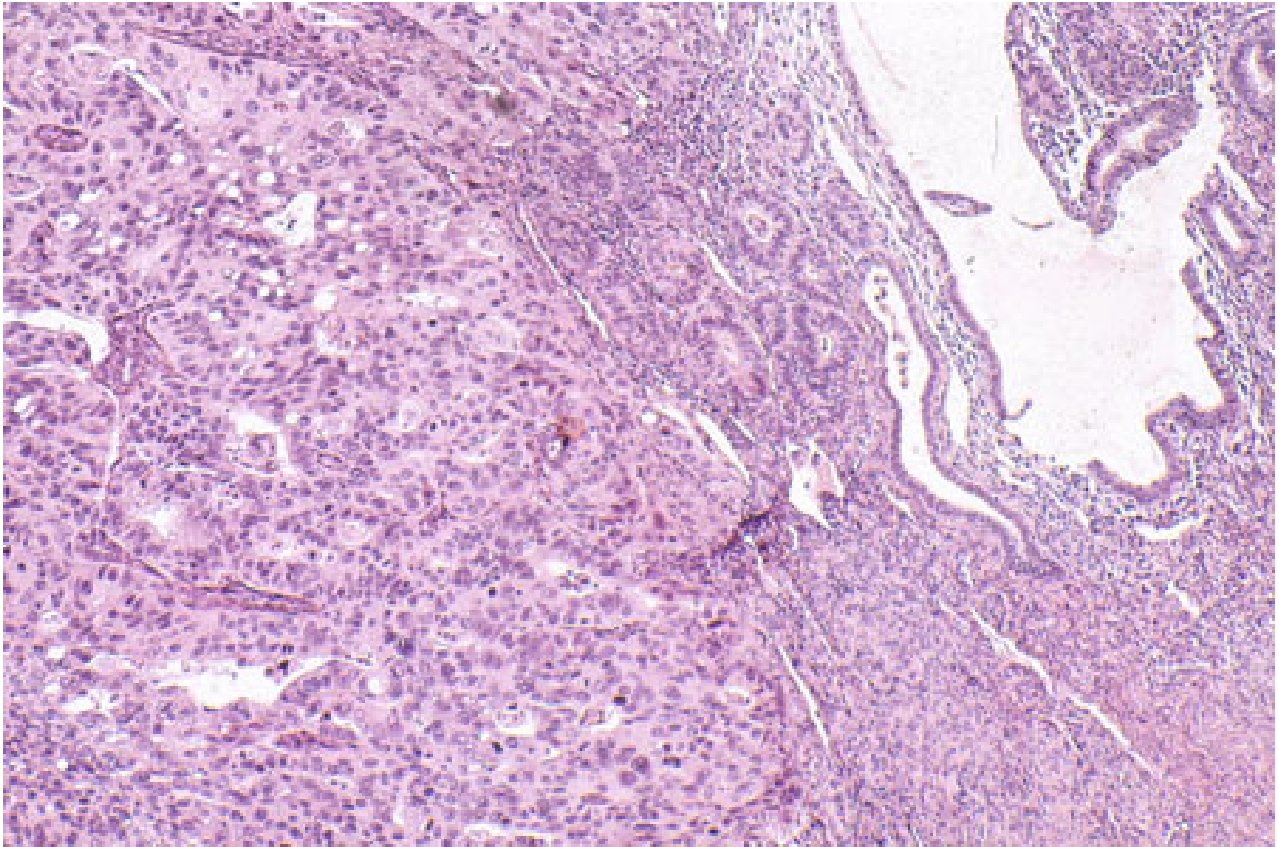
*Figura 4: Subtipo histológico: adenocarcinoma de células claras. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*



