

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Endométrio



Colaboração



eva

Grupo Brasileiro
de Tumores
Ginecológicos

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento do câncer de endométrio. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Ginecológicos SBOC

Dra. Andreia Cristina de Melo
Dr. Diocésio Alves Pinto Andrade
Dr. Eduardo Paulino
Dra. Graziela Zibetti Dal Molin
Dra. Mariana Carvalho Gouveia
Dra. Mariana Scaranti
Dra. Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos (EVA)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Endométrio".
DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "O Nascimento de Vênus" de Sandro Botticelli, 1483) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	Área sob a curva
CA-125	<i>Cancer antigen 125</i>
DIU	Dispositivo intrauterino
dMMR	Deficiência das enzimas de reparo do DNA
EV	Endovenoso
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor</i> tipo 2
IC	Intervalo de confiança
IHQ	Imuno-histoquímica
LFN	Linfonodo(s)
LVSI	<i>Lymphovascular space invasion</i> (invasão linfovascular)
MSI-H	Instabilidade de microssatélites
MSS	Estabilidade de microssatélites
NEI	Neoplasia endometrial intraepitelial
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NSMP	<i>No specific molecular profile</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
pMMR	Proficiência das enzimas de reparo do DNA
POLE	<i>Gene Polymerase epsilon</i>
QTRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
USG	Ultrassonografia
VO	Via oral

Estadiamento

Em 2023, a FIGO atualizou o estadiamento do câncer de endométrio, passando a utilizar também critérios moleculares para definição do estágio.¹ Por ora, a AJCC ainda não modificou seus parâmetros.²

Para fins de indicação terapêutica optamos por manter as indicações baseadas no estadiamento 2021 e as classificações de risco utilizadas pelos consensos europeus (Esmo e Esgo).³

Estadiamento FIGO 2023¹

Estádio	Definição
I	Tumor primário confinado ao corpo uterino e ovário*
IA	Doença limitada ao endométrio OU histologia não agressiva com invasão de menos da metade do miométrio, sem invasão ou invasão linfocascular (LVSI) focal OU doença de bom prognóstico
IA1	Histologia não agressiva limitada a um pólipó endometrial OU confinada ao endométrio
IA2	Histologia não agressiva envolvendo menos da metade do miométrio com LVSI focal ou ausente
IA3	Carcinomas endometrioides de baixo grau limitados ao útero e ovário*
IB	Histologias não agressivas com invasão de metade ou mais do miométrio e com LVSI focal ou ausente
IC	Tipos histológicos agressivos ^a limitados ao pólipó ou confinados ao endométrio
II	Invasão do estroma cervical OU LVSI substancial OU tipos histológicos agressivos com invasão miometrial
IIA	Invasão do estroma cervical por histologias não agressivas
IIB	LVSI substancial ^e de histologias não agressivas
IIC	Subtipos histológicos agressivos com invasão miometrial
III	Extensão local e/ou regional do tumor de qualquer histologia
IIIA	Invasão da serosa uterina, anexos ou ambos por extensão direta ou metástases
IIIA1	Extensão para ovário ou trompa de Falópio (exceto casos que atendem aos critérios do estágio IA3*)
IIIA2	Envolvimento da serosa ou subserosa uterina.
IIIB	Metástase ou disseminação direta para a vagina e/ou paramétrios e/ou peritônio pélvico

Estádio	Definição
IIIB1	Metástase ou disseminação direta para vagina e/ou paramétrios
IIIB2	Metástase para o peritônio pélvico
IIIC	Metástase para LFN pélvicos ou para-aórticos ou ambos ^β
IIIC1	Metástase para LFN pélvicos
IIIC1i	Micrometástase
IIIC1ii	Macrometástase
IIIC2	Metástase para LFN para-aórticos, com ou sem envolvimento nodal pélvico
IIIC2i	Micrometástase
IIIC2ii	Macrometástase
IV	Extensão para mucosa de bexiga e ou mucosa intestinal e/ou metástase a distância
IVA	Tumor invadindo mucosa da bexiga e/ou mucosa intestinal
IVB	Metástases peritoneais abdominais além da pelve
IVC	Metástases a distância (incluindo metástases para qualquer LFN extra ou intra abdominal acima dos vasos renais, pulmão, fígado, cérebro ou osso)

