Ginecologia e Obstetrícia
Edição XXIV



Capítulo 30

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: DA CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR AO TRATAMENTO INDIVIDUALIZADO

AMANDA ESTÉPHANE DA COSTA PINTO[1]
ANNA VICTORIA MACEDO DE LIMA[3]
BEATRIZ ROCHA RIZZO[1]
CAROLINA ARANTES CAMARGO[1]
SAMARA GOMES DIAS[1]
EMANUELY CAMARGO[2]
EMMILY GOMES SOUZA[3]
GABRIELLE ARAUJO DEBASTIANI[1]
LAILA LUIZA DA SILVA[1]
LAURA RODRIGUES PARREIRA BRAGA[3]
LÍGIA RAQUEL DE SOUSA SILVA[1]
NATHALIA DA MATA CARDOSO[1]
TEODORA FERNANDES ARANTES DE CASTRO LINO[1]
ISABELLA CARVALHO TRONCONI[1]
JULLIANA MARIA CARVALHO TRONCONI[1]

[1]Discente. Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.
[2]Discente. Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCM-MG.
[3]Discente. Medicina da Faculdade Morgana Potrich – FAMP.

Palavras-chave: *Neoplasias do Endométrio; Medicina de Precisão; Biomarcadores.*

EDITORA PASTEUR

http://doi.org/10.59290/0922606032

INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio constitui uma das neoplasias ginecológicas de maior relevância clínica, apresentando crescente importância epidemiológica e exigindo estratégias diagnósticas e terapêuticas cada vez mais individualizadas. A doença compreende diferentes subtipos histológicos e moleculares, que apresentam variações significativas quanto à agressividade, ao risco de recorrência, ao prognóstico e à resposta ao tratamento. Embora a avaliação histopatológica permaneça indispensável para o diagnóstico, a incorporação de informações moleculares modificou a compreensão da carcinogênese endometrial e ampliou as possibilidades de estratificação prognóstica e seleção terapêutica (AMANT *et al.*, 2005; KANDOTH *et al.*, 2013; CROSBIE *et al.*, 2022).

A carcinogênese endometrial está relacionada à interação entre fatores hormonais, metabólicos, ambientais e genéticos. Entre os principais fatores de risco destacam-se a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2 e a exposição estrogênica prolongada sem oposição adequada da progesterona. A adiposidade excessiva pode contribuir para o aumento da exposição estrogênica periférica, enquanto a resistência à insulina e alterações metabólicas estão associadas a mecanismos que favorecem o desenvolvimento tumoral. Entretanto, esses fatores não explicam todos os casos, uma vez que a doença também ocorre em pacientes sem fatores de risco metabólicos evidentes. Além disso, condições hereditárias, especialmente a síndrome de Lynch, desempenham papel importante em uma parcela dos casos (BOKHMAN, 1983; CROSBIE *et al.*, 2022).

A apresentação clínica mais frequente é o sangramento uterino anormal, particularmente após a menopausa, manifestação que exige investigação devido à possibilidade de malignidade endometrial. A avaliação diagnóstica compreende anamnese, exame clínico, métodos de imagem quando indicados e confirmação histopatológica por amostragem endometrial. Após o diagnóstico, a caracterização do tipo histológico, do grau tumoral e da extensão anatômica é essencial para definir o prognóstico e orientar a conduta. A classificação molecular acrescenta informações relevantes a esse processo, permitindo identificar grupos tumorais com características biológicas e comportamentos clínicos distintos (ACOG, 2018; OAKNIN *et al.*, 2022).

Um marco fundamental para a compreensão da heterogeneidade molecular do câncer de endométrio foi o estudo do *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), publicado em 2013. A investigação identificou quatro grupos moleculares principais: tumores ultramutados associados a alterações em POLE; tumores hipermutados com instabilidade de microssatélites e deficiência no reparo de incompatibilidades do DNA; tumores com elevada frequência de alterações no número de cópias e mutações em TP53; e tumores com baixa frequência de alterações no número de cópias. Posteriormente, esses grupos foram adaptados para uma classificação aplicável à rotina clínica, baseada na análise de POLE, das proteínas de reparo do DNA e da expressão de p53 (KANDOTH *et al.*, 2013; TALHOUK *et al.*, 2017).