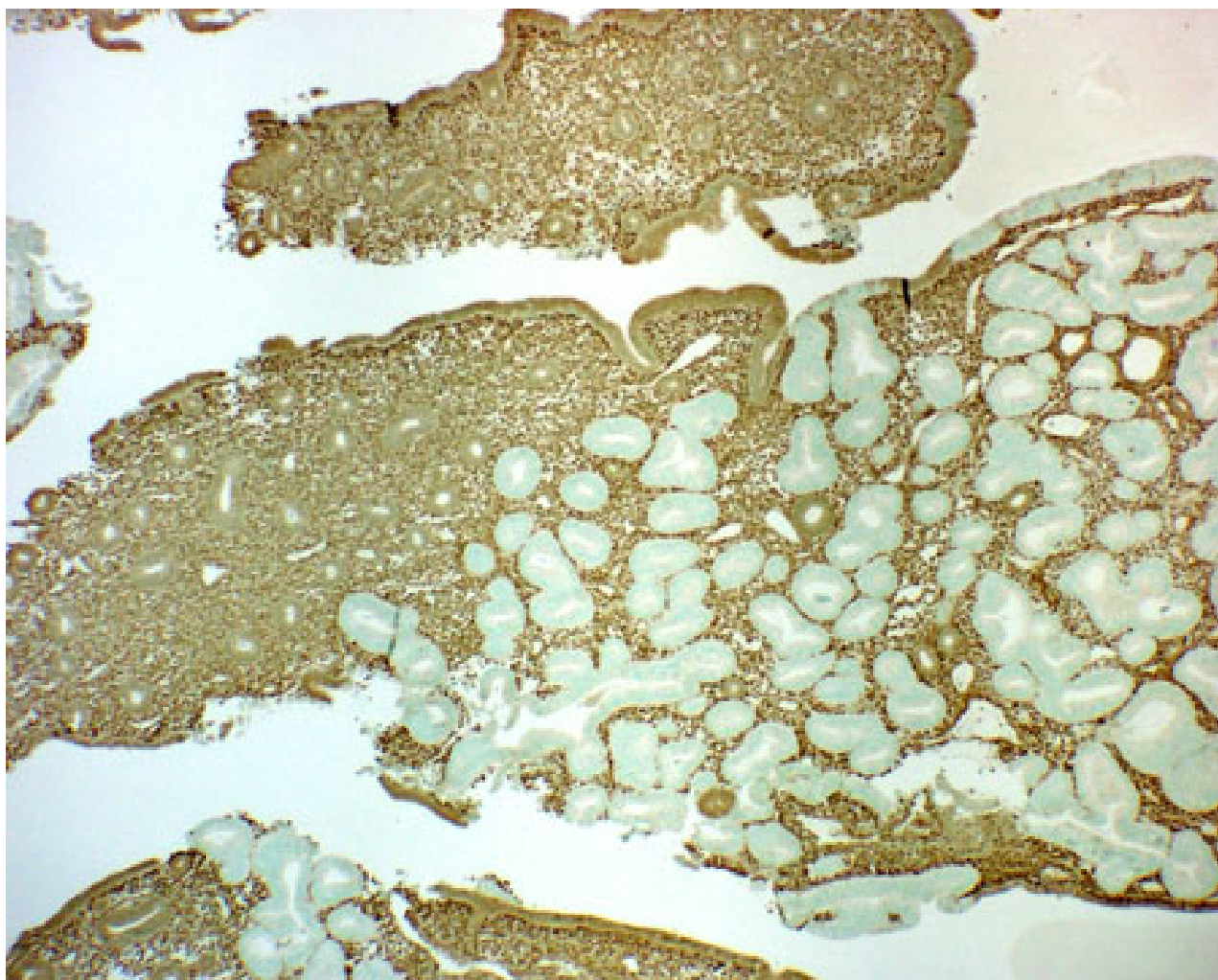
*Figura 5: Adenocarcinoma endometriode de grau 1 (G1) ou de baixo grau (direita) com um histórico de endométrio proliferativo (esquerda). Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*



*Figura 6: Adenocarcinoma endometriode de grau 3 (G3) ou de alto grau com um histórico de endométrio atrófico. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)*