* Carcinomas endometrioides de baixo grau envolvendo tanto o endométrio quanto o ovário são considerados de bom prognóstico, e nenhum tratamento adjuvante é recomendado se todos os critérios abaixo forem atendidos. A doença limitada a carcinomas endometrioides de baixo grau envolvendo o endométrio e os ovários (estádio IA3) deve ser diferenciada da disseminação extensa do carcinoma endometrial para o ovário (estádio IIIA2) pelos seguintes critérios: (1) invasão miometrial superficial presente, mas inferior a 50%; (2) ausência de invasão linfovascular extensa/substancial; (3) ausência de metástases adicionais; e (4) o tumor ovariano é unilateral, limitado ao ovário, sem invasão/ruptura da cápsula (equivalente a pT1a).

α Os tipos histológicos não agressivos são compostos por carcinomas endometrioides de baixo grau (grau 1 e 2). Os tipos histológicos agressivos são compostos por carcinomas endometrioides de alto grau (grau 3), serosos, de células claras, indiferenciados, mistos, mesonéfricos-like, do tipo mucinoso gastrointestinal e carcinosarcomas.

£ LVSI, conforme definido pela OMS 2021: extensa/substancial, com envolvimento de ≥ 5 vasos.

β Micrometástases são consideradas como envolvimento metastático (pN1(mi)). O significado prognóstico das células tumorais isoladas (CTIs) ainda não está claro.

Estadiamento FIGO 2021³

Tumor primário

T	FIGO	Definição
Tx	-	Não avaliável
T0	-	Sem evidência de tumor primário
T1	I	Carcinoma limitado ao corpo uterino, incluindo envolvimento glandular endocervical
T1a	IA	Tumor limitado ao endométrio ou que invade menos da metade do miométrio
T1b	IB	Tumor que invade metade ou mais do miométrio
T2	II	Tumor que invade o tecido conjuntivo estromal do colo do útero, mas não se estende além do útero
T3	III	Tumor envolvendo serosa, anexos, vagina ou paramétrio
T3a	IIIA	Tumor envolvendo a serosa e/ou anexos (extensão direta ou metástase)
T3b	IIIB	Envolvimento vaginal (extensão direta ou metástase) ou envolvimento de paramétrios
T4	IVA	Tumor que invade a mucosa da bexiga e/ou mucosa do intestino

Linfonodos

N	FIGO	Definição
NX	-	Não avaliável
N0	-	Sem metástase em LFN regional
N0(i+)	-	Células tumorais isoladas em LFN regionais não maiores que 0,2 mm
N1	IIIC1	Metástase para LFN pélvicos
N1mi	IIIC1	Metástase linfonodal regional (maior que 0,2 mm, mas não maior que 2 mm de diâmetro) para LFN pélvicos
N1a	IIIC1	Metástase linfonodal regional (maior que 2 mm de diâmetro) para LFN pélvicos
N2	IIIC2	Metástase linfonodal regional para LFN para-aórticos, com ou sem LFN pélvicos
N2mi	IIIC2	Metástase linfonodal regional (maior que 0,2 mm, mas não maior que 2 mm de diâmetro) para LFN para-aórticos, com ou sem LFN pélvicos positivos
N2a	IIIC2	Metástase linfonodal regional (maior que 2 mm de diâmetro) para LFN para-aórticos, com ou sem LFN pélvicos positivos

Metástases

M	FIGO	Definição
M0	-	Ausência de metástase à distância
M1	IVB	Metástase à distância (LFN inguinais, doença intraperitoneal, pulmão, fígado ou osso)

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0
IIIC2	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
IVA	T4	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer T	M1

Exames para estadiamento

História e exame físico detalhados

Exame ginecológico e retal.