A relevância clínica dessa classificação está relacionada à possibilidade de aprimorar a estimativa prognóstica e individualizar a intensidade terapêutica. Tumores com mutações patogênicas em POLE geralmente apresentam prognóstico favorável, enquanto aqueles com perfil molecular anormal de p53 tendem a apresentar comportamento mais agressivo. Os grupos com deficiência no sistema de reparo do DNA e sem perfil molecular específico possuem características prognósticas próprias e devem ser avalia-

dos em conjunto com os demais parâmetros clínicos e anatomopatológicos. A classificação molecular também pode auxiliar na identificação de pacientes elegíveis a terapias sistêmicas direcionadas a biomarcadores específicos (LEÓN-CASTILLO *et al.*, 2020; CONCIN *et al.*, 2025).

Paralelamente, os avanços no tratamento sistêmico ampliaram as possibilidades terapêuticas para pacientes com doença avançada ou recorrente. Ensaios clínicos recentes demonstraram benefícios da incorporação de inibidores de pontos de controle imunológico em determinados cenários, especialmente em tumores com deficiência do sistema de reparo do DNA. Outras estratégias, como a associação de pembrolizumabe e lenvatinibe em doença avançada previamente tratada, também modificaram o manejo clínico de pacientes selecionadas (MAKKER *et al.*, 2022; ESKANDER *et al.*, 2023; MIRZA *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi discutir os principais aspectos da classificação molecular, do diagnóstico e do tratamento individualizado do câncer de endométrio, enfatizando a integração entre informações clínicas, histopatológicas e moleculares para aprimorar a tomada de decisão, otimizar os desfechos clínicos e preservar a qualidade de vida das pacientes.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido por meio de uma revisão narrativa da literatura científica, destinada a reunir e discutir evidências sobre a classificação molecular, o diagnóstico e o tratamento individualizado do câncer de endométrio. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, no período de janeiro a março de 2025. Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e diretrizes de prática clínica publicados por sociedades internacionais especializadas, tais como a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), a *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

Foram utilizados os descritores em inglês e português: *endometrial cancer*, *molecular classification*, *POLE mutation, mismatch repair deficiency*, *p53 abnormality*, *diagnosis*, *FIGO staging*, *immunotherapy* e *personalized treatment*. Como critérios de inclusão, consideraram-se artigos publicados na íntegra nos idiomas inglês, português e espanhol que abordassem diretamente os eixos temáticos da pesquisa. Foram excluídos resumos de congressos, artigos duplicados e trabalhos com metodologia inconsistente ou sem aderência ao tema central.

A literatura selecionada foi analisada de forma qualitativa e organizada em eixos temáticos para síntese diagnóstica e terapêutica. Por tratar-se de uma revisão narrativa, não foi realizada metanálise nem registro prospectivo de protocolo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores de risco e aspectos epidemiológicos

O câncer de endométrio apresenta associação com fatores metabólicos e hormonais, embora sua etiologia seja multifatorial. A obesidade constitui um dos fatores de risco modificáveis mais importantes, devido à sua relação com alterações no metabolismo estrogênico, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e sinalização de fatores de crescimento. O diabetes mellitus tipo 2 também está associado a maior risco, embora parte dessa relação possa ser influenciada pela coexistência de obesidade e outros fatores metabólicos (CROSBIE *et al.*, 2022).

A exposição estrogênica prolongada sem oposição adequada da progesterona favorece a

proliferação endometrial e pode contribuir para o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e carcinoma. Entre as condições associadas estão a anovulação crônica e determinadas situações de exposição hormonal. Entretanto, a carcinogênese não deve ser compreendida exclusivamente como consequência de estímulos hormonais, uma vez que alterações genéticas e epigenéticas específicas são determinantes para a progressão tumoral.

A síndrome de Lynch merece destaque por estar associada a variantes germinativas patogênicas em genes responsáveis pelo reparo de incompatibilidades do DNA, como MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, além de alterações relacionadas ao gene EPCAM. Em pacientes com câncer de endométrio, a identificação de deficiência das proteínas de reparo pode orientar a investigação de predisposição hereditária, o aconselhamento genético e a avaliação de familiares em risco (LU *et al.*, 2019; CONCIN *et al.*, 2025).

Diagnóstico clínico, histopatológico e por imagem

O sangramento pós-menopausa constitui uma manifestação clínica de elevada relevância para a suspeita de câncer de endométrio. Embora existam causas benignas frequentes, esse sintoma deve ser investigado de acordo com o contexto clínico. Nas mulheres em idade reprodutiva, sangramento uterino anormal persistente, particularmente na presença de fatores de risco, também pode exigir investigação endometrial.