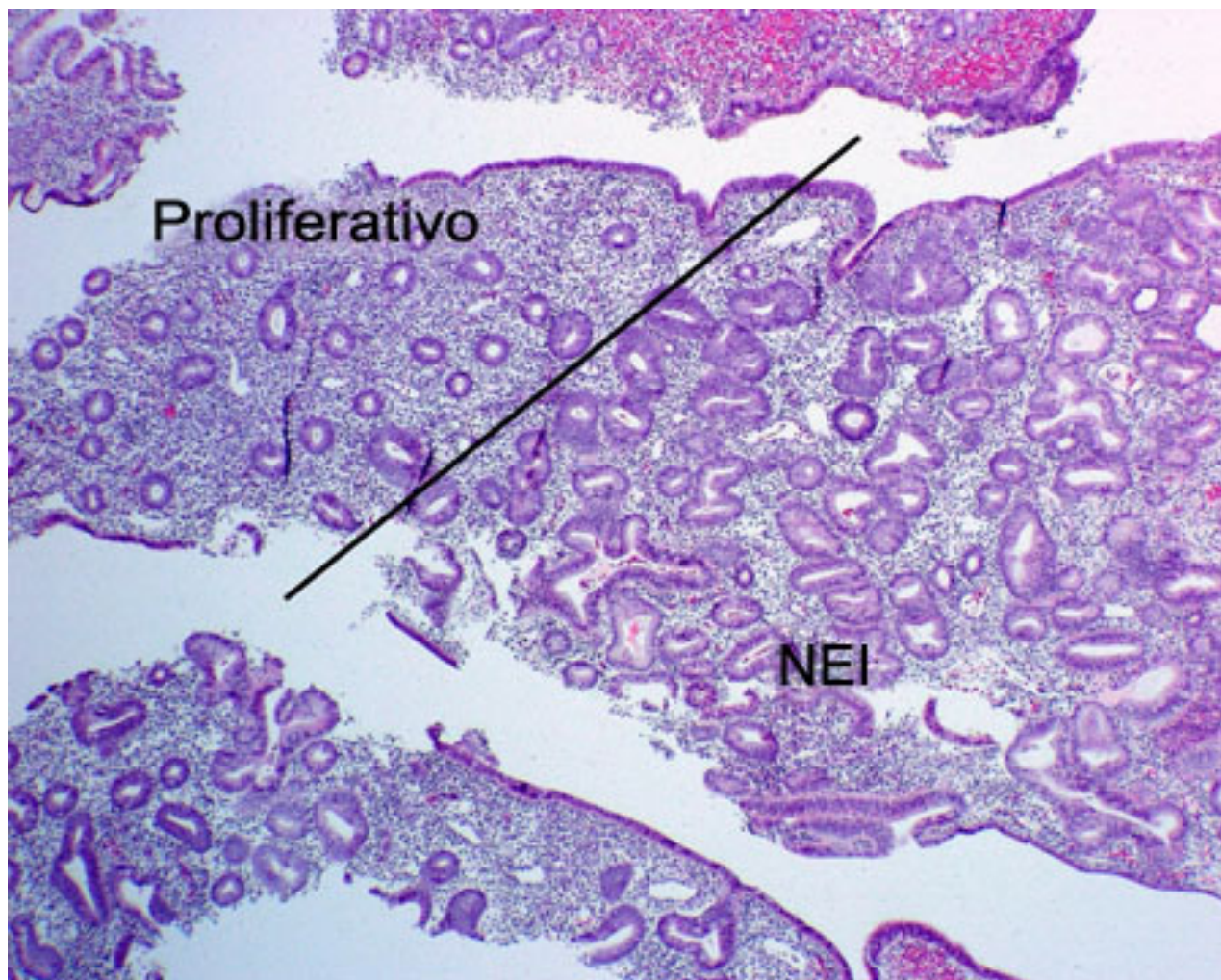
*Cortesia do Professor Robert H. Young, Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital*



*Figura 7: Adenocarcinoma de baixo grau crescendo em endométrio proliferativo. Coloração usando imuno-histoquímica (coloração marrom) para proteína homóloga da fosfatase e da tensina (PTEN). Observe as glândulas neoplásicas com coloração negativa (não marrom). Epitélio normal geralmente com a coloração marrom*

*Do acervo de George Mutter MD, Division of Women's and Perinatal Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School*





**Figura 8:** Neoplasia epitelial in situ (NEI) crescendo em endométrio proliferativo. Fotomicrografia, coloração de hematoxilina e eosina (H&E)

*Do acervo de George Mutter MD, Division of Women's and Perinatal Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Alexander B. Olawaiye, MD, MRCOG, FACOG, FACS**

---

Associate Professor

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Magee-Womens Hospital of UPMC, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: ABO declares that he has no competing interests.

#### **Richard T. Penson, MD, MRCP**

---

Clinical Director

Medical Gynecologic Oncology, Division of Hematology Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RTP declares that he is on the scientific advisory boards of: Genentech, Inc., AstraZeneca, Endocyte, Inc., Eisai Inc., Vascular Biogenics Ltd, Baxalta Oncology, AbbVie, and Clovis Oncology. RTP receives research funding from: Genentech, Inc., ImClone Systems, Inc., Endocyte, Inc., AstraZeneca, Eisai Inc., Amgen Inc., and Vascular Biogenics Ltd. RTP was an expert witness for Aventis Pharma S.A. Vs. Apotex Inc in 2009. RTP has received royalties from: BMJ, Blackwell Publishing Medicine at a glance, and UpToDate Advance Medical: Second Medical Opinion.

#### **Larissa J. Lee, MD**

---

Assistant Professor

Department of Radiation Oncology, Brigham and Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: LJL declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Alexander B. Olawaiye, Dr Richard T. Penson, and Dr Larissa J. Lee would like to gratefully acknowledge Dr Neil S. Horowitz and Dr Anthony H. Russell, previous contributors to this monograph. NSH and AHR declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Susan A. Davidson, MD**

---

Associate Professor/Chief

Gynecologic Oncology, S/M Obstetrics & Gynecology (UCD), University of Colorado Health Sciences Center, Aurora, CO

DIVULGAÇÕES: SAD declares that she has no competing interests.

#### **Svetlana Mironov, MD**

---

Attending Radiologist

Assistant Professor of Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: SM declares that she has no competing interests.