História familiar detalhada para avaliar risco de câncer hereditário.

- Síndrome de Lynch tem risco aumentado para neoplasia de endométrio.⁴

Exames laboratoriais

Hemograma;

Função hepática;

Função renal;

Considerar CA-125.

Exames de imagem

RX de tórax.

RM de abdome e pelve com contraste.⁵

Em casos selecionados, em pacientes com tumores avançados, histologias desfavoráveis, risco cirúrgico alto ou tumores de alto grau deve-se considerar TC de tórax.

Cistoscopia e retossigmoidoscopia na suspeita de invasão vesical ou de retossigmoide.

PET/CT pode ser uma opção nos casos de suspeita de metástases e em histologias de alto grau.

Análise molecular

Pesquisa de deficiência do sistema *mismatch repair* em todas as pacientes com diagnóstico de câncer de endométrio independente de estágio e histologia. Deve ser realizado por IHQ para MLH1 PMS2, MSH2 e MSH6 visando *screening* de Síndrome de Lynch, classificação molecular e auxiliar no delineamento do tratamento da doença avançada, metastática e recidivada.⁶

Pesquisa de receptores de estrógeno e progesterona por IHQ.

- Para tumores estádios III, IV e recorrente principalmente em histologias endometrioides.

IHQ HER2 (padrão gástrico) para todas pacientes com p53 aberrante independente de histologia.⁷

Pesquisa de p53 por IHQ para todas as pacientes.

Pesquisa de *POLE* por NGS nas pacientes para as quais esta informação mudaria a conduta adjuvante (nas pacientes com tumores p53 aberrante; ou estádios IB/II; ou LVSI substancial; ou grau 3).

Tratamento

Preservação de fertilidade

Critérios para preservação de fertilidade^{6,7}

As pacientes candidatas ao tratamento de preservação de fertilidade devem ser encaminhadas a centros especializados.

O tratamento de preservação de fertilidade deve ser considerado apenas em pacientes com neoplasia endometrial intraepitelial (NEI) ou carcinoma endometrioide grau 1 sem invasão de miométrio e ausência de padrão p53 aberrante.

Nessas pacientes, deve ser realizada biópsia endometrial, preferencialmente por histeroscopia.

NEI ou carcinoma endometrioide devem ser confirmados/diagnosticados por um patologista experiente em patologia ginecológica.

Imagens radiológicas para avaliar a extensão da doença devem ser realizadas. Um exame de USG especializado pode substituir a RM pélvica.

As pacientes devem ser informadas de que o tratamento para preservação da fertilidade não é um tratamento padrão. Somente pacientes que desejam fortemente preservar a fertilidade devem ser tratadas de forma conservadora. As pacientes devem estar dispostas a aceitar acompanhamento de perto e ser informadas da necessidade de futura histerectomia em caso de falha do tratamento e/ou após gestações.

Procedimentos

A ressecção histeroscópica antes da terapia com progesterona pode ser recomendada.

O tratamento preferencial é a ressecção histeroscópica seguido de colocação de DIU de progestágeno (com ou sem progestagenos orais). Se a opção de tratamento for por progestagenos orais, recomenda-se: acetato de medroxiprogesterona (400-600 mg/dia) ou acetato de megestrol (160- 320 mg/dia).

Para avaliar a resposta, biópsia guiada por histeroscopia e RM a cada 3 meses devem ser realizadas. Se a resposta completa não for alcançada em 6 meses, e na ausência de critérios de progressão, pode ser considerado o tratamento de preservação por mais 6 meses. Na ausência de resposta após 12 meses, o tratamento cirúrgico padrão é recomendado.⁹ Atingindo resposta completa em 2 biópsias com intervalo de 3 meses, a paciente pode ser liberada para gestação.