A ultrassonografia transvaginal é utilizada frequentemente na avaliação inicial do sangramento pós-menopausa. A espessura endometrial auxilia na estratificação do risco, mas não deve ser interpretada isoladamente. Quando há persistência ou recorrência do sangramento, fatores de risco relevantes ou achados suspeitos, pode ser necessária amostragem histológica mesmo quando a avaliação ultrassonográfica inicial não é conclusiva. As recomendações do *American College of Obstetricians and Gynecologists* destacam a importância da investigação adequada do sangramento pós-menopausa e da reavaliação de pacientes com sintomas persistentes (ACOG, 2018).

A confirmação diagnóstica é realizada por exame histopatológico de material obtido por biópsia endometrial, curetagem ou histeroscopia com biópsia direcionada, conforme a situação clínica. O laudo deve caracterizar o tipo histológico e, quando aplicável, o grau tumoral. Os métodos de imagem complementam a avaliação: a ressonância magnética pode auxiliar na determinação da invasão miometrial e do comprometimento cervical, enquanto a tomografia computadorizada é empregada conforme a suspeita de doença extrauterina ou metastática.

A avaliação histopatológica deve ser integrada à caracterização molecular. A imunohistoquímica para p53 e proteínas do sistema de reparo do DNA, associada à análise de mutações patogênicas de POLE, permite classificar a maioria dos tumores nos quatro grupos moleculares reconhecidos (OAKNIN *et al.*, 2022; CONCIN *et al.*, 2025).

Estadiamento e avaliação prognóstica

O estadiamento é fundamental para determinar a extensão da doença e orientar o tratamento. O sistema FIGO atualizado em 2023 incorporou aspectos anatômicos, histológicos e moleculares, reconhecendo que a extensão tumoral não é o único determinante do prognóstico (BEREK *et al.*, 2023). A avaliação inclui profundidade de invasão miometrial, comprometimento cervical, invasão do espaço linfovascular, envolvimento de estruturas adjacentes e disseminação linfonodal ou distante.

A incorporação da classificação molecular permite refinar essa avaliação. O grupo POLEmut tende a apresentar prognóstico favorável; o grupo p53abn está associado, em geral, a maior risco de recorrência; e os grupos MMRd e NSMP exigem interpretação integrada com os demais parâmetros anatomopatológicos. Estudos derivados do ensaio PORTEC-3 demonstraram que a classificação molecular oferece informações prognósticas importantes em pacientes com doença de alto risco e pode ajudar a identificar subgrupos com diferentes benefícios potenciais do tratamento adjuvante (LEÓN-CASTILLO *et al.*, 2020).

Classificação molecular

A classificação molecular clinicamente aplicável baseia-se em quatro grupos principais: POLEmut, MMRd, p53abn e NSMP (KANDOTH *et al.*, 2013; TALHOUK *et al.*, 2017).

Tumores com mutação em POLE: O gene POLE codifica uma subunidade da DNA polimerase epsilon. Mutações patogênicas no domínio exonuclease levam a uma carga mutacional extremamente elevada. Apesar de alguns tumores apresentarem características histológicas de alto grau, esse grupo costuma estar associado a prognóstico favorável (LEÓN-CASTILLO *et al.*, 2020; CONCIN *et al.*, 2025).

Tumores com deficiência no reparo de incompatibilidades do DNA (MMRd): Caracterizam-se por instabilidade de microssatélites. A avaliação por imunohistoquímica das proteínas MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6 identifica a perda de expressão. Em doença avançada, associa-se a maior probabilidade de benefício com inibidores de pontos de controle imunológico (LU *et al.*, 2019; ESKANDER *et al.*, 2023).

Tumores com alteração de p53 (p53abn): Caracterizados por padrões imunohistoquímicos anormais de p53 e mutações em TP53, apresentando maior instabilidade cromossômica e comportamento clínico agressivo (LEÓN-CASTILLO *et al.*, 2020).

Tumores sem perfil molecular específico (NSMP): Categoria heterogênea que não apresenta mutação em POLE, deficiência de MMR ou alteração em p53, cujo prognóstico varia segundo o grau histológico e expressão de receptores hormonais.

Tratamento cirúrgico e terapia adjuvante

A cirurgia é a principal modalidade para o câncer de endométrio localizado, envolvendo histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral. A avaliação linfonodal pode incluir mapeamento de linfonodo sentinela.