O tratamento hormonal contínuo pode ser considerado em respondedoras que desejam retardar a gravidez.

A histerectomia e a salpingo-ooforectomia bilateral são recomendadas após a gravidez devido à alta taxa de recorrência. A preservação dos ovários pode ser considerada dependendo da idade e dos fatores de risco genéticos.

Estádios I e II

Recentemente observamos uma mudança importante nos critérios prognósticos que nos auxiliam na escolha do tratamento adjuvante do câncer de endométrio, onde cada vez mais vem se empregando a classificação molecular do The Cancer Genome Atlas (TCGA).¹⁰ Na ausência desta classificação, utilizamos a classificação anatomopatológica tradicional.⁷

Para a classificação molecular, sugere-se o sequenciamento por *next generation sequencing* do gene *POLE*, seguido da pesquisa de dMMR/MSI por IHQ (pesquisa de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) e por último a pesquisa p53 também por IHQ.

O tratamento cirúrgico é composto por histerectomia total, salpingo-ooforectomia e avaliação linfonodal.^{7,8} Para as pacientes com subtipo seroso, carcinoma indiferenciado e carcinosarcoma, é recomendado adicionar a omentectomia. A preservação ovariana pode ser considerada em pacientes na pré-menopausa com idade <45 anos com carcinoma endometriode IA, G 1/2 e sem doença ovariana ou outra doença extrauterina. Neste caso é recomendada a salpingectomia.

A via de cirurgia preferencial é a via minimamente invasiva (laparoscópica ou robótica).^{10,11} Já a avaliação linfonodal, para as pacientes com carcinoma de endométrio restrito ao corpo uterino, a pesquisa de LFN sentinela é uma opção válida e suportada por diretrizes das principais sociedades de oncoginecologia internacionais, independente do subtipo histológico.^{7,8}

Para pacientes com apresentação sincrônica de carcinomas endometrioides de baixo grau endometrial e ovariano (FIGO 2023 IA3), estudos recentes demonstram que existe uma relação clonal entre eles na grande maioria dos casos, indicando que o carcinoma surge no endométrio e se estende secundariamente ao ovário.^{13,14} Neste caso, eles devem ser tratados sem tratamento adjuvante (como se fossem dois primários independentes) quando preencherem os seguintes critérios:

- Morfologia endometriode de baixo grau;
- Não mais do que invasão miometrial superficial (invasão <50%);
- Ausência de LVSI e ausência de metástases adicionais;
- Tumor unilateral ovariano equivalente ao estágio FIGO IA de ovário.

Conforme os achados moleculares e/ou anatomopatológicos, os seguintes grupos prognósticos podem ser definidos para serem utilizados para delinear o tratamento adjuvante:⁷

Classificação de risco	Quando NÃO se sabe a classificação molecular	Quando se sabe a classificação molecular	Tratamento recomendado
Risco baixo	Estádio IA endometriode + baixo grau (G1/2) + LVSI negativo ou focal	Carcinoma endometrial POLEmut estágio I-II, sem doença residual Estádio IA dMMR/NSMP endometriode + baixo grau (G1/2) + LVSI negativo ou focal	Observação
Risco Intermediário	Endometriode estágio IB + baixo grau (G1/2) + LVSI negativo ou focal Endometriode estágio IA + alto grau (G3) + LVSI negativo ou focal Estádio IA não endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma misto) sem invasão miometrial	Estádio IB dMMR/NSMP endometriode + baixo grau (G1/2) + LVSI negativo ou focal Estádio IA dMMR/NSMP endometriode carcinoma + alto grau (G3) + LVSI negativo ou focal Estádio IA p53abn e/ou não endometriode (carcinoma seroso, de células claras, carcinosarcoma misto) sem invasão miometrial	Braquiterapia <i>Observação: A omissão de braquiterapia adjuvante pode ser considerada especialmente para pacientes com idade <60 anos</i>
Risco Intermediário Alto	Endometriode estágio I + LVSI substancial independentemente do grau e profundidade de invasão Endometriode estágio IB de alto grau (G3) independentemente do status LVSI Estádio II	Endometriode dMMR/NSMP estágio I + LVSI substancial independentemente do grau e profundidade de invasão Endometrio dMMR/NSMP estágio II carcinoma Estádio IB dMMR/NSMP endometriode carcinoma de alto grau (G3) independentemente do status LVSI	N0: RT pélvica <i>Observação: A braquiterapia adjuvante pode ser recomendada para diminuir recorrência vaginal</i> Nx (sem avaliação linfonodal): QT adjuvante adicional pode ser considerada, especialmente para LVSI de alto grau e/ou substancial

Classificação de risco	Quando NÃO se sabe a classificação molecular	Quando se sabe a classificação molecular	Tratamento recomendado
Alto Risco	Estádio III-IVA sem doença residual Estádio I-IVA não endometriode (seroso, células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma misto) com invasão miometrial e sem doença residual	Estádio III-IVA dMMR/ NSMP endometriode sem doença residual Carcinoma endometrial estágio I-IVA p53abn com invasão do miométrio Estádio I-IVA NSMP/ dMMR seroso, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma com invasão miometrial, sem doença residual	QT e RT adjuvantes (aos moldes do Portec-3* ou sequencial**) <i>Observação: QT isolada pode ser considerada</i>

***Esquema do Portec-3¹⁴**

- Cisplatina 50 mg/m² EV D1 e D29 concomitante à RT (48,6 Gy) seguido de
- Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos (iniciar após 2-3 semanas do término da RT; 28 dias após último ciclo de cisplatina).

****Tratamento sequencial**

- QT: Carboplatina AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas por 6 ciclos.
- Damos preferência para RT após o tratamento sistêmico.

Estádio III/IVA ressecado (tratamento adjuvante)

Pacientes com câncer de endométrio estágio III são consideradas de alto risco.

O tratamento inicial deve ser a cirurgia e as pacientes são candidatas a tratamento adjuvante com QT sistêmica ± RT.

Considerações e bases científicas para recomendações

No estudo Portec-3, pacientes com câncer de endométrio de alto risco – o que incluiu o estágio III – foram randomizadas para o tratamento adjuvante com QTRT (2 ciclos de cisplatina 50 mg/m² concomitante à RT pélvica, seguido de 4 ciclos de carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas) *versus* RT pélvica isolada. Com um seguimento mediano de 73 meses, a SG de 5 anos foi 81% no braço de QTRT *versus* 76% no braço com RT (HR 0,70; IC 95% 0,51-0,97). Nas pacientes estágio III houve benefício em termos de aumento de SG (SG de 5 anos 79 *versus* 69%; HR 0,63; IC 95% 0,41-0,99). Também foi observado aumento da toxicidade no braço com QTRT (G3 ou superior 61% *versus* 13%), principalmente hematológica.¹⁵

No estudo GOG-258, pacientes com câncer de endométrio estágio III a IVA foram randomizadas para receber o tratamento adjuvante com QTRT (cisplatina 50 mg/m² D1 e D29 durante a RT) seguido de carboplatina AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m² + filgrastima a cada 3 semanas por 4 ciclos) *versus* QT isolada (carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas por 6 ciclos). Com um seguimento mediano de 47 meses não houve diferenças em termo de SLP (HR 0,9; IC 95% 0,74-1,10) ou SG. O grupo de QTRT apresentou menor incidência de recorrência vaginal, pélvica e em LFN para-aórticos.¹⁶

O estudo Keynote B21 avaliou o papel da QT adjuvante em associação com pembrolizumabe nas pacientes com câncer de endométrio estádios I e II de alto risco (não endometriode ou p53 aberrante), e III/IV ressecadas (qualquer histologia) independente do *status* MMR. A RT adjuvante era opcional. Na população por intenção de tratamento, o pembrolizumabe não foi benéfico em termos de SLD (desfecho primário), mas no subgrupo dMMR (cerca de 25% das população do estudo), houve uma redução de risco de aproximadamente 70%.¹⁷ Baseado nestes resultados, o novo consenso da Esgo/Estro/ESP apresentado em fevereiro de 2025 em Roma considera utilizar imunoterapia associado a quimioterapia nesta população estágio III/IV ressecados com perfil dMMR (seguido ou não de RT).