Após a cirurgia, a indicação adjuvante depende do risco de recorrência, podendo incluir braquiterapia vaginal, radioterapia externa, quimioterapia ou combinações. O estudo PORTEC-2 demonstrou a eficácia da braquiterapia vaginal para risco intermediário, enquanto o PORTEC-3 avaliou a quimioterapia e radioterapia combinadas para alto risco (NOUT *et al.*, 2010; DE BOER *et al.*, 2019). A classificação molecular auxilia na desintensificação para POLEmut ou na intensificação adjuvante no grupo p53abn (LEÓN-CASTILLO *et al.*, 2020; CONCIN *et al.*, 2025).

Imunoterapia e tratamento sistêmico orientado por biomarcadores

Nos cenários avançados ou recorrentes, o ensaio NRG-GY018 demonstrou benefício da adição de pembrolizumabe à quimioterapia com carboplatina e paclitaxel (ESKANDER *et al.*, 2023). O estudo RUBY evidenciou a eficácia significativa de dostarlimabe combinado à quimioterapia, sobretudo no subgrupo dMMR/MSI-H (MIRZA *et al.*, 2023). Em pacientes previamente tratadas, a combinação pem-

brolizumabe e lenvatinibe mostrou ganho substancial de sobrevida (MAKKER *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Este estudo observa que o câncer de endométrio é uma neoplasia altamente heterogênea, cujo manejo diagnóstico e terapêutico evoluiu significativamente com a incorporação da classificação molecular nos quatro grupos fundamentais (POLEmut, MMRd, p53abn e NSMP) de forma integrada à avaliação clínica e anatomopatológica. Ficou evidenciado que a investigação oportuna do sangramento pós-menopausa permanece central para o diagnóstico precoce, enquanto a abordagem terapêutica contemporânea exige a sinergia entre cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas, com destaque para a imunoterapia e as terapias-alvo. A ampliação do acesso aos testes moleculares na rotina clínica e a atuação multidisciplinar consolidam-se como pilares para a prática da medicina de precisão, otimizando os desfechos oncológicos e a qualidade de vida das pacientes. Contudo, novos estudos prospectivos e ensaios clínicos com maior tempo de seguimento devem ser realizados para avaliar a segurança da desintensificação terapêutica em subgrupos de baixo risco molecular, bem como para validar novos biomarcadores preditivos em tumores sem perfil molecular específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMANT, F. *et al.* Endometrial cancer. The Lancet, v. 366, p. 491–505, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67063-8.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. Obstetrics & Gynecology, v. 131, p. e124–e129, 2018. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002631.

BEREK, J. S. *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 162, p. 383–394, 2023. DOI: 10.1002/ijgo.14923.

BOKHMAN, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic Oncology, v. 15, p. 10–17, 1983. DOI: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.

COLOMBO, N. *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 27, p. 16–41, 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.

CONCIN, N. *et al.* ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. The Lancet Oncology, v. 26, 2025. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.

CROSBIE, E. J. *et al.* Endometrial cancer. The Lancet, v. 399, p. 1412–1428, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3.

DE BOER, S. M. *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology, v. 20, p. 1273–1285, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X.

ESKANDER, R. N. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. The New England Journal of Medicine, v. 388, p. 2159–2170, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312.

KANDOTH, C. *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature, v. 497, p. 67–73, 2013. DOI: 10.1038/nature12113.

LEÓN-CASTILLO, A. *et al.* Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. Journal of Clinical Oncology, v. 38, p. 3388–3397, 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.00549.

LU, K. H. *et al*. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. Gynecologic Oncology, v. 153, p. 680–688, 2019.

MAKKER, V. *et al*. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. The New England Journal of Medicine, v. 386, p. 437–448, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.

MIRZA, M. R. *et al.* Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. The New England Journal of Medicine, v. 388, p. 2145–2158, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.

NOUT, R. A. *et al.* Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. The Lancet, v. 375, p. 816–823, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.

OAKNIN, A. *et al.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 33, p. 860–877, 2022. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.

POLISH SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY. The Polish Society of Gynecological Oncology guidelines for the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma. Cancers, v. 15, art. 2960, 2023.

TALHOUK, A. *et al*. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. British Journal of Cancer, v. 113, p. 299–310, 2015. DOI: 10.1038/bjc.2015.190.

TALHOUK, A. *et al.* Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer, v. 123, p. 802–813, 2017. DOI: 10.1002/cncr.30496.

THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature, v. 497, p. 67–73, 2013. DOI: 10.1038/nature12113