Estádio III/IV irresssecáveis/ metastáticos ou recorrentes (tratamento paliativo)

Estima-se que 7 a 15% das pacientes com doença localizada (estádios I a II) evoluam com recorrência da doença¹⁸ e, destas, cerca de 50% apresentarão recorrência loco regional e à distância.¹⁹ Podem ser tratadas com cirurgia, seguida de QT e/ou RT. Estudos observacionais dão suporte para a cirurgia nessas pacientes.^{18,19} Nestes casos, quando a RT é indicada, é aceitável que seja realizada após completar o esquema de QT. A recorrência em pacientes com doença avançada ao diagnóstico pode ocorrer em até 60-70% dos casos.¹⁶

Em pacientes com doença metastática ao diagnóstico, a cirurgia deve ser considerada apenas se a avaliação pré-operatória indicar a possibilidade de ressecção de toda doença macroscópica com morbidade aceitável ou para o manejo de sintomas como sangramento, fístula ou obstrução intestinal.

Caso não tenha sido realizada anteriormente, a pesquisa de enzimas de reparo do DNA no tumor por IHQ (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou a pesquisa de MSI-H, a pesquisa de HER2 por IHQ e a pesquisa de receptores hormonais (RE/RP) por IHQ são importantes para a definição do tratamento sistêmico.

Tratamento sistêmico (1ª linha)

- dMMR: Carboplatina + Paclitaxel + Imunoterapia (Pembrolizumabe/Dostarlimabe/Durvalumabe).¹⁹⁻²¹
- pMMR: Carboplatina + Paclitaxel + Imunoterapia (Pembrolizumabe/Dostarlimabe/Durvalumabe) com ou sem iPARP na manutenção (Durvalumabe/Olaparibe).²⁰⁻²³
- Sem acesso ou contraindicação à imunoterapia: Carboplatina + Paclitaxel.
- Em casos selecionados de doença indolente/comorbidades e com doença de baixo grau com receptores hormonais positivos (perfil NSMP com RH positivo): Hormonioterapia paliativa.

Tratamento sistêmico (2ª linha)

Após progressão à QT (carboplatina/paclitaxel) sem imunoterapia

dMMR/MSI-H

- Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas por 35 ciclos (se disponível).²⁴
- Dostarlimabe 500 mg EV D1 a cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de 1.000 mg EV D1 a cada 6 semanas até progressão de doença (se disponível).²⁵

pMMR/MSS

- Lenvatinibe 20 mg VO 1x/dia + Pembrolizumabe 200 mg EV D1 a cada 3 semanas.²⁶

Após progressão à QT e imunoterapia

HER2 3+

- Trastuzumabe-deruxtecana 5,4 mg/kg EV D1 a cada 3 semanas.²⁷

QT monoterapia

- Doxorrubicina
- Paclitaxel

Hormonioterapia (casos selecionados)

Progestágenos

- Acetato de medroxiprogesterona 200-300 mg/dia VO, ou;
- Acetato de megestrol 160 mg/dia VO.²⁸

Tamoxifeno alternando com progestágenos

- Tamoxifeno 40 mg/dia VO por 3 semanas alternando com Medroxiprogesterona 160 mg/dia VO a cada 3 semanas.²⁹

Outros agentes³⁰

- Tamoxifeno 40 mg VO 1x/dia;
- Inibidores da aromatase;
- Fulvestranto 250 mg IM D1 a cada 4 semanas.

Considerações e bases científicas para recomendações

Em 1ª linha, recomenda-se o tratamento com esquema de carboplatina AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m² + imunoterapia (pembrolizumabe, dostarlimabe, durvalumabe), principalmente para as pacientes com padrão dMMR. Na população pMMR, pode-se adicionar iPARP à imunoterapia (olaparibe + durvalumabe).

Os estudos NRG 018 (pembrolizumabe),²⁰ Ruby parte 1 (dostarlimabe),²¹ Attend (atezolizumabe)²² e DUO-E (durvalumabe +/- olaparibe)²³ avaliaram o papel da adição de imunoterapia ao esquema de carboplatina e paclitaxel nas pacientes com câncer de endométrio estágio III/IV irressecáveis ou metastáticos. Todos eles atingiram seus desfechos primários. A magnitude do benefício foi maior na população dMMR, com HR para SLP de 0,30, 0,28, 0,36 e 0,42 para os estudos NRG 018, Ruby, Attend e DUO-E, respectivamente. Já para a população pMMR, o único estudo com poder estatístico para avaliar o papel da imunoterapia combinada a QT foi o estudo NRG 018, obtendo um HR de 0,54 (estatisticamente significativo). Nos demais estudos, o HR foi de 0,76, 0,92 e 0,77 (Ruby, Attend e DUO-E, respectivamente). No DUO-E as pacientes com perfil pMMR que receberam olaparibe e durvalumabe manutenção obtiveram um HR de 0,57 quando comparado a QT, o que levou a aprovação no Brasil para esta população (pMMR).

Em linhas subsequentes, deve-se levar em consideração o tratamento realizado previamente. Nas pacientes sem uso prévio de imunoterapia e com perfil dMMR recomenda-se tratamento com imunoterapia (pembrolizumabe ou dostarlimabe). Nos estudos de fase II Keynote 158 (pembrolizumabe)²⁴ e Garnet (dostarlimabe)²⁵ as pacientes com tumores dMMR foram tratadas com imunoterapia após falha à QT. As taxas de resposta foram de 48% e 43% respectivamente, e com respostas duradouras. Esses dados levaram à aprovação no Brasil destas medicações na população dMMR previamente tratadas com QT. Nas pacientes com perfil pMMR previamente expostas à quimioterapia, o estudo Keynote 775 avaliou a combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe.²⁶ Esta combinação demonstrou ganhos em taxa de resposta, sobrevidas livre de progressão e global quando comparada a monoquimioterapia (doxorrubicina ou paclitaxel).

Não há tratamento padrão para as pacientes que malogram a QT com imunoterapia em 1ª linha. Reexposição à carboplatina e paclitaxel, hormonioterapia, monoquimioterapia (ex: doxorrubicina ou paclitaxel), e terapia anti-HER2 são consideradas opções válidas. Pacientes que superexpressam HER2 (HER2 3+) podem se beneficiar de tratamento com trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd). No estudo Destiny-Panumor-02, as pacientes com IHQ HER2 3+ que tinham falhado a pelo menos uma linha prévia e foram tratadas com T-DXd obtiveram 84% de taxa de resposta, com duração de resposta duradoura, podendo ser uma opção nas pacientes que falharam a QT principalmente quando associada à imunoterapia previamente.²⁷

Recorrência local

RT e/ou cirurgia são opções de tratamento para recorrência locorregional.³¹



Considerações e bases científicas para recomendações

A maioria das recorrências de câncer de endométrio ocorrem em até 3 anos após o tratamento. O risco de recorrência local é menor nos pacientes que receberam RT.

Para pacientes que apresentaram recorrência locorregional, recomendamos seguimento com TC de tórax, abdômen e pelve a cada 6 meses nos primeiros 3 anos e depois a cada 6 a 12 meses nos 2 anos seguintes. Imagens podem ser feitas em qualquer momento se houver sintomas.⁸

Um estudo randomizado avaliou o papel da QT (cisplatina) associada à RT nas pacientes com recorrência local do câncer de endométrio. A adição de cisplatina não trouxe ganhos em SLP.³²

Seguimento

Anamnese e exame físico incluindo exame especular e pélvico bimanual a cada 3-6 meses nos primeiros 2 a 3 anos e depois a cada 6 meses até completar 5 anos e anualmente nos anos que se seguem.

Para pacientes com Síndrome de Lynch aconselhamento genético e seguimento específico é recomendado.

Pacientes devem ser educados sobre sintomas relacionados a recorrência bem como sobre modificação do estilo de vida, controle de peso, prática de atividade física, cessação de tabagismo, dieta balanceada e saúde sexual (uso de dilata-dores e lubrificantes se necessário).



Considerações e bases científicas para recomendações

Para pacientes com câncer de endométrio, o seguimento consiste basicamente na monitorização de sintomas e exame físico.

Imagens como TC, RM e PET/CT bem como coleta de CA-125 podem ser realizadas se clinicamente indicado.

Ainda não se sabe se a detecção precoce de doença assintomática traz melhora de desfechos clínicos.^{8,33}

Referências

1. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Intl J Gynecology & Obste.* 2023 Aug;162(2):383-94.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
3. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Sep;33(9):860-77.
4. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014 Nov;124(5):1042-54.
5. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019 Feb;29(2):792-805.
6. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol.* 2015 Oct;47(4):1189-202.
7. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Jan;31(1):12-39.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine cancer. [Internet]. [cited 2022 Mar 18]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
9. Shim SH, Chae SH, So KA, Lee SJ, Lee JY, Kim TJ, et al. Optimal duration of fertility-sparing hormonal treatment for early-stage endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):810-6.
10. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May;497(7447):67-73.
11. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Mar 28;317(12):1224-33.
12. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 1;37(16):1380-90.

13. Schultheis AM, Ng CKY, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatus S, et al. Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jun;108(6):djv427.

14. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, Horlings HM, Bashashati A, Senz J, et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jun;108(6):djv428.

15. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (Portec-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):295–309.

16. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2317–26.

17. Van Gorp T, Cibula D, Lv W, Backes F, Ortaç F, Hasegawa K, et al. ENGOT-en11/ GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase III study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2024 Nov;35(11):968–80.

18. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094–108.

19. Legge F, Restaino S, Leone L, Carone V, Ronsini C, Di Fiore GLM, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Feb;30(2):193–200.

20. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2159–70.

21. Colombo N, Harano K, Hudson E, Galli F, Antill Y, Choi CH, et al. LBA40 Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Ann Oncol.* 2023 Oct 1;34:S1281–2.

22. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145–58.

23. Westin SN, Moore KN, Chon HS, Lee JY, Pepin JT, Sundborg M, et al. LBA41 Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva ± olaparib (ola) as a first-line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): Results from the phase III DUO-E/ GOG-3041/ENGOT-EN10 trial. *Ann Oncol.* 2023 Oct 1;34:S1282–3.

- 24.** O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability–High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Mar;40(7):752–61.
- 25.** Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777.
- 26.** Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437–48.
- 27.** Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):47–58.
- 28.** Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, 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 Jun;17(6):1736–44.
- 29.** Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W, 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 Jan;92(1):10–4.
- 30.** van Weelden WJ, Massuger LFAG, ENITEC, Pijnenborg JMA, Romano A. Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2019;9:359.
- 31.** Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):201–9.
- 32.** Klopp AH, Enserro D, Powell M, Randall M, Schink JC, Mannel RS, et al. Radiation Therapy With or Without Cisplatin for Local Recurrences of Endometrial Cancer: Results From an NRG Oncology/GOG Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jul 10;42(20):2425–35.
- 33.** Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):3–10.